

232

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 № 44

| | |
|--|---|
| 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, відкрите, рандомізоване, активно-контрольоване випробування ефективності та безпеки роксадустату (FG-4592) у підтримуючому лікуванні анемії у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD) на стабільному діалізі, FGCL-4592-064 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза III |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 15 січня 2015 року по 19 вересня 2018 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати Америки |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: до 1200 Фактична: 741 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> • Оцінити ефективність та безпеку роксадустату порівняно з активним контролем (епоетин альфа) для підтримуючого лікування анемії у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності ТНН (ESRD) на стабільному діалізі. <u>Вторинні цілі:</u> • Оцінити застосування внутрішньовенних препаратів заліза на фоні прийому роксадустату порівняно з активним контролем (епоетин альфа) • Оцінити вплив роксадустату на параметри ліпідів сироватки, порівняно з активним контролем (епоетин альфа). |

| | |
|------------------------------------|--|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите, рандомізоване, активно контрольоване |
| 12. Основні критерії включення | <p>Критерії включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Суб'єкт був поінформований про дослідницький характер цього випробування та дав письмову інформовану згоду відповідно до інституційних, місцевих та національних правил. 2. Вік випробуваних був ≥ 18 років. 3. Суб'єкт отримував адекватний діаліз з використанням того ж методу діалізу для ESRD при нативних (не пересаджених) нирках ≥ 3 місяців до скринінгу і під час скринінгу. Згідно з поправкою 2 до протоколу, пацієнти, які проходять діаліз, отримують діаліз з приводу ESRD ≥ 2 тижнів, але ≤ 4 місяців на момент рандомізації. 4. Для суб'єктів, які одержують гемодіаліз (HD), судинний доступ повинен здійснюватися через нативну (неушкоджену) артеріовенозну фістулу чи трансплантат або через постійний тунельний катетер. Для суб'єктів, які отримували перитонеальний діаліз (ПД/PD), використовувався катетер ПД. 5. Суб'єкт приймав внутрішньовенний або підшкірний засіб, що стимулює еритропоез (ESA) протягом ≥ 8 тижнів до скринінгу. Призначена доза ESA повинна залишатися стабільною (зміна $\leq 30\%$) протягом 4 тижнів до рандомізації при прийомі епоетину або дарбепоетину та 8 тижнів при прийомі препарату Мірцера®. Згідно з поправкою до протоколу 2, пацієнти з діалізом (як визначено в критерії включення 3) повинні бути на ESA ≥ 4 тижнів до скринінгу. 6. Середнє з трьох останніх показників гемоглобіну (Hb) у центральній лабораторії під час періоду скринінгу має бути $\geq 9,0$ г/дл та $\leq 12,0$ г/дл; з абсолютною різницею $\leq 1,3$ г/дл між найвищим і найнижчим значенням. Зразки були отримані з інтервалом не менше 4 днів, та останні показники Hb мали бути в межах 10 днів до візиту для рандомізації. Відповідно до Поправки 2 до протоколу для пацієнтів, які пройшли діаліз, як визначено в Критерії включення 3, середнє з двох останніх показників гемоглобіну в центральній лабораторії під час періоду скринінгу має бути $\geq 8,5$ г/дл та $\leq 12,0$ г/дл; з абсолютною різницею $\leq 1,3$ г/дл між найвищим і найнижчим значенням. Досліджувані проби крові були отримані з інтервалом не менше 2 днів і останні показники Hb мали бути в межах 10 днів до візиту для рандомізації. 7. При скринінгу у суб'єкта був рівень феритину >100 нг/мл. Згідно з поправкою 2 до протоколу, суб'єкти з рівнем феритину <100 нг/мл при скринінгу кваліфікувалися після прийому добавок заліза (відповідно до місцевих стандартів лікування). 8. При скринінгу суб'єкт мав рівень насичення трансферину (TSAT) $\geq 20\%$. Згідно з поправкою 2 до протоколу суб'єкти з рівнем TSAT $<20\%$ при скринінгу пройшли кваліфікацію після прийому добавок заліза (згідно з місцевими стандартами лікування). 9. При скринінгу у суб'єкта був рівень фолієвої кислоти в сироватці \geq нижньої межі норми (LLN). Згідно з поправкою 2 до протоколу суб'єкти з рівнем фолієвої кислоти в сироватці $<LLN$ при скринінгу кваліфікувалися після прийому добавки фолієвої кислоти (відповідно до місцевих стандартів лікування). 10. При скринінгу суб'єкт мав рівень вітаміну B12 в сироватці $\geq LLN$. Згідно з поправкою 2 до Протоколу, суб'єкти з рівнем вітаміну B12 $<LLN$ при скринінгу, |

| | |
|---|---|
| | <p>кваліфікувались після прийому харчової добавки, що містить вітамін В12 (згідно з місцевими стандартами лікування).</p> <p>11. Аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза (AST) суб'єкта були ≤ 3-кратного верхнього краю норми (ULN), а загальний білірубін був $\leq 1,5$ x ULN при скринінгу.</p> <p>11. Маса тіла суб'єкта (суха вага у суб'єктів з HD) становила від 45,0 до 160,0 кг.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Таблетки роксадустату приймали перорально в дозах 20, 50 і 100 мг 3 рази на тиждень (TIW). Суб'єкти, яким для підтримки рівня гемоглобіну була потрібна наднизька доза ЕРО (наприклад, ≤ 1000 МО/тиждень) або роксадустату (< 60 мг/тиждень), могли отримати досліджуване лікування $< TIW$. Коригування дози дозволялося починаючи з 4 тижнів, надалі – кожні 4 тижні.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Дозу епоетину альфа визначали з використанням таблиці дозування (заснованої на середній щотижневій прописаній дозі ESA) суб'єктом, встановлений за 4 тижні до рандомізації (якщо хворий приймав епоетин або дарбепоетин), та середньомісячної (4-тижневої) прописаної дози ESA за 8 тижнів до рандомізації (якщо хворий приймав препарат Мірцера®). Пацієнтам, які отримують HD, дози епоетину альфа вводилися внутрішньовенно (TIW) відповідно до інструкції із застосування в США, відповідним чином кваліфікованим персоналом. Для суб'єктів, яким потрібна наднизька доза ЕРО (наприклад, ≤ 1000 МО/тиждень), частота введення могла бути скоригована відповідно до місцевих стандартів лікування. Для суб'єктів, які отримують HD або PD у домашніх умовах, дозу та частоту лікування визначав дослідник відповідно до місцевих стандартів лікування.</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком наступних ЛЗ, які були заборонені:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-який досліджуваний препарат від 4 тижнів до скринінгу до кінця випробування (EOS). • Андрогени від скринінгу до EOS. • Залізохелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін/ десферіоксамін, деферипрон або деферазирокс) від 4 тижнів до рандомізації до EOS. • Дапсон (у будь-якій дозі) від скринінгу до EOS. • Хронічні дози ацетамінофену/парацетамолу $> 2,0$ г/день з моменту рандомізації до 1 тижня після закінчення лікування (EOT). |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Було визначено основні кінцеві точки ефективності випробування по регіонах (США та за межами США) наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для звітних документів в США (FDA): зміна гемоглобіну від початкового рівня до середнього протягом періоду оцінки, визначеного з 28 по 52 тиждень. • Для звітних документів за межами США: зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня гемоглобіну з 28-го по 36-й тиждень без проведення терапії порятунку (наприклад, переливання еритроцитів або терапії порятунку ESA) протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду. <p>Вторинними кінцевими точками ефективності були наступні:</p> |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • В США (вимоги FDA): Частка суб'єктів із середнім рівнем гемоглобіну протягом періоду оцінки, що визначається з 28 по 52 тижень $\geq 10,0$ г/дл. • Вимоги за межами США: Частка суб'єктів з відповіддю на гемоглобін, що визначається як середній рівень гемоглобіну протягом тижнів з 28 по 36 у цільовому діапазоні від 10,0 до 12,0 г/дл, які не отримували терапію екстреної допомоги протягом 6 тижнів до і протягом цього 8-тижневого оцінюваного періоду. • Зміна від початкового рівня холестерину/ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) до середнього рівня холестерину ЛПНЩ на 12-28 тижнях. • Зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня протягом 18-24 тижнів для суб'єктів з вихідним рівнем hs-CRP > ULN. • Середнє щомісячне внутрішньовенне вживання заліза на одного суб'єкта протягом періоду лікування протягом тижнів з 28 до 52 (щомісяця визначається як період у 4 тижні). • Час першого переливання еритроцитів під час лікування. • Зміна середнього артеріального тиску (МАР) від початкового рівня до значення МАР, усередненого за 20-28 тижнів. • Час до першого загострення артеріальної гіпертензії: збільшення від вихідного рівня систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 20 мм рт. ст. і САТ ≥ 170 мм рт. ст. або збільшення від вихідного рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ≥ 15 мм рт. ст. і ДАТ ≥ 100 мм рт. ст. на тижнях 28-52. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Безпека конкретного (по сайту) випробування оцінювалася так:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища, що виникають у зв'язку з лікуванням (TEAE), та серйозні небажані явища, що виникають у зв'язку з лікуванням (TESAE). НЯ/ПР розглядалося як пов'язані з лікуванням TEAE, якщо їх не було до прийому першої дози досліджуваного препарату або були до прийому першої дози досліджуваного препарату, але посилилися протягом періоду лікування до 28 днів після останньої дози досліджуваного препарату або до запровадження прийому іншого препарату від анемії (крім рандомізованого лікування). • Клінічні лабораторні параметри (гематологія, біохімія, ліпідний профіль сироватки, профіль сироваткового заліза, гепіцидин, hs-CRP, HbA1c), включаючи клінічно значущі зміни порівняно з вихідним рівнем. • Основні показники життєдіяльності (sBP та dBP, частота пульсу, частота дихання), загальне обстеження лікарем та електрокардіограма (ЕКГ). |
| 18. Статистичні методи | <p>Аналіз ефективності</p> <p>Згідно з документами для США (FDA), аналізи ефективності проводилися у групах пацієнтів, яким призначено лікування (ITT), та у групах повного аналізу (FAS). Для нормативних документів Європейського Союзу (ЕС) аналіз ефективності на перевагу проводився у популяції FAS, а аналіз ефективності на неповноцінність проводився у наборі протоколів (PPS).</p> <p>Первинний аналіз ефективності - дані із США. Первинна гіпотеза, яку потрібно було перевірити для первинного аналізу ефективності, полягала в наступному:</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>H0: середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 28 тижня по 52 тижень у групі роксадустату \leq середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у групі епоетину альфа мінус 0,75 г/дл проти:</p> <p>H1: зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 28-го по 52-й тижень у групі роксадустату $>$ середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у групі епоетину альфа мінус 0,75 г/дл</p> <p>Була використана модифікована модель множинного аналізу коваріантності (MI-ANCOVA), яка містила терміни (змінні) для групи лікування, базового виміру гемоглобіну та факторів стратифікації, за винятком середнього кваліфікуючого скринінгового гемоглобіну ($\leq 10,5$ проти $> 10,5$ г/дл). Первинний аналіз ефективності ґрунтувався на розрахунковій різниці між загальними середніми ефектами двох обробок протягом періоду оцінки з урахуванням моделі об'єднаного аналізу коваріації (ANCOVA). Дана нульова гіпотеза була відхилена, якщо двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці між двома групами лікування з використанням моделі MI-ANCOVA повністю перевищував -0,75 г/дл. У цьому аналізі не піддавалися виключенню з розгляду показників гемоглобіну під впливом терапії порятунку.</p> <p>Первинний аналіз ефективності - дані за межами США. Первинна гіпотеза, яку потрібно було перевірити для первинного аналізу ефективності, полягала в наступному: H0: середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього з 28-го по 36-й тижень у групі роксадустату \leq середньої зміни гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у групі епоетину альфа мінус 0,75 г/дл проти:</p> <p>H1: зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього значення з 28 тижня по 36 тижень у групі роксадустату $>$ середньої зміни гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у групі епоетину альфа мінус 0,75 г/дл для суб'єктів, яким знадобилася терапія екстреної допомоги (наприклад, терапія порятунку, що включала введення ESA або переливання еритроцитарної маси); показники Hb після початку терапії порятунку виключались з аналізу на період до 6 тижнів (або 8 тижнів, якщо подія сталася протягом періоду оцінки) з останньої дати терапії порятунку.</p> <p>Модель MMRM використовувалася з вихідним значенням як кваріати та групи лікування, відвідування (до 52 тижня), взаємодії групи лікування та відвідування та факторів стратифікації, за винятком середнього кваліфікованого скринінгового Hb ($\leq 10,5$ проти $> 10,5$ г/дл) в якості фіксованих ефектів. Нульова гіпотеза була відкинута, якщо двосторонній 95% довірчий інтервал для різниці найменших середніх квадратів між двома групами лікування, що використовують модель MMRM, був повністю вище -0,75 г/дл.</p> <p>Процедури аналізу ефективності (вторинні кінцеві точки) Після того, як нульові гіпотези були відхилені для первинних кінцевих точок, вторинні кінцеві точки були протестовані з використанням процедури тестування з фіксованою послідовністю:</p> <p>Вимоги в США (FDA): частка суб'єктів із середнім рівнем гемоглобіну протягом періоду оцінки, що визначається з 28 по 52 тижень $\geq 10,0$ г/дл.</p> |
|--|---|

| | <p>Вимоги за межами США: частка суб'єктів із середнім рівнем гемоглобіну в діапазоні від 10,0 до 12,0 г/дл, які не отримували терапію екстреної допомоги протягом 6 тижнів до та протягом цього 8-тижневого оцінюваного періоду.</p> <p>Гіпотеза, яка має бути перевірена для першого вторинного аналізу ефективності, була такою:</p> <p>H0: Рівень відповіді на гемоглобін для суб'єктів групи роксадустату - частота відповіді на гемоглобін у суб'єктів групи епоетину альфа ≤ 15% проти</p> <p>H1: Рівень відповіді на гемоглобін у суб'єктів групи роксадустату - частота відповіді на гемоглобін у суб'єктів групи епоетину альфа > 15%</p> <p>Було розраховано двосторонній 95% довірчий інтервал для різниці між двома рівнями респондентів (роксадустат - ESA) на основі підходу Мієттінена-Нурмінена з поправкою на групу лікування та фактори стратифікації, та була оголошена не менша ефективність, якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу була більше -15%.</p> <p>Безпека: для узагальнення всіх даних безпеки використовувалася описова статистика.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------|-----|--|--|-------------|-----------|----------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------|-----------|-----------|---|-----------|----------|--|----------|----------|------|-----------|----------|
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Всього</th> <th>741</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Роксадустат</th> <th>Епоетин-А</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>187 (50,5%)</td> <td>215 (58,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>183 (49,5%)</td> <td>156 (42,0%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>57,6 (13,6)</td> <td>58,4 (13,3)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>165 (44,6%)</td> <td>184 (49,6%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>158 (42,7%)</td> <td>156 (42,0%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>21 (5,7%)</td> <td>15 (4,0%)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці/корінні жителі Аляски</td> <td>10 (2,7%)</td> <td>7 (1,9%)</td> </tr> <tr> <td>Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>3 (0,8%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>15 (4,1%)</td> <td>6 (1,6%)</td> </tr> </tbody> </table> | Всього | 741 | | | Роксадустат | Епоетин-А | Чоловіки | 187 (50,5%) | 215 (58,0%) | Жінки | 183 (49,5%) | 156 (42,0%) | Середній вік (SD) | 57,6 (13,6) | 58,4 (13,3) | Європеїдна раса | 165 (44,6%) | 184 (49,6%) | Негроїдна раса або афроамериканці | 158 (42,7%) | 156 (42,0%) | Монголоїдна раса | 21 (5,7%) | 15 (4,0%) | Американські індіанці/корінні жителі Аляски | 10 (2,7%) | 7 (1,9%) | Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану | 1 (0,3%) | 3 (0,8%) | Інші | 15 (4,1%) | 6 (1,6%) |
| Всього | 741 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Роксадустат | Епоетин-А | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 187 (50,5%) | 215 (58,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 183 (49,5%) | 156 (42,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 57,6 (13,6) | 58,4 (13,3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 165 (44,6%) | 184 (49,6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса або афроамериканці | 158 (42,7%) | 156 (42,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Монголоїдна раса | 21 (5,7%) | 15 (4,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Американські індіанці/корінні жителі Аляски | 10 (2,7%) | 7 (1,9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану | 1 (0,3%) | 3 (0,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Інші | 15 (4,1%) | 6 (1,6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>Результати первинних аналізів ефективності наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> У популяції ІТТ (дані США) середнє значення найменших квадратів (LSMean) (стандартна помилка середнього [SEM]) [95% CI] різниці лікування для зміни від вихідного рівня до середнього Hb протягом 28-52 тижнів незалежно від терапії порятунку складала 0,48 г/дл (95% CI 0,37, 0,59), демонструючи, що роксадустат не поступався епоетину альфа у підтримці рівнів Hb. Переваги роксадустату над епоетином альфа було досягнуто, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці в лікуванні була вищою 0 (p<0,0001). У популяції PPS (вимоги за межами США), включеної у вихідний протокол, різниця в лікуванні LSMean (SEM) [95% ДІ] для зміни від початкового рівня до середнього Hb за 28-36 тижнів коригування для терапії порятунку становило 0,55 (95% ДІ: 0,404, 0,687), демонструючи, що роксадустат не поступається епоетину альфа у підтримці рівня гемоглобіну. Переваги роксадустату над епоетином альфа в популяції PPS було досягнуто, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці в лікуванні була вищою 0 (p<0,0001). <p>Результати вторинних кінцевих точок ефективності, які були протестовані з використанням процедури тестування з фіксованою послідовністю, є наступними:</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

228

- Для США (FDA): більш висока частка суб'єктів у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа (66,1% проти 58,6%, відповідно) мали середній рівень $Hb \geq 10$ г/дл з 28 по 52 тижні періоду лікування незалежно від одержання терапії порятунку. Не менша ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа була встановлена для цієї вторинної кінцевої точки, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу була вищою за межу не меншої ефективності -15%.

- Вимоги за межами США: трохи вища частка суб'єктів у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа (64,1% проти 60,8%, відповідно) мали середній рівень гемоглобіну від 10 до 12 г/дл з 28 по 36 тижня періоду лікування без отримання терапії порятунку. Не менша ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа була встановлена для цієї вторинної кінцевої точки, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу була вищою за межу не меншої ефективності -15%.

- Що стосується змін холестерину/ЛПНЩ від вихідного рівня до середнього значення протягом тижнів з 12 по 28 (незалежно від використання гіполіпідемічних препаратів), суб'єкти, які отримували роксадустат, значимо знизили середній рівень холестерину ЛПНЩ порівняно з епоетином альфа (LSMean [SEM] [95%] ДІ) різниця лікування становила -14,67 [1,514] мг/дл [-17,640, -11,695] ($p < 0,001$). Ефект зниження рівня холестерину ЛПНЩ виявився вже на 4 тижні і був стійким. Окрім того, результати пошукових аналізів показали, що також більш стійке зниження інших оцінюваних ліпідних параметрів (загального холестерину, відношення ЛПНЩ /ліпопротеїнів високої щільності [ЛПВЩ] і не-ЛПНЩ) роксадустату в порівнянні з епоетином альфа < 100 мг/дл у середньому за тижні з 12 по 28 у порівнянні з групою епоетину альфа.

- Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього за 18-24 тижні незалежно від терапії порятунку у суб'єктів з вихідним рівнем $hs\text{-CRP} > ULN$, тобто у суб'єктів із запаленням (189 і 176 осіб, відповідно), було більше у групі роксадустату, ніж у групі епоетину альфа у популяції FAS (0,61 г/дл проти -0,03 г/дл, відповідно). Роксадустат не поступався епоетину альфа, оскільки нижня межа 95% довірчих інтервалів була вищою за межу не меншої ефективності, що дорівнює -0,75. Роксадустат також перевершував епоетин альфа, оскільки нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці в лікуванні була більшою за 0 ($p < 0,0001$). У групі роксадустату середні щотижневі дози роксадустату до 52 тижня були аналогічні початковій дозі 1-го дня і були порівнянні як у суб'єктів, що приймали роксадустат на вихідному рівні, $hs\text{-CRP} > ULN$, так і на вихідному рівні $hs\text{-CRP} \leq ULN$. У групі епоетину альфа, середні тижневі дози епоетину альфа до 52 тижнів неухильно підвищувалися в порівнянні з початковою дозою в 1-й день; у суб'єктів з вихідним рівнем $hs\text{-CRP} > ULN$ спостерігалось більш високе збільшення дози епоетину альфа порівняно з суб'єктами з вихідним рівнем $hs\text{-CRP} \leq ULN$ епоетину альфа.

- Відносно внутрішньовенного введення препаратів заліза, середнє щомісячне внутрішньовенне введення заліза з 28 по 52 тижень у суб'єктів у групі роксадустату становило 17,1 мг, а у групі епоетину альфа – 37,0 мг ($p = 0,00091$). Протягом цього періоду, з 28 по 52 тижні, була менша частка суб'єктів, які отримували внутрішньовенне введення заліза у групі роксадустату, порівняно з групою епоетину альфа, 286 (77,5%) випробуваних з роксадустатом та 319 (86,2%) епоетином альфа, відповідно.

| | |
|------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Відносно часу до першого переливання еритроцитарної маси під час лікування, менша група пацієнтів отримувала переливання крові під час лікування у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа для FAS, 46 пацієнтів, (12,5%) та 78 пацієнтів (21,1%), відповідно. Середній час до події не було оцінено. Частота випадків на 100 PEY першого переливання еритроцитів під час лікування була меншою у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа для FAS (7,4 проти 10,3 на 100 PEY, відповідно). Роксадустат не поступався епоетину альфа, оскільки верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу відношення ризиків була меншою за 1,8. Відношення ризиків для лікувального ефекту для часу до першого переливання еритроцитів складало 0,67 (95% ДІ: 0,466, 0,970) на користь роксадустату порівняно з епоетину альфа (p = 0,0337). Вказані результати демонструють, що роксадустат значимо знижує ризик переливання еритроцитів порівняно з епоетином альфа. • Щодо середньої зміни САТ від вихідного рівня до значення САТ, усередненого за 20-28 тижнів, не було значних відмінностей між групами лікування (LSMean [SEM] [95% ДІ] 0,69 (0,739) мм рт. ст. [-0,760, 2.142] (p = 0,3500) Переваги роксадустату в порівнянні з епоетином альфа не було досягнуто, тому процедура тестування з фіксованою послідовністю зупинилася на цій кінцевій точці. <p>У популяції FAS загострення артеріальної гіпертензії протягом 28-52 тижнів було зареєстровано у 32,0% та 29,7% суб'єктів у групах роксадустату та епоетину альфа відповідно. Середній час до першого загострення гіпертензії не оцінюється. Верхня межа двостороннього 95% ДІ для HR була меншою за 1,8 (HR: 1,26; 95% ДІ: 0,972, 1,639). Формально (в моделі) ці показники не оцінювалися.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Аналогічна пропорція пацієнтів повідомила принаймні про одне пов'язане з лікуванням ТЕАЕ (91,6% і 91,4% суб'єктів у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа, відповідно) і повідомила про пов'язане з лікуванням ТЕАЕ з максимальним ступенем тяжкості ≥ 3 (58,9% та 59,5%, відповідно). Більш висока частка суб'єктів у групі роксадустату, ніж у групі епоетину альфа, повідомила про пов'язане з лікуванням ТЕАЕ, яке дослідник вважав принаймні можливо пов'язаним з досліджуваним препаратом (14,6% проти 8,6%, відповідно), та було пов'язаним з лікуванням ТЕАЕ, що приводило до припинення випробування препарату (7,0% та 3,8%). Відносно більш висока частка «пов'язаних НЯ» та НЯ, що призводять до припинення випробування, може розглядатися як відображення дизайну відкритого випробування.</p> <p>Найчастіше зустрічаються наступні пов'язані з лікуванням ТЕАЕ за класами системних органів (SOC): інфекції та інвазії (57,3% і 60,0%, відповідно); шлунково-кишкові розлади (54,3% та 54,2%); рани, отруєння та процедурні ускладнення (53,0% та 58,6%); загальні розлади та розлади в місці введення ЛЗ (44,9% та 43,8%); респіраторні, торакальні та середостінні розлади (42,2% та 49,5%); порушення обміну речовин та харчування (41,1% та 43,8%); розлади нервової системи (39,7% та 40,0%); серцеві захворювання (37,0% та 43,5%).</p> <p>Десять найчастіше зареєстрованих пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ ($\geq 5\%$ суб'єктів у будь-якій групі) включали нудоту (17,0% порівняно з 16,2% суб'єктів у групі роксадустату проти епоетину альфа, відповідно),</p> |

240

включали артеріальну гіпертензію (16,5% проти 12,7%), блювання (16,2% проти 15,4%), задишку (15,1% проти 18,1%), діарею (14,6% проти 18,9%), гіперкаліємію (16,2% проти 15,1%), ускладнення в області артеріовенозної фістули (15,7% проти 19,5%), біль у кінцівках (13,2% та 15,9%), кашель (13,5% проти 18,6%) та падіння (10,0% проти 15,7%). Поширеними пов'язаним з лікуванням ТЕАЕ ($\geq 5\%$ пацієнтів), у яких частота випадків у групі роксадустату в 2 рази нижче, ніж у епоетину альфа, були ускладнення з боку судинного доступу (2,7% і 6,5%), набряк легень (1,9% і 6, 5%) та стенокардія (3,0% та 6,2%). Зазвичай не повідомлялося про пов'язані з лікуванням ТЕАЕ з удвічі більшою частотою випадків у групі роксадустату в порівнянні з епоетином альфа.

Поширені пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, пов'язані з судинним доступом /постійно використовується для діалізу/ ($\geq 5\%$ пацієнтів), про нижчу частоту випадків у групі роксадустату в порівнянні з епоетином альфа включали ускладнення в області артеріовенозної фістули (15,7% і 19,5% відповідно), тромбоз артеріовенозної фістули (10% і 11,4%) та судинні захворювання. ускладнення з боку судинного доступу (включаючи ускладнення судинного трансплантату) (2,7% проти 6,5%). Тромбоз AV-трансплантату був єдиним поширеним пов'язаним з лікуванням ТЕАЕ ($\geq 5\%$ пацієнтів), про який повідомлялося як про більш високу частоту випадків у групі роксадустату в порівнянні з епоетином альфа (8,4% і 7,6% відповідно).

Аналогічна частка суб'єктів у групах роксадустату та епоетину альфа повідомляла про ТЕСАЕ (65,4% та 67,0% відповідно). Вважалося, що більшість ТЕСАЕ не пов'язані з досліджуваним препаратом. Дванадцять (3,2%) суб'єктів у групі роксадустату та 11 (3,0%) суб'єктів у групі епоетину альфа мали ТЕСАЕ, що призвело до припинення прийому досліджуваного препарату.


Згідно з SOC, найбільш частими ТЕСАЕ у групах роксадустату та епоетину альфа, відповідно, були інфекції та інвазії (29,5% та 33,8%); серцеві порушення (24,1% та 28,6%); рани, отруєння та процедурні ускладнення (17,0% та 16,5%); порушення обміну речовин та харчування (15,4% та 16,2%); респіраторні, торакальні та середостінні розлади (11,1% та 18,4%).

ТЕСАЕ, що зустрічаються у $\geq 5\%$ суб'єктів у будь-якій групі лікування, були гострі МІ (8,4% та 7,0% у групі роксадустату або епоетину альфа, відповідно), пневмонія (8,1% та 10,5%), гіперкаліємія (6,8% та 6,8%), перевантаження рідиною (6,5% та 7,3%), застійна серцева недостатність (6,2% та 6,2%), анемія (4,3% та 5, 4%), зупинка серця (5,4% та 6,2%), сепсис (4,9% та 6,2%), гостра дихальна недостатність (4,1% та 7,0%) та гіпотензія (4, 9% та 5,1%). ТЕСАЕ, зареєстровані в нижчій частці суб'єктів у групі роксадустату, порівняно з епоетином альфа (різниця $\geq 2\%$), включали пневмонію (8,1% проти 10,5%); гостру дихальну недостатність (4,1% проти 7,0%), плевральний випіт (1,1% проти 3,2%), набряк легень (0,8% проти 4,1%) та остеомієліт (0,8% проти 3,2%).

Аналогічна частка суб'єктів групи роксадустату (62 суб'єкта, 16,8%) проти групи епоетину альфа (58 суб'єктів, 15,7%) зазнала летальних ТЕСАЕ. Зупинка серця була найчастішим ТЕСАЕ, що призводить до летальних наслідків в обох групах лікування, та була зареєстрована у 17 суб'єктів (4,6%) та 22 пацієнтів (5,9%) у групах роксадустату та епоетину альфа, відповідно, з подальшою зупинкою серця та дихання у 6 (1,6%) суб'єктів в обох групах лікування.

| | |
|---------------------------|---|
| | <p style="text-align: right;">241</p> <p>Не можна було вважати, що летальні ТЕАЕ були пов'язані з роксадустатом.</p> <p>В цілому, за винятком змін рівня гемоглобіну, показників функції печінки, калію, креатиніну сироватки та азоту сечовини /крові/ (BUN), середні лабораторні показники не змінювалися з часом клінічно значущим чином. Індивідуальне підвищення активності печінкових ферментів під час випробування спостерігалось нечасто та, як правило, було тимчасовим; в жодній із груп лікування ознак серйозної / загрозливої гепатотоксичності (по емпіричній закономірності Хая) не спостерігалось.</p> <p>Однак у одного суб'єкта в групі епоетину альфа спостерігалось одночасне підвищення АСТ $\geq 3 \times \text{ULN}$ та загального білірубину $> 2 \times \text{ULN}$ через механічну жовтяницю, спричинену холангіокарциномою, що призвело до раннього припинення участі суб'єкта у випробуванні.</p> <p>Щодо основних показників життєдіяльності чи оцінки ЕКГ, жодних значних поздовжніх відмінностей не спостерігалось в жодній із груп лікування. Параметри артеріального тиску (sBP, dBP, MAP) були незначними порівняно з вихідним рівнем у групах як роксадустату, так і епоетину альфа. В цілому, ТЕАЕ і ТЕСАЕ, зареєстровані в обох групах лікування, були збалансовані і відповідали подіям, які зазвичай спостерігалися в популяції пацієнтів, залежних від діалізу. Загалом, нових сигналів з безпеки виявлено не було, та було визнано роксадустат як засіб, що має належну безпеку при тривалому застосуванні для підтримки гемоглобіну у хворих на діалізі.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>Кожна з основних кінцевих точок ефективності, встановлених для США та за межами США, була досягнута. При застосуванні в США роксадустат не поступався епоетину альфа щодо зміни рівня гемоглобіну від вихідного рівня до середнього протягом з 28 до 52 тижнів, незалежно від терапії порятунку. Для застосування поза США роксадустат не поступався епоетину альфа щодо зміни гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня гемоглобіну з 28-го по 36-й тиждень без проведення терапії порятунку (екстреної допомоги) протягом 6 тижнів до і під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду. Перевага роксадустату над епоетином альфа була доведена як США, так і за межами США.</p> <p>Були досягнуті ключові вторинні кінцеві точки ефективності, включаючи кінцеві точки, пов'язані з респондентами по Нб, холестерину/ЛПНІЦ, відповіддю по гемоглобіну у пацієнтів із запаленням (початковий рівень hs-CRP $> \text{ULN}$) та щомісячному внутрішньовенному введенні препаратів заліза. Ключова вторинна кінцева точка ефективності – час до першого переливання еритроцитів під час лікування – також відповідала співвідношенню ризиків та 95% довірчому інтервалу: 0,67 (0,466, 0,970); р-значення 0,0337. Було досягнуто кілька додаткових кінцевих точок ефективності, включаючи довгострокову підтримку рівня гемоглобіну.</p> <p>Випадки ТЕАЕ і ТЕСАЕ були збалансовані між групами роксадустату та епоетину альфа і в цілому відповідали тим, які зазвичай очікуються в досліджуваній популяції пацієнтів з ESRD, які періодично отримують діаліз. Загалом, не було виявлено жодних проблем з безпекою, та було встановлено, що роксадустат не поступається епоетину альфа при тривалому застосуванні для підтримки рівня гемоглобіну у діалізо-залежних пацієнтів. Летальні випадки та серйозні небажані (несприятливі) серцево-судинні події (MACE) та події MACE-Plus будуть проаналізовані інтегрально, в об'єднаному аналізі з результатами інших випробувань фази 3 (у хворих, залежних від діалізу), та представлені окремо.</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 № 45

| | |
|--|---|
| 1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ІВРЕНЗО (IVRENZO) |
| 2. Заявник | Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди |
| 3. Виробник | Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛІС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛІС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i> |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Фаза 2, рандомізоване, відкрите випробування титрування дози, ефективності та безпеки FG-4592 (роксадустат) у недіалізних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією, FGCL-4592-041 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза ІІв |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 29 жовтня 2010 року по 13 червня 2012 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати Америки |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 144 Фактична: 145 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> оцінити ефективність та безпеку роксадустату у корекції анемії у недіалізних пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ND-CKD). <u>Вторинні цілі:</u> оцінка початкових доз роксадустату та режиму коригування дози для оптимізації лікування анемії у недіалізних пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ND-CKD). |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове, багатодозове випробування |
| 12. Основні критерії включення | Дорослі з хронічною хворобою нирок (ХХН) 3 або 4 стадії віком від 18 до 75 років з масою тіла 45–140 кг та гемоглобіном (Hb) ≤ 10,5 г/дл. Суб'єкти старше 75 років або з ХХН 5 стадії допускалися на розсуд медичного спостерігача (монітора), призначеного спонсором, в індивідуальному порядку, залежно від стану здоров'я. |

| | |
|---|---|
| | <p>Відповідні суб'єкти мали вихідний рівень (BL) феритину > 30 нг/мл, насичення трансферину \geq 5%, а рівні фолієвої кислоти та вітаміну B12 у сироватці \geq нижньої межі норми.</p> <p>Відповідні суб'єкти також повинні були мати значення аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази \leq 2 рази вище за верхню межу норми (ULN), загальний білірубін \leq ULN і лужна фосфатаза \leq 2 рази ULN при BL.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Перорально приймали желатинові капсули роксадустату з наступними дозуваннями: 20 мг, 50 мг та 100 мг. Усі рандомізовані суб'єкти отримували роксадустат. Суб'єктам у когортах А та В вводили початкові дози досліджуваного лікарського засобу тричі на тиждень (TIW) з використанням багаторівневої схеми дозування залежно від ваги. Суб'єктам у когортах С та D давали спочатку фіксовану початкову дозу роксадустату 50 та 100 мг TIW, відповідно. Суб'єктам у когорті Е давали початкові дози, що досліджуються, двічі на тиждень (BIW) з використанням багаторівневої схеми дозування залежно від ваги. Суб'єктам когорти F давали спочатку фіксовану початкову дозу роксадустату 70 мг TIW. Зміни від початкової частоти дозування були реалізовані у певних когортах відповідно до критеріїв, специфічних для когорти.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не використовується. |
| 15. Супутня терапія | <p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком наступних ЛЗ, які були заборонені:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Терапія андрогенами, дефероксаміном, деферипроном або деферасироксом протягом 12 тижнів до рандомізації та до завершення випробування. • Переливання еритроцитарної маси протягом 8 тижнів до рандомізації та до завершення випробування. вказані обмеження не поширювалися на пацієнтів із гострою кровотечею. • Внутрішньовенне введення препаратів заліза від початку рандомізації до завершення випробування. Використання пероральних добавок заліза мало бути зведене до мінімуму, наскільки це можливо. • Будь-який ESA протягом 12 тижнів до рандомізації та до завершення випробування. • Дапсон або ацетамінофен > 2,0 г/день або > 500 мг на дозу, повторювану кожні 6 годин, з дня рандомізації до завершення випробування. <p>У випадках, коли суб'єкт не реагує належним чином на досліджувані ЛЗ, дозволялася терапія порятунку, така як внутрішньовенне введення препаратів заліза, переливання еритроцитарної маси або використання засобу, що стимулює еритропоез (ESA), якщо це вважалося клінічно показаним лікарем суб'єкта. Такі випадки та подальший прийом досліджуваного лікарського засобу необхідно обговорити з медичним спостерігачем за випробуванням в індивідуальному порядку.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Первинною кінцевою точкою ефективності була кумулятивна кількість (%) суб'єктів з відповіддю по Hb, визначеною як рівень Hb \geq 11,0 г/дл та збільшення Hb \geq 1,0 г/дл від BL до (початку) 17 тижня випробування.</p> <p>Значення BL Hb для аналізу ефективності було визначено як середнє значення трьох центральних значень лабораторних Hb: останні два скринінга значень гемоглобіну з інтервалом</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>щонайменше 7 днів до рандомізації плюс одне значення гемоглобіну на 1-й день періоду лікування.</p> <p>Був ряд вторинних кінцевих точок ефективності, включаючи сукупне число (%) суб'єктів, у яких рівень Hb збільшився на ≥ 1 г/дл, зміна значень Hb порівняно з VL у різні моменти часу, сукупна кількість суб'єктів, що досягли різних заданих рівнів Hb, середній час до відповіді на гемоглобін, як визначено в первинній кінцевій точці, кількість суб'єктів, яким потрібна екстрена терапія або терапевтична флеботомія, кількість суб'єктів, виключених із випробування через неадекватну ефективність та необхідність коригування дози.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Безпека оцінювалася з історії хвороби, показників життєво важливих функцій, фізичних оглядів, клінічних лабораторних показників [включаючи тести функції печінки та загальний аналіз крові], електрокардіограм (ЕКГ), небажаних явищ (АЕ) та супутніх ЛЗ.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p><u>Первинний аналіз ефективності</u></p> <p>Первинний параметр ефективності у цьому дослідженні було визначено як сукупне число (%) суб'єктів, які досягли відповіді гемоглобіну до 17 тижня.</p> <p>Відповідь по Hb у цьому дослідженні визначалася як присутність (в той же час) як рівня Hb ≥ 11 г/дл, так і збільшення Hb на ≥ 1 г/дл від VL (базового рівня), де VL визначалося як середнє значення останніх трьох доступних значень Hb, отриманих до першої дози.</p> <p>Було обчислено 95% довірчий інтервал для частки респондентів, який представлений з використанням методу Клоппера-Пірсона.</p> <p><u>Вторинні аналізи ефективності</u></p> <p>При необхідності будь-які кінцеві точки, що включають пропорції [кількість (%)] суб'єктів, сумувалися за кількістю та відсотком.</p> <p>При необхідності, наступні кінцеві точки були проаналізовані з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA) з використанням підходу з перенесенням останнього спостереження (LOCF) з обробкою як фіксований ефект і відповідної VL як коваріати. Аналіз з використанням повторних вимірювань змішаної моделі (MMRM) також був виконаний для обраних кінцевих точок як аналіз чутливості.</p> <p>Для оцінки корекції анемії початковою дозою та титруванням дози:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна рівня гемоглобіну з VL на 5, 9, 13 та 17 тижнях, а також на 21 та 25 тижнях для когорти з 24 тижнями лікування. • Середній % запланованих щотижневих значень Hb, що підтримуються між 11-12, 11-13 та 10,5-13 г/дл протягом тижнів 5-8, 9-12, 13-16 та 17-20, а також тижнів 21-24 та 25-28 для когорти з 24-тижневим лікуванням. <p>Для оцінки підтримки рівня гемоглобіну після відповіді на рівень гемоглобіну:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна рівня гемоглобіну після досягнення $\geq 11,0$ г/дл із збільшенням рівня гемоглобіну на $\geq 1,0$ г/дл через тиждень після відповіді на рівень гемоглобіну. • Середній % запланованих щотижневих значень Hb підтримувався між 11-12, 11-13 та 10,5-13 г/дл після досягнення Hb $\geq 11,0$ г/дл кожні 4 тижні. |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------|-----|----------|------------|-------|------------|-------------------|-------------|-----------------|------------|----------------|------------|------------------|----------|------|----------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Середній % запланованих значень Hb нижче 11,0 г/дл, після досягнення Hb \geq 11,0 г/дл до кінця періоду лікування (ЕОТ) та у період наступного спостереження. • Середній % запланованих щотижневих значень Hb < 10,5 г/дл, > 13 та > 14 г/дл протягом тижнів 13-17 та 18-25 для 24-тижневих груп лікування. <p>Середній час до відповіді по Hb: відповідь Hb = збільшення Hb \geq 1 г/дл та Hb \geq 11 г/дл, медіана початкового часу відповіді по Hb: час до початкового підвищення Hb \geq 1,0 г/дл від BL, та медіана вихідного Hb чутлива доза: доза, при якій початковий Hb збільшується до \geq 1,0 г/дл від BL, аналізувалась з використанням регресії пропорційних ризиків у кожний момент часу, з лікуванням як фіксованими категоріальними ефектами та Hb BL як безперервною коваріацією.</p> <p>Аналізи безпеки включали кількість (%) суб'єктів з НЯ/ПР і серйозними НЯ/ПР (SAEs) за кращим терміном MedDRA (включаючи серцево-судинні події), а також клінічно значущі зміни лабораторних значень BL. Інші оцінки безпеки включали зміни порівняно з BL у життєво важливих функціях, результати фізичного обстеження та ЕКГ, а також клінічні лабораторні показники.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>145</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>53 (36,6%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>92 (63,4%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>64,4 (11,3)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>93 (64,1%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса</td> <td>42 (29,0%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>6 (4,1%)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>4 (2,8%)</td> </tr> </table> | Всього | 145 | Чоловіки | 53 (36,6%) | Жінки | 92 (63,4%) | Середній вік (SD) | 64,4 (11,3) | Європеїдна раса | 93 (64,1%) | Негроїдна раса | 42 (29,0%) | Монголоїдна раса | 6 (4,1%) | Інше | 4 (2,8%) |
| Всього | 145 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 53 (36,6%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 92 (63,4%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 64,4 (11,3) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 93 (64,1%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса | 42 (29,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Монголоїдна раса | 6 (4,1%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Інше | 4 (2,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------------------------------------|---|
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p style="text-align: right;">246</p> <p>Частка відповідей по Hb (суб'єкти, які досягли відповіді по Hb, що визначається як підвищення Hb $\geq 1,0$ г/дл від BL і рівень Hb $\geq 11,0$ г/дл протягом 16 тижнів лікування, первинна кінцева точка) становила 83%, 100 %, 74%, 92%, 96% та 80% у когортах від А до F, відповідно, та загалом 87% усіх суб'єктів, що оцінюються за ефективністю, відповіли на лікування протягом 16 тижнів лікування. До кінця лікування (ЕОТ), через 16 тижнів для когорт А і В і через 24 тижні для когорт С-F в цілому 129 суб'єктів (90,2%) досягли відповіді по Hb.</p> <p>Найвищий рівень відповіді по Hb (100%) спостерігався у когорті В, тоді як найнижчий (82,6%) був у когорті А. Час відповіді по Hb був дозозалежним, при цьому середній час відповіді по Hb становив 28,0 днів для суб'єктів, які отримували розраховані по масі тіла або високі (100 мг) фіксовані початкові дози роксадустату методом TIW, та 42,6 днів для суб'єктів, які отримували нижчі фіксовані (50-70 мг) або початкові дози BIW. Одержані функції «доза-відповідь» ймовірно свідчать, що початкові багаторівневі дози 60-50 мг (1,0-1,6 мг/кг) роксадустату, що вводяться тричі на добу, ефективні для корекції рівня гемоглобіну у більшості (88,7%) пацієнтів з анемією з ХХН за умови, що коригування доз було дозволено для інших пацієнтів, які досягають терапевтичних доз. Крім того, рівні гемоглобіну зазвичай підтримувалися в межах цільового діапазону протягом 16 або 24-тижневого періоду лікування, що початкові багаторівневі дози від 60 до 50 мг (1,0-1,6 мг/кг) роксадустату, що вводяться три рази на добу, ефективні для корекції рівня гемоглобіну у більшості (88,7%) пацієнтів з анемією з ХХН за умови, що коригування доз було дозволено для інших пацієнтів досягають терапевтичних доз. Крім того, рівні гемоглобіну зазвичай підтримувалися в межах цільового діапазону протягом 16 або 24-тижневого періоду лікування,</p> |
|------------------------------------|---|

у тому числі у пацієнтів, частота дозування у яких була знижена до дозування один раз на тиждень (перевірено лише у когортах E та F). Загальна потреба у щотижневій підтримуючій дозі з щотижневим дозуванням була приблизно на 30% нижчою, ніж при дозуванні TIW.

Здатність роксадустату підвищувати Hb не залежала від запального стану, що оцінювалося за рівнями BL С-реактивного білка (CRP): середнє (\pm SD) [діапазон] максимальне збільшення Hb у відповідь на лікування роксадустатом було порівняно для досліджуваних груп з підвищеним (> 5 нг) /мл порівняно з нормальним (≤ 5 нг/мл) рівні CRP: $+1,52 (\pm 1,14) [-0,97, +3,50]$ г/дл проти $+1,82 (\pm 1,24) [-0,67, 4,87]$ г/дл, $p = 0,1387$. Рівень CRP підвищений до 50% у недіалізних пацієнтів із ХХН, та запалення визнано однією з основних причин гіпореактивності до ESA.

Роксадустат також покращував якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQOL), за повідомленнями пацієнтів. Найбільші позитивні зміни спостерігалися в підшкалах Vitality та Mental Component за короткою анкетною HRQOL форми-36 (SF-36) ($\geq 4,0$ бала через 8 та 16 тижнів, $p < 0,0001$ та > 2 бали, $p < 0,03$ через 8 тижнів відповідно).

Найбільші позитивні зміни від BL спостерігалися за під-шкалами Vitality та Mental Component за опитувальником FACT.

Загальний бал також значимо збільшився порівняно з BL ($p=0,0016$ через 16 тижнів, $p=0,0081$ через 24 тижні). Хоча близько 50% пацієнтів мали дефіцит заліза на момент включення до випробування, а внутрішньовенне введення заліза було заборонено, роксадустат збільшував гемоглобін без подальшого виснаження феритину та насичення трансферину (TSAT). Феритин сироватки і TSAT мали тенденцію до зниження протягом перших тижнів лікування, а потім стабілізувалися протягом частини лікування, що залишилася. Початкове зниження феритину та TSAT було в основному у пацієнтів з надлишком заліза в BL, в той час як пацієнти зі значеннями, близькими або нижчими за нормальний діапазон, не демонстрували зниження. Вказані результати спостерігалися, незважаючи на те, що пероральне вживання заліза було відносно низьким (близько 50% суб'єктів отримували середню дозу ~ 50 мг на день) і не посилювалося під час випробування. Лікування роксадустатом також знижує рівень гепсидину. Середній рівень вмісту Hb у ретикулоцитах підтримувався на рівні ≥ 30 пг, що вказувало на відсутність функціонального дефіциту заліза.

У всіх когортах загальний холестерин знизився під час лікування роксадустатом. Зниження загального холестерину наприкінці лікування коливалося від 6% у когорті A до 16% у когортах B і D. Зниження загального холестерину, яке спостерігалось на 8-му тижні лікування, було ще суттєвішим: від 10% у когорті C до 21% в когорті D. Зниження не залежало від того, чи пацієнти приймали статини або інші гіполіпідемічні засоби, та більше абсолютне зниження було відзначено у пацієнтів з більш високим холестерином BL. Також спостерігалось статистично значуще ($p < 0,0001$) зниження холестерину, пов'язаного з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЦ), на 18,4% від BL.

Середній відсоток зниження від BL склав 15,4, 7,9, 18,4, 13,4 та 14,0% для загального холестерину ($p < 0,0001$), холестерину, пов'язаного з ліпопротеїнами високої щільності (HDL) (0,004) холестерину, пов'язаного з ліпопротеїнами низької щільності (LDL) ($p < 0,0001$), тригліцериди ($p = 0,02$) та ліпопротеїни дуже низької щільності (VLDL) –

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>асоційований холестерин VLDL ($p = 0,02$), відповідно. Середнє співвідношення ЛПВЩ/ЛПНЩ покращилося з 2,35 до 2,08.</p> <p>Серійні вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску проводилися під час усіх відвідувань клініки протягом періоду лікування, та вказані показники життєво важливих функцій залишалися стабільними під час лікування роксадустатом.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>Роксадустат добре переносився, не повідомлялося про будь-які SAEs (ПР), пов'язаних із прийомом препарату. Всього було зареєстровано 57 SAEs (ПР), зокрема 5 летальних випадків у 35 (24,1%) суб'єктів. Всі ці SAEs (ПР) були очікуваними у цій популяції пацієнтів, причинами 5 летальних випадків були зупинка серця (2), інфаркт мозку, тромбоемболія легеневої артерії під час госпіталізації з приводу інфаркту міокарда та невідомі (смерть без нагляду). Слід зазначити, що не повідомлялося про SAE гіпертензії. Гіпертонічні НЯ/ПР були зареєстровані у 8% суб'єктів, що лікувалися, та жодна з зазначених подій не вважалася пов'язаною з лікуванням роксадустатом. Цей показник можна порівняти з історичним рівнем плацебо для цієї популяції пацієнтів (7%) та нижче ~30%, який був зареєстрований для аналогічних популяцій пацієнтів, які отримували ESA, та ~13% у контрольних групах плацебо таких досліджень.</p> <p>Лікування роксадустатом не збільшувало кількість тромбоцитів і фактично було пов'язане зі зниженням до нормального діапазону в підгрупі суб'єктів з найвищими значеннями базового рівня (BL). Роксадустат не проявляв гіпертензивних ефектів, та зниження холестерину ЛПНЩ, що спостерігається, разом з попередніми даними може вказувати на потенційні додаткові клінічні переваги роксадустату крім лікування анемії, оскільки дисліпідемія та гіпертонія є двома з трьох найбільш важливих факторів ризику серцево-судинних захворювань у популяції пацієнтів з ХХН. Це потребує подальшого випробування.</p> |
| <p>22. Висновок (заклучення)</p> | <p>Початкові дози роксадустату та схеми коригування дози були оцінені для оптимізації лікування анемії у суб'єктів з ХХН, які не перебували на діалізі. Фіксовані та розраховані по масі тіла початкові дози роксадустату, що вводяться ТІW та ВІW, ефективно скоригували рівні Hb протягом перших тижнів лікування зазначених суб'єктів. Середній час до відповіді на гемоглобін становив 28 днів для суб'єктів, які отримували адекватні початкові дози роксадустату, розраховані по масі тіла пацієнта або абсолютних дозах, та триваліший час для тих, хто отримував нижчу абсолютну початкову дозу. Тенденції доза-відповідь показали, що початкові дози роксадустату 0,9-1,6 мг/кг при введенні ТІW достатні для корекції рівня гемоглобіну протягом 4 тижнів лікування приблизно у 50-60% пацієнтів із ND-CKD. Коригування дози кожні 4 тижні забезпечує достатню дозу для менш сприйнятливих пацієнтів. Крім того, рівні Hb, як правило, підтримувалися в межах цільового діапазону протягом 16- або 24-тижневого періоду лікування з дозуванням один раз на тиждень, два рази на тиждень або три рази на тиждень. Здатність роксадустату підвищувати Hb і досягати відповіді по Hb не залежала від стану запалення у суб'єкта, що оцінюється за рівнями BL CRP. Рівень С-реактивного білка підвищений у 50% пацієнтів із ND-CKD, та запалення визнано однією з основних причин гіпореактивності до ESA. Роксадустат також покращив показники якості життя, пов'язані зі здоров'ям (HRQOL), за повідомленнями пацієнтів. Найбільші позитивні зміни спостерігалися за під-шкалами Vitality та Mental Component за опитувальником SF-36 HRQOL ($\geq 4,0$ бала через 8 і 16 тижнів, $p < 0,0001$ і >2 бали, $p < 0,03$ через 8 тижнів відповідно).</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Поліпшення показників SF-36 вище 3 балів вважається клінічно значущим у пацієнтів із ХХН. Загалом наші результати аналогічні клінічно значущим поліпшенням показників життєздатності SF-36, про які раніше повідомлялося для епоетину альфа у 484 пацієнтів з ХХН, які раніше не отримували ESA, на гемодіалізі.</p> <p>Незважаючи на те, що ~ 50% пацієнтів не мали надлишку заліза на момент включення в випробування, та внутрішньовенне введення заліза було заборонено, тоді як пероральне застосування заліза не було активізовано в ході випробування, роксадустат збільшував Hb, тоді як рівні TSAT і феритину переважно підтримувалися у пацієнтів з низьким рівнем і нормальними значеннями при BL, у той час як дещо знижені у тих, у яких значення BL вищі за ULN. Феритин сироватки та TSAT мали тенденцію до зниження протягом перших тижнів лікування, а потім стабілізувалися до кінця лікування. Рівні феритину та TSAT у суб'єктів, які відповіли на терапію роксадустатом, були нижчими, ніж ті, які зазвичай потрібні для лікування ESA, та суб'єкти в цілому не мали погіршення «виснаження запасів заліза», типового для лікування ESA.</p> <p>Роксадустат продемонстрував прийнятний профіль безпеки без SAEs, пов'язаних з лікарськими препаратами. Крім того, не повідомлялося про жодні SAE артеріальної гіпертензії. Повідомлена частота гіпертензивних TEAEs (випробовуваних 7,6% пролікованих суб'єктів) була значимо нижчою, ніж повідомлялося для аналогічних популяцій пацієнтів, які отримували ESA, та можна їх порівняти з частотою плацебо, що спостерігається в інших аналогічних випробуваннях у цій популяції пацієнтів. На відміну від добре задокументованого ризику тромбоцитозу, пов'язаного з ESA, лікування роксадустатом не збільшувало кількість тромбоцитів і, навпаки, зменшувало кількість тромбоцитів у тих, чий початковий рівень (BL) тромбоцитів був на верхній межі норми. Рівень загального холестерину знижувався як наслідок лікування роксадустатом. Зниження не залежало від того, чи приймали пацієнти гіполіпідемічні засоби і більш абсолютне зниження було відмічено у пацієнтів із вищим холестерином BL. Також спостерігалось дуже значне зниження холестерину/ЛПНЩ.</p> |
|--|---|

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

20

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 № 46

| | |
|--|---|
| 1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ІВРЕНЗО (IVRENZO) |
| 2. Заявник | Астеллас Фарма Європ Б.В., Нідерланди |
| 3. Виробник | Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛІС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛІС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Європ 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, частково подвійне сліпе, активне та плацебо-контрольоване, рандомізоване чотирифакторне перехресне випробування для оцінки впливу FG-4592 на інтервали реполяризації серця у здорових добровольців, FGCL-4592-065 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 22 червня 2012 року по 22 серпня 2012 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати Америки |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 48 Фактична: 45 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити негайний (гострий) вплив, якщо такий є, FG-4592 у дозах 2,75 та 5 мг/кг на інтервал QT з використанням інтервалу індивідуальної коригуючої формули (QTcI), з моделлю, оптимізованою з використанням усіх доступних пар QT/RR за 24 години, відносно вихідної ЕКГ у здорових людей. <u>Вторинні цілі:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість разових доз FG-4592 2,75 та 5 мг/кг. • Оцінити фармакокінетику FG-4592 після разових доз FG-4592 2,75 та 5 мг/кг. |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити взаємозв'язок між рівнями FG-4592 та QTcI у плазмі. • Оцінити інтервал QT із поправкою на ЧСС за формулою Фрідерисії (QTcF) |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване, частково подвійне сліпе, активне та плацебо-контрольоване, 4-факторне, перехресне, з прийом разової дози |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років з індексом маси тіла від 18 до 30 кг/м ² , без ознак електрокардіографічних аномалій, зазначених у протоколі, на підставі безпеки по ЕКГ при скринінгу. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Роксадустат був представлений в капсулах з гіпромелозою, що містять 20, 50 та 100 мг роксадустату на капсулу для перорального прийому у вигляді разової дози кожного з 4 періодів дозування, розділених 7-денним періодом «вимивання». |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо давалося у вигляді капсул, що відповідають роксадустату для перорального прийому. Моксифлоксацин по 400 мг поставлявся у вигляді таблеток для перорального прийому (Авелокс®). |
| 15. Супутня терапія | <p>Усі ЛЗ, які приймалися протягом 28 днів до першого дня, реєструвалися та розглядалися дослідником.</p> <p>Усі ЛЗ (крім досліджуваного), що приймаються суб'єктами під час випробування, реєструвалися. Супутні препарати були закодовані за допомогою останньої версії Класифікатора лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.</p> <p>Використання будь-яких рецептурних або безрецептурних ЛЗ/трав'яних препаратів не дозволялося протягом 14 днів до першого дня та протягом усього випробування. До 2 г парацетамолу на день або добові дози нестероїдних протизапальних препаратів (після їжі), що рекомендуються, можна вводити перорально, якщо потрібно і на розсуд дослідника, при інтеркурентних захворюваннях або побічних ефектах (НЯ/ПР). В 1-й день не можна приймати ацетамінофен протягом як мінімум 4 годин після перорального прийому.</p> <p>Суб'єктам не дозволялося вживати алкогольні напої протягом 7 днів з 1-го дня і протягом усього періоду лікування, включаючи амбулаторні періоди між днями дозування.</p> <p>Протягом періоду спостереження випробуванням не дозволялося вживати більше 3 алкогольних напоїв щодня.</p> <p>У ході дослідження настійно не рекомендували використовувати цілющі трави. Якщо суб'єкт наполягав на початку використання лікарського засобу на травах під час дослідження, це мало обговорюватися з медичним спостерігачем (монітором, призначеним спонсором) за випробуванням в індивідуальному порядку.</p> <p>Забороняється курити або вживати тютюн за 12 тижнів до 1 дня протягом усього випробування.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.</p> <p><u>Фармакодинаміка</u></p> <p>Первинна кінцева фармакодинамічна точка</p> <ul style="list-style-type: none"> • З поправкою на плацебо, зміна QTcI, оптимізована порівняно з вихідним рівнем ($\Delta\Delta QTcI$). |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>Вторинна фармакодинаміка та Фармакокінетичні/фармакодинамічні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • З поправкою на плацебо, зміна порівняно з вихідним рівнем HR, PR, QRS, QT та QTcF • Зміни, які класифіковані по категоріям, що визначаються як QTcI > 450 мс, 480 мс і 500 мс у будь-який момент часу і QTcI зміни від базового рівня > 30 мс (збільшення на 30 мс) та > 60 мс (збільшення на 60 мс) • Частота змін морфології зубця Т. • Зв'язок між концентрацією FG-4592 у плазмі та $\Delta\Delta\text{QTcI}$. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Кардіологічна безпека FG-4592 оцінювалася центральною лабораторією ЕКГ шляхом збору безперервних даних холтерівської ЕКГ /12 відведень/ за день -1 (для встановлення вихідної індивідуальної корекції QT) та кожного дня дозування.</p> <p>Інші оцінки безпеки включали НЯ/ПР, лабораторну безпеку (гематологія, хімічний аналіз сироватки та аналіз сечі), життєво важливі показники (артеріальний тиск, HR, температура, частота дихання), ЕКГ /12 відведень/ та загальне обстеження лікарем.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p><u>Первинний фармакодинамічний аналіз</u></p> <p>Зміна QTcI (ΔQTcI) порівняно з вихідним рівнем у кожній номінальній тимчасовій точці було проаналізовано з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA), включаючи послідовність лікування, період, лікування, час (категоріальний) та взаємодію між курсами лікування як фіксовані ефекти, вихідний рівень QTcI як коваріату та суб'єкт у послідовності як випадковий ефект. Оцінка за методом найменших квадратів різниці між кожним із трьох активних препаратів (5 мг/кг FG-4592, 2,75 мг/кг FG-4592 та моксифлоксацин 400 мг) та лікуванням плацебо та їх двостороннім 90% довірчим інтервалом (ДІ) були розраховані із використанням моделі ANCOVA, описаної вище.</p> <p>Верхню межу двостороннього 90% ДІ оцінювали в порівнянні з 10 мс для обробки FG-4592 у всі моменти часу. Можна було б зробити висновок, що не було значимого впливу на подовження QTc для цього лікування FG-4592, якщо верхня межа двостороннього 90% ДІ була менше 10 мс у всіх точках часу.</p> <p><u>Чутливість аналізу</u></p> <p>Використовуючи модель ANCOVA, описану вище, різницю між моксифлоксацином і плацебо через 2, 3 та 4 години після введення дози порівнювали з односторонньою нульовою гіпотезою $\Delta\Delta\text{QTc} \leq 5$ мс на рівні 5%. Множини контролювалися з використанням процедури Хохберга [Hochberg, 1988] для отриманих значень $\Delta\Delta\text{QTc}$. Якщо після цієї процедури $\Delta\Delta\text{QTc}$ були значимо більшими, ніж 5 мс принаймні для 1 часової точки, чутливість статистичного аналізу вважалася достатньою. Крім того, для наочності було отримано двосторонні 90% довірчі інтервали для різниці в усі моменти часу.</p> <p><u>Вторинний фармакодинамічний аналіз</u></p> <p><u>Категоріальний аналіз</u></p> <p>Результати аналізу категоріальних викидів та морфології зубця Т були зведені в таблиці частот з підрахунками та відсотковими значеннями як для кількості суб'єктів, так і для кількості точок часу.</p> |


| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------|----|----------|------------|-------|------------|-------------------|-------------|-----------------|------------|-----------------------------------|-----------|------------------|----------|---|----------|
| | <p>Для категоріальних викидів кількість (відсоток) суб'єктів, а також тимчасові точки зі збільшенням QTcI порівняно з вихідним рівнем > 30 та > 60 мс, та абсолютні значення QTcI > 450, > 480 та > 500 мс визначалися групою лікування, відповідно. Для морфології зубця T аналіз був зосереджений на зміні від вихідного рівня (тобто, змінах, викликаних лікуванням).</p> <p><i>Аналіз концентрації QTcI</i></p> <p>Для аналізу ефекту концентрації були вивчені моделі, що використовують як $\Delta QTcI$, так і $\Delta\Delta QTcI$. Для моделі, що використовує $\Delta\Delta QTcI$, зв'язок між FG-4592 і $\Delta\Delta QTcI$ був досліджений за допомогою лінійного моделювання змішаних ефектів. Були розглянуті такі 3 лінійні моделі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Модель 1 являла собою лінійну модель з перекриттям. • Модель 2 являла собою лінійну модель із середнім відрізком, встановленим на 0 (з можливістю зміни). • Модель 3 була лінійною моделлю без перекриття. <p>Узгоджена за часом концентрація була включена в модель як коваріата та суб'єкт як значимий ефект як для розрахунку точки перетину, так і для коефіцієнту нахилу, коли це можна застосувати. Модель, яка найкраще відповідає даним, була використана для прогнозування $\Delta\Delta QTcI$ при середньому геометричному (GM) піку концентрації FG-4592.</p> <p><i>Аналіз безпеки</i></p> <p>Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>24 (53,3%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>21 (46,7%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>37,0 (9,96)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>32 (71,1%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>9 (20,0%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>3 (6,7%)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці або корінні жителі Аляски</td> <td>1 (2,2%)</td> </tr> </table> | Всього | 45 | Чоловіки | 24 (53,3%) | Жінки | 21 (46,7%) | Середній вік (SD) | 37,0 (9,96) | Європеїдна раса | 32 (71,1%) | Негроїдна раса або афроамериканці | 9 (20,0%) | Монголоїдна раса | 3 (6,7%) | Американські індіанці або корінні жителі Аляски | 1 (2,2%) |
| Всього | 45 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 24 (53,3%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 21 (46,7%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 37,0 (9,96) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 32 (71,1%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса або афроамериканці | 9 (20,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Монголоїдна раса | 3 (6,7%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Американські індіанці або корінні жителі Аляски | 1 (2,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><u>Первинні фармакодинамічні результати</u></p> <p>Скоригований за допомогою плацебо показник $\Delta QTcI$ ($\Delta\Delta QTcI$) досяг піку (15 мс) через 4 години після введення моксифлоксацину, а нижня межа 90% ДІ явно перевищувала 5 мс через 2, 3 і 4 години, тим самим демонструючи чутливість аналізу. Навпаки, FG-4592 не викликав подовження QTcI, та ефект, що перевищує 10 мс, був виключений. Невелике скорочення $\Delta\Delta QTcI$ спостерігалось для обох доз FG-4592, з найбільшим ефектом у більш пізні моменти часу (2,75 мг/кг: -6 мс через 12 годин; 5 мг/кг: -7 мс через 8 годин).</p> <p><u>Вторинні фармакодинамічні та фармакокінетичні/фармакодинамічні результати</u></p> <p>Як і очікувалося для рівнів доз, що тестуються, разові дози FG-4592 показали явне збільшення частоти серцевих скорочень з найбільшим збільшенням скоригованого з поправкою на плацебо ЧСС в порівнянні з вихідним рівнем ($\Delta\Delta QTcI$) від 9 до 10 ударів на хвилину (bpm) через 8 та 12 годин після дозування 2,75 мг/кг FG-4592 та від 15 до 18 ударів на хвилину (bpm) через 6-12 годин після дозування 5 мг/кг FG-4592.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|-------------------------------|---|
| | <p>Невелике, але не клінічно значуще скорочення PR до 5 мс спостерігалось у групі FG-4592 у дозі 5 мг/кг. FG-4592 не впливав на інтервал QRS.</p> <p>У групах лікування FG-4592 або плацебо не було викидів QTcI, а результати QTcF були порівняні з результатами QTcI.</p> <p>Випадкові зміни морфології зубця T (двофазні, плоскі та зазубрені) спостерігалися у 2–4 суб'єктів після введення 5 мг/кг FG-4592 у відносно рідкісну кількість точок часу на ЕКГ та не вважалися клінічно значущими.</p> <p>Лінійна модель «концентрація-ефект» з перекриттям продемонструвала найкращу відповідність даним для концентрації/ΔΔQTcI в плазмі. Моделювання ефекту концентрації не показало значимого взаємозв'язку між рівнями FG-4592 і ΔΔQTcI у плазмі з інтервалом -2,37 мс і показником нахилу $0,3481 \times 10^{-4}$ мс на нг/мл (90% ДІ: від -0,2254 до 0,9215; P = незначний). Прогнозований ефект на ΔΔQTcI при пікових концентраціях GM в плазмі становив -1,84 мс (90% ДІ: від -3,11 до -0,58) та -1,37 мс (від -2,80 до 0,06) після дозування 2,75 та 5 мг/кг FG-4592, відповідно. Прогнозовані ефекти відповідали результатам узгодженого за часом аналізу.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження про летальні випадки не повідомлялось. • Повідомлялося про одне серйозне небажане явище (SAE) (закреп). Дослідник вважав SAE не пов'язаним з досліджуваним лікуванням (2,75 мг/кг FG-4592). • Шість суб'єктів (13,6%) повідомили про 6 небажаних явищ, що виникли в результаті лікування (пов'язаних з лікуванням ПР), при лікуванні плацебо. Частота суб'єктів, що повідомляють про НЯ/ПР, була аналогічною для лікування 2,75 мг/кг FG-4592 (9 суб'єктів [20,5%] повідомили про 21 TEAE) та лікування моксифлоксацином (10 суб'єктів [22,7%] повідомили про 13 TEAE). • Повідомлялося про дозозалежне збільшення захворюваності та частоти НЯ/ПР для FG-4592 (при 2,75 мг/кг, 9 суб'єктів [20,5%] повідомили про 21 TEAE; при 5 мг/кг, 23 суб'єкти [53,5%] повідомили про 40 TEAE). Така сама тенденція спостерігалася і щодо TEAE, пов'язаних з досліджуваним препаратом. • Для лікування 2,75 мг/кг FG-4592 1 суб'єкт (2,3%) повідомив про ≥ 1 TEAE у легкій формі, 7 суб'єктів (15,9%) повідомили про ≥ 1 TEAE середнього ступеня та 1 суб'єкт (2,3%) повідомили про один важкий TEAE (SAE). При лікуванні 5 мг/кг FG-4592 10 суб'єктів (23,3%) повідомили про ≥ 1 легкий TEAE і 13 суб'єктів (30,2%) повідомили про ≥ 1 TEAE середнього ступеня. Що стосується лікування плацебо, 3 суб'єкти (6,8%) повідомили ≥ 1 TEAE легкого ступеня та 3 суб'єкти (6,8%) повідомили ≥ 1 TEAE помірного ступеня. При лікуванні моксифлоксацином повідомлялося лише про слабкі TEAE. • Найбільш частими повідомленнями про TEAE були нудота і головний біль. Під час лікування плацебо, моксифлоксацином, 2,75 мг/кг FG-4592 та 5 мг/кг FG-4592, відповідно, про нудоту повідомляло наступна кількість (відсоток) суб'єктів: 1 (2,3%), 4 (9,1%), 5 (11,4%) та 5 (11,6%). Про головний біль повідомила наступна кількість (відсоток) суб'єктів: 2 (4,5%), 1 (2,3%), 6 (13,6%) та 11 (25,6%) відповідно. |

| | |
|---------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Наступні пов'язані з м'язами (або потенційно пов'язані з м'язами та скелетно-м'язові) ТЕАЕ були зареєстровані лише під час лікування FG-4592 (а не під час лікування плацебо або моксифлоксацином): біль у кінцівках (2 пацієнти [4,5%] на 2,75 мг/кг), м'язовий дискомфорт (1 пацієнт [2,3%] по 5 мг/кг), міалгія (1 суб'єкт [2,3%] при 2,75 мг/кг та 2 суб'єкти [4,7%] при 5 мг/кг) та біль (3 суб'єкти [6,8%] при 2,75 мг/кг та 4 суб'єкти [9,3%] при 5 мг/кг). Скелетно-м'язовий біль у грудях виник у 1 пацієнта (2,3%), який отримував моксифлоксацин, та 2 пацієнта (4,7%), які отримували 5 мг/кг FG-4592. • Більшість з м'язами (або потенційно пов'язані з м'язами та скелетно-м'язові) ТЕАЕ були тимчасовими (минущими) епізодами, що тривали не більше 3 днів і вирішувалися без наслідків. В одного суб'єкта мало місце позапланове лабораторне дослідження рівня креатинкінази (КК), на 15-й день, в день прийому дози 5 мг/кг FG-4592 через скаргу на міалгію, яка вважалася помірною за інтенсивністю. Показник КК був у межах норми, 99 Од/л, але міалгія була зафіксована як ТЕАЕ; цей розлад пройшов протягом 2 днів після лікування ацетаминофеном (приймався за потреби). • Починаючи з 6-8 годин після супратерапевтичної дози FG-4592 (5 мг/кг), спостерігалися 4 несерйозні ТЕАЕ – синусові тахікардії, 2 – ТЕАЕ середнього ступеню у вигляді гіпотонії та 1 помірне ТЕАЕ при ортостатичній гіпотензії. • Середні абсолютні ретикулоцити зросли порівняно з вихідним рівнем, залежно від дози FG-4592. |
| 22. Висновок (заключення) | <p><u>Фармакодинаміка та фармакокінетика/фармакодинаміка</u> <u>Висновки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • При випробуваних рівнях доз разова доза FG-4592 показала явне дозозалежне збільшення частоти серцевих скорочень з найбільшим скоригованим з поправкою на плацебо збільшенням на 9-10 ударів на хвилину та через 8 та 12 годин після введення 2,75 мг/кг FG-4592 та 15 та 18 ударів на хвилину від 6 до 12 годин після введення 5 мг/кг FG-4592. • Введення FG-4592 не вплинуло на подовження інтервалу QTc. Невелике скорочення $\Delta\Delta QTcI$ спостерігалось для обох доз FG-4592 з найбільшим ефектом у більш пізні моменти часу (2,75 мг/кг: -6 мс через 12 годин; 5 мг/кг: -7 мс через 8 годин). Ефект QTc, що можливо перевищує граничне значення регуляторного встановленого порогу (10 мс), можна було виключити у всіх точках часу. Не було жодних аномалій QTcI, а частота змін морфології зубця T була низькою та клінічно незначущою. Здатність виявляти невелику зміну QTc (чутливість аналізу) була підтверджена відповіддю на моксифлоксацин. • Невелике, але не клінічно значуще скорочення PR до 5 мс спостерігалось у групі 5 мг/кг FG-4592. FG-4592 не впливав на інтервал QRS. <p>На закінчення слід зазначити, що дане спеціальне дослідження впливу на QT/QTc продемонструвало, що хоча разові дози 2,75 мг/кг і 5 мг/кг FG-4592 збільшували частоту серцевих скорочень, загалом, препарат не викликав подовження QTc, а випадки впливу на QTc, що перевищує 10 мс, було абсолютно виключено.</p> <p>Результати моделювання «концентрація-ефект» для даних цього спеціального дослідження впливу на QT підтвердили відсутність клінічно значущого впливу FG-4592 на інтервал QTc в діапазоні плазмових концентрацій FG-4592,</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>що спостерігаються у дослідженні, у тому числі при дозах та концентраціях, що перевищують клінічні та терапевтичні дозування. Ефект QTc від FG-4592, що перевищує нормативний поріг 10 мс, може бути виключений як при узгодженому за часом аналізі, так і при використанні моделювання концентрація-ефект. Таким чином, дослідження відповідає критеріям ICH E14 для негативного ретельного дослідження QT/QTc.</p> <p><u>Висновки з безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом FG-4592 показав прийнятний профіль безпеки при потенційно терапевтично релевантній дозі 2,75 мг/кг. • Пов'язані з м'язами або потенційно пов'язані з м'язами та скелетно-м'язові ТЕАЕ виникали частіше при лікуванні FG-4592, ніж при лікуванні моксифлоксацином, та зовсім не виникали при лікуванні плацебо. Це було більш виражено за супратерапевтичної дози 5 мг/кг. Більшість пов'язаних з м'язами або потенційно пов'язаних з м'язами та скелетно-м'язових ТЕАЕ були тимчасовими (минущими) епізодами, що тривали не більше 3 днів і вирішувалися без наслідків. • Наявність і частота головного болю виявилися дозозалежними, оскільки 6 (13,6%) суб'єктів, які отримували дозу 2,75 мг/кг FG-4592, та 11 (25,6%) пацієнтів, які отримували супратерапевтичну дозу 5 мг/кг FG-4592 повідомляли про головні болі. • При супратерапевтичній дозі FG-4592 (5 мг/кг), спостерігалась легка та оборотна синусова тахікардія та гіпотензія, а також помірна та оборотна ортостатична гіпотензія, що починались через 6-8 годин після прийому, виникали як очевидні ТЕАЕ, пов'язані з досліджуваним лікуванням. • ТЕАЕ, пов'язані з досліджуваним препаратом, найчастіше виникали після лікування супратерапевтичною дозою 5 мг/кг FG-4592. • Відповідно до фармакології FG-4592 ретикулоцити збільшувалися дозозалежним чином від попередньої обробки до 48 годин після обробки як 2,75, так і 5 мг/кг FG-4592. <p><u>Фармакокінетичні висновки</u></p> <p>Після прийому разової дози 2,75 та 5 мг/кг FG-4592 цільові ефекти виявилися пропорційними дозі. Для FG-4592 показник t_{max} становив приблизно 2-3 години, а період напіввиведення – 8 годин. Жодних суттєвих гендерних відмінностей у фармакокінетиці не спостерігалось.</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 № 47

| | |
|--|---|
| 1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ІВРЕНЗО (IVRENZO) |
| 2. Заявник | Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди |
| 3. Виробник | Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i> |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Фаза 1, відкрите, рандомізоване, тристороннє перехресне випробування з разовою пероральною дозою для оцінки відносної біодоступності таблеток FG-4592 у порівнянні з препаратом у формі капсул НРМС в умовах натщесерце та після їжі для оцінки впливу їжі на біодоступність FG-4592 (таблетки) у здорових дорослих суб'єктів, FGCL-4592-066 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 6 листопада 2012 року по 21 листопада 2012 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати Америки |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 24 Фактична: 24 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета: <ul style="list-style-type: none"> Порівняти біодоступність/фармакокінетику разової дози таблетки FG-4592 (100 мг) порівняно з разовою дозою капсули з вмістом гідроксипропілметилцелюлози (НРМС) FG-4592 (100 мг). Оцінити вплив їжі на біодоступність/фармакокінетику однієї таблетки FG-4592 (100 мг). Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість разового перорального прийому таблетки FG-4592 (100 мг) |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------|----|----------|----------|-------|---------|-------------------|--------------|-----------------|----------|------------------|--------|-----------------------------------|--------|
| | в умовах натщесерце та після прийому їжі та капсули FG-4592 НРМС (100 мг) в умовах натщесерце. | | | | | | | | | | | | | | |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите, рандомізоване, з використанням разових пероральних доз, типу трикомпонентний кросовер | | | | | | | | | | | | | | |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років з масою від ≥ 50 до ≤ 140 кг та індексом маси тіла від 18 до 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ включно. | | | | | | | | | | | | | | |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Таблетки роксадустату 100 мг, разова пероральна доза в умовах натщесерце. Таблетки роксадустату 100 мг, разова пероральна доза після прийому їжі. Капсули роксадустату гідроксипропілметилцелюлози (НРМС) 100 мг, разова пероральна доза в умовах натщесерце. | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовується. | | | | | | | | | | | | | | |
| 15. Супутня терапія | Жоден суб'єкт не повинен був приймати ЛЗ (рецептурні та без рецептурні), трав'яні добавки (включаючи традиційні рослинні лікарські засоби / препарати), гомеопатичні засоби / препарати чи вітаміни/добавки протягом 14 днів до першої дози випробування (день 1 періоду 1) та протягом усього випробування. У цю заборону не входила замісна гормональна терапія, яка дозволялась за рішенням лікаря. Під час дослідження ацетамінофен (до 2 г протягом 24 годин) міг вводитися на розсуд дослідника. | | | | | | | | | | | | | | |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовується; ефективність не оцінювалася у цьому випробуванні. | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпека оцінювалася за виникненням небажаних явищ (НЯ), відхилень від норми життєво важливих функцій, результатів фізичного обстеження, даних електрокардіограми (ЕКГ) та клінічних лабораторних показників після прийому таблетки FG-4592 у дозі 100 мг (в умовах після прийому їжі та натщесерце) та капсули FG-4592 НРМС в умовах натщесерце. | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи | <u>Фармакодинаміка</u> Фармакодинамічні параметри плазмового еритропоєтину (<i>EPO</i>) включали $AUC_{E_{last}}$, E_{max} та T_{max} . Показники $AUC_{E_{last}}$ та E_{max} також були представлені з поправкою на вихідний рівень. Описова статистика була розрахована для всіх концентрацій FG-4592 та <i>EPO</i> у плазмі. Крім того, геометричні середні були представлені для C_{max}/E_{max} та параметрів $AUC/AUCE$, залежно від ситуації. <u>Безпека</u> Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою. | | | | | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <table> <tr> <td>Всього</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>19 (79%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>5 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>39,7 (10,10)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>22 (92%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>1 (4%)</td> </tr> </table> | Всього | 24 | Чоловіки | 19 (79%) | Жінки | 5 (21%) | Середній вік (SD) | 39,7 (10,10) | Європеїдна раса | 22 (92%) | Монголоїдна раса | 1 (4%) | Негроїдна раса або афроамериканці | 1 (4%) |
| Всього | 24 | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 19 (79%) | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 5 (21%) | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 39,7 (10,10) | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 22 (92%) | | | | | | | | | | | | | | |
| Монголоїдна раса | 1 (4%) | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса або афроамериканці | 1 (4%) | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|-----------------------------|---|
| 20. Результати ефективності | <p><u>Фармакодинаміка</u> <u>Еритропоетин</u></p> <p>Середні значення фармакодинамічних параметрів EPO у плазмі після введення таблетки FG-4592 виявилися відносно схожими в умовах після прийому їжі та натщесерце. Хоча середні значення T_{max} відрізнялися на 4 години, ймовірно через варіабельність концентрацій EPO в плазмі, T_{max} діапазон був ідентичним для двох введень. Загалом спостерігалася велика міжсуб'єктна варіабельність, при цьому відсотковий коефіцієнт варіації значень для кількох параметрів EPO перевищував 100%. Середні відношення найменших геометричних квадратів (LS) і 90% довірчих інтервалів (CI) (лікування В/лікування А) знаходилися в діапазоні від 80,00% до 125,00% для плазматичних EPO AUC_{last} і $AUC_{last-baseline}$. Виходячи з геометричних співвідношень середніх значень LS, E_{max} та $E_{max-baseline}$ були трохи вищими (на <15%) в умовах після прийому їжі порівняно з умовами натщесерце. Верхня межа 90% довірчих інтервалів (CI) навколо E_{max} відношення середніх значень LS були поза діапазоном від 80,00% до 125,00%, але різниця була статистично значущою, $P = 0,3$.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>У цьому дослідженні ні летальних випадків, ні серйозних небажаних явищ (SAE) чи припинення прийому через НЯ не спостерігалось. Загалом 12 (50%) суб'єктів повідомили про 22 небажані явища, пов'язані з лікуванням (TEAE) у цьому дослідженні, при цьому менша кількість суб'єктів (2) повідомили про НЯ після прийому капсули FG-4592 НРМС (натще), проти таблеток FG-4592, обидва натщесерце (6 суб'єктів) і після їжі (5 суб'єктів). Усі НЯ були легкого ступеня тяжкості, за винятком 1 головного болю середнього ступеня тяжкості. Про всі НЯ повідомили по 2 (8%) або менше суб'єктів кожен. Найбільш частими НЯ, зареєстрованими максимум у 2 суб'єктів (8%), були закреп, головний біль, еритема та свербіж. Дослідник нарахував 4 події (включаючи 3 випадки головного болю та 1 випадок міалгії), можливо, пов'язаних з досліджуваним препаратом, а 18 – малоймовірними. Разовий пероральний прийом таблеток FG-4592 (100 мг) після їжі та натщесерце та капсул FG-4592 НРМС (100 мг) натщесерце виявилось безпечним і добре переносимим здоровими суб'єктами у цьому випробуванні.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Ді 90% для відношення середніх значень LS для C_{max}/AUC знаходиться в діапазоні від 80 до 125% (критерії біоеквівалентності), що дозволяє припустити, що склад FG-4592 у таблетках та капсулах є біоеквівалентним в умовах натщесерце.</p> <p>Прийом таблеток FG-4592 після їжі не впливав на ступінь експозиції FG-4592, тоді як значення C_{max} були нижчими за умов після їжі приблизно на 25%, при цьому t_{max} відкладалось (збільшувався) приблизно на 1 годину.</p> <p>Прийом таблеток FG-4592 після їжі не вплинув на загальну відповідь по EPO (AUC), що дозволяє припустити порівняльну дію EPO після прийому дози FG-4592 після їжі та без неї.</p> <p>Показники EPO E_{max} були трохи вищими (<15%) в умовах після їжі, але статистично значуща різниця не спостерігалася.</p> |

Таким чином, незначний вплив їжі на Стах лікарського засобу, що спостерігається, не вважається клінічно значущим.

Статистично значуще відсоткове зниження гепсидину від вихідного рівня спостерігалось через 24 години після введення дози для всіх груп лікування. Ефекти на рівні гепсидину між різними видами лікування статистично значуще не відрізнялися.

Разовий пероральний прийом таблетки FG-4592 (100 мг) після їжі та в умовах натщесерце та капсули FG-4592 НРМС (100 мг) натщесерце виявилось безпечним і добре переносимим здоровими суб'єктами у цьому випробуванні.

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 № 48

| | |
|--|---|
| 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, рандомізоване, відкрите, активно-контрольоване випробування ефективності та безпеки FG-4592 для лікування анемії у суб'єктів з хронічним захворюванням нирок на діалізі, FGCL-4592-806 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза III |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 3 2 грудня 2015 року по 13 грудня 2016 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Китай |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 300 Фактична: 305 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета цього випробування полягала в оцінці ефективності роксадустату для лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які перебувають на діалізі. Вторинні цілі цього дослідження полягали в оцінці: Безпеки та переносимості роксадустату у пацієнтів з ХХН, які перебувають на діалізі. Зміни холестерину та інших показників ліпідів сироватки крові. Зміни біомаркерів заліза. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите, з активним контролем |
| 12. Основні критерії включення | Дорослі пацієнти віком від 18 до 75 років з ХХН з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD) на будь-якому гемодіалізі |

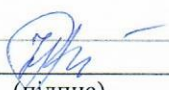
| | |
|---|---|
| | <p>(HD) або адекватний перитонеальний діаліз протягом як мінімум 16 тижнів до 1-го дня. Для суб'єктів, що перенесли HD, судинний доступ повинен бути встановлений через аутологічну артеріовенозну (AV) фістулу або трансплантат, або постійний тунельний катетер.</p> <p>Суб'єкти повинні отримувати стабільні внутрішньовенні або підшкірні ін'єкції епоетину альфа протягом як мінімум 6 тижнів до 1-го дня (середня доза ≤ 15000 МО/тиждень).</p> <p>Середнє значення двох останніх значень гемоглобіну (Hb) центральної лабораторії під час періоду скринінгу, отриманих з інтервалом у 6 днів, мало становити 90-120 г/л включно, з різницею ≤ 15 г/л між найвищим та найнижчим показником значення Hb.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Початкова доза роксадустату 100 мг у цьому випробуванні використовувалася у суб'єктів з діапазоном ваги від 45 до 59 кг та 120 мг для суб'єктів з діапазоном ваги від 60 до 100 кг, як і в дослідженнях фази 2. Досліджувані препарати вводили тричі на тиждень (TIW) з інтервалом не менше 2 днів (через день) та не більше 4 днів. Дози були змінені на рівні Hb на 5-му тижні, а потім кожні 4 тижні.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Суб'єкти, рандомізовані для прийому епоетину альфа, продовжували приймати дозу епоетину альфа, приблизно рівну їхній попередній рандомізації, для підтримки гемоглобіну в цільовому діапазоні від 100 до 120 г/л. Епоетин альфа вводили внутрішньовенно або підшкірно пацієнтам, які перебували на гемодіалізі або перитонеальному діалізі. Рівень гемоглобіну підтримувався в межах цільового діапазону (100–120 г/л) на розсуд дослідників відповідно до їх стандартної практики та листка-вкладки в упаковку. Дози випробування були скориговані на основі рівнів гемоглобіну, одержаних на 5-му тижні, а потім кожні 4 тижні.</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>За 12 тижнів до першого дня і до кінця періоду спостереження були заборонені наступні види лікування: переливання крові, андрогени, залізохелатуюча терапія (наприклад, дефероксамін, деферипрон або деферасирокс), а також імуносупресивне або систематичне лікування стероїдами.</p> <p>З початку періоду скринінгу до кінця періоду лікування заборонялися такі види лікування: внутрішньовенне введення препаратів заліза, за винятком терапії порятунку (дозволялися пероральні добавки заліза); традиційна китайська медицина (ТКМ) для лікування анемії чи зміна традиційної китайської медицини для лікування анемії; ацетамінофен (парацетамол) $>2,0$ г/день або >500 мг на дозу, повторювану кожні 6 годин протягом більше 3 днів; дапсон; та будь-які інші досліджувані ЛЗ або лікування.</p> <p>Протягом періоду лікування використання будь-якого засоба, що стимулює еритропоез (ESA), було заборонено для суб'єктів, рандомізованих до групи роксадустату, а заміна епоетину альфа на інший ESA була заборонена для суб'єктів, рандомізованих до групи епоетину альфа.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Первинною кінцевою точкою була середня зміна рівня гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем, усереднена за 23-27 тижнів. Для цього аналізу використовували значення гемоглобіну, отримані з центральної лабораторії. Вихідний рівень гемоглобіну був середнім із трьох останніх доступних значень гемоглобіну в центральній лабораторії, оцінених перед введенням першої дози досліджуваного препарату.</p> |

| | <p>Вторинні кінцеві точки ефективності були наступними:</p> <p>Частка суб'єктів з відповіддю по гемоглобіну, що визначається як середнє значення гемоглобіну за 23–27 тижні з рівнем гемоглобіну не менше ніж на 10 г/л нижче вихідного значення;</p> <p>Частка суб'єктів із середнім Hb \geq 100 г/л, усереднена за 23–27 тижні;</p> <p>Середня зміна загального холестерину порівняно з вихідним рівнем, усереднена за 25–27 тижнів;</p> <p>Середня зміна біомаркерів заліза порівняно з вихідним рівнем на 27 тижні;</p> <p>Частка суб'єктів із загостренням артеріальної гіпертензії, що відповідають принаймні 1 із наступних критеріїв до 27 тижня: підвищення переддіалізного артеріального тиску (АТ) порівняно з вихідним рівнем \geq20 мм рт. ст. систолічного АТ (САТ) та САТ \geq 170 мм рт. ст. або збільшення порівняно з вихідним рівнем діастолічного артеріального тиску (ДАТ) \geq 15 мм рт. ст. та ДАТ \geq 100 мм рт. ст.</p> <p>Середня зміна від початкового рівня середнього артеріального тиску (САТ) до та після діалізу, усереднена за 23-27 тижнів.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------|-------------|---------------|--------|-----|-----|----------|-------------|------------|-------|------------|------------|-------------------|-------------|-------------|------------------|------------|------------|
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Оцінка безпеки в цьому дослідженні включала:</p> <p>Частка суб'єктів із небажаними явищами, що виникли внаслідок лікування (TEAE) або серйозними небажаними явищами (SAE).</p> <p>Зміни порівняно з вихідним рівнем показників життєво важливих функцій, даних електрокардіограми (ЕКГ) та клінічних лабораторних показників.</p> <p>Частка суб'єктів, які отримують рятувальну терапію під час досліджуваного лікування, та час до рятувальної терапії з дати введення першої дози під час досліджуваного лікування.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи | <p>Усі статистичні тести мали двосторонні перевірки гіпотез з 5% рівнем значимості, проте довірчі інтервали були двосторонніми 95% довірчими інтервалами. Первинні і вторинні кінцеві точки послідовно тестувалися з використанням підходу з фіксованою послідовністю для коригування множин на рівні альфа 0,05. Р-значення було надано в інших аналізах; вони не були скориговані для множинних порівнянь і були надані як довідка.</p> <p>Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Роксадустат</th> <th>Епоетин Альфа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Всього</td> <td>204</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>126 (61,8%)</td> <td>58 (58,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>78 (38,2%)</td> <td>42 (42,0%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>47,6 (11,7)</td> <td>51,0 (11,8)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>204 (100%)</td> <td>100 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> | | Роксадустат | Епоетин Альфа | Всього | 204 | 100 | Чоловіки | 126 (61,8%) | 58 (58,0%) | Жінки | 78 (38,2%) | 42 (42,0%) | Середній вік (SD) | 47,6 (11,7) | 51,0 (11,8) | Монголоїдна раса | 204 (100%) | 100 (100%) |
| | Роксадустат | Епоетин Альфа | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Всього | 204 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 126 (61,8%) | 58 (58,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 78 (38,2%) | 42 (42,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 47,6 (11,7) | 51,0 (11,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Монголоїдна раса | 204 (100%) | 100 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20. Результати ефективності | <p>У популяції згідно з протоколом (PPS) середнє (\pm стандартне відхилення SD) зміни рівнів гемоглобіну Hb порівняно з вихідним рівнем, усередненим за 23–27 тижнів, складала +7,5 (\pm 11,01) г/л у групі роксадустату порівняно з +4,6 (\pm10,16) г/л у групі епоетину альфа. Не менша ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа була встановлена як нижня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці в лікуванні (роксадустат мінус епоетин альфа) +0,2 г/л була більша, ніж -10 г/л. Перевага роксадустату над епоетином альфа також була встановлена в цій популяції, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці в лікуванні +0,2 г/л також була понад 0 г/л. З іншого боку, покрокове порівняння показує,</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------------------------|---|
| | <p>що середнє значення найменших квадратів розбіжності у лікуванні є статистично значимим ($P = 0,037$).</p> <p>Середня кількість суб'єктів, у яких зберігався гемоглобін при прийомі роксадустану, була не нижчою, але й не вищою, ніж у епоетину альфа. Роксадустан не поступався, але й не перевершував епоетин альфа щодо середньої кількості суб'єктів із середнім $Hb \geq 100$ г/л, усередненим за 23–27 тижні.</p> <p>У групі роксадустану спостерігалось середнє зниження загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (LDL), ліпопротеїнів невисокої щільності (HDL) і рівнів тригліцеридів відповідно на 23%, 28%, 26% і 21% порівняно з непомітними змінами середніх рівнів ліпідів в групі епоетину альфа. Хоча HDL у групі роксадустану було знижено на 16%, співвідношення HDL/LDL у групі роксадустану збільшилося на 14%.</p> <p>Суб'єкти, що отримували роксадустан, покращили засвоєння заліза, що продемонстровано більш високим середнім рівнем заліза в сироватці, збільшенням середнього рівня трансферину та загальної залізов'язуючої здатності (ТІВС), а також нижчим зниженням середнього насичення трансферину (TSAT) та рівнів феритину порівняно з пацієнтами, які отримували епоетин альфа. Крім того, меншу кількість суб'єктів (32,8%), які приймали роксадустан, отримували препарати заліза порівняно з тими, хто приймав епоетин альфа (43,0%).</p> <p>45,4% суб'єктів, які приймали роксадустан, зазнали принаймні одного загострення артеріальної гіпертензії під час лікування порівняно з 50,6% у групі епоетину альфа. Дана різниця у пропорції була статистично значимою. Роксадустан, мабуть, не викликає гіпертонічного ризику, що перевищує його при стандартних дозах лікування епоетину альфа в Китаї.</p> <p>Середнє відхилення від вихідного рівня САТ, усереднене за 23-27 тижнів, становило -2,1 мм рт. ст. у групі роксадустану та -0,7 мм рт. ст. у групі епоетину альфа; різниця у лікуванні не була статистично значимою.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Загалом 204 суб'єкти, які отримували роксадустан і 100 суб'єктів, які отримували епоетин альфа, які становили популяцію з безпеки в цьому випробуванні, зазнали впливу досліджуваного препарату, що склало приблизно 88,3 та 48,1 пацієнто-років, відповідно.</p> <p>Загалом 160 (78,4%) суб'єктів у групі роксадустану повідомили про 705 ТЕАЕ, тоді як 64 (64,0%) у групі епоетину альфа повідомили про 209 ТЕАЕ. Найбільш частими пов'язаним з лікуванням ПР (ТЕАЕ), які частіше реєструвалися у групі роксадустану порівняно з групою епоетину альфа, були інфекції верхніх дихальних шляхів, гіперкаліємія, дискомфорт у грудях, блювання та астенія. З 13 (6,4%) суб'єктів, які отримували роксадустан, які повідомили про пов'язані з лікуванням ПР у вигляді дискомфорту у грудях, двоє з них були серцево-судинними SAE; в інших спостерігалися побічні ефекти (НЯ) від легкого до помірного ступеня тяжкості та, можливо, скелетно-м'язові. Надлишок пов'язаних з лікуванням ПР (ТЕАЕ), який, як вважалося, принаймні можливо, був пов'язаний з роксадустаном, включав явища астенії, нудоти, блювання, підвищення показників функції печінки, гіперкаліємії та запаморочення. На відміну від парентерального шляху введення епоетину альфа, можливо, що пероральний шлях введення роксадустану міг призвести до збільшення кількості повідомлень про шлунково-кишкові події при прийомі роксадустану.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Цілком ймовірно, що відкритий характер цього випробування також міг призвести до збільшення кількості повідомлень та класифікації пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ як пов'язаних або, можливо пов'язаних із роксадустатом.</p> <p>Приклад спонтанного повідомлення про те, що перевага віддається епоетину альфа, стандарту лікування, спостерігалось у зареєстрованих ТЕАЕ, пов'язаних з лікуванням при гіперкаліємії (4,5% роксадустату проти 0% епоетину альфа), де аналіз рівнів калію показав, що частка суб'єктів з підвищеним рівнем калію була порівнянна між двома групами. Дванадцять (63%) із 19 суб'єктів, які повідомили про пов'язані з лікуванням ТЕАЕ з гіперкаліємією, приймали супутні препарати або ACEI, або ARB - препаратів, які, як відомо, пов'язані з гіперкаліємією. Крім того, при сукупному аналізі середні рівні калію в обох групах суттєво не змінилися порівняно з вихідним рівнем протягом усього випробування.</p> <p>Пацієнти, які отримували роксадустат, повідомляли про дещо вищу частку (15,7%, у тому числі 1,5% були госпіталізовані для планового діалізного лікування), що виникли в результаті лікування SAE порівняно з пацієнтами, які отримували епоетин альфа (10,0%). Однак у групі роксадустату не було виявлено нових важливих сигналів безпеки.</p> <p>Через історичні побоювання з приводу безпеки надмірного еритропоезу у пацієнтів, які отримують терапію ESA, була розглянута підгрупа SAE, викликаних серцевим, цереброваскулярним та судинним лікуванням, або подій, що становлять особливий інтерес, та були проаналізовані суб'єкти, у яких рівень гемоглобіну перевищував 130 г/л або швидкість підвищення рівня гемоглобіну перевищувала 20 г/л за 2 тижні або 30 г/л за 4 тижні. Рівні гемоглобіну, досягнуті в цьому випробуванні, зазвичай знаходилися в межах цільового діапазону Hb, та не було жодних доказів будь-якого ризику з безпеки, що спостерігається у пацієнтів із надмірним еритропоезом при застосуванні роксадустату.</p> <p>У статті 2006 року про міжнародні відмінності у показниках летальних випадків на фоні діалізу (Йошино та співавт.) було процитовано оцінку Шанхайської нефрологічної асоціації, згідно з якою загальний річний рівень летальних випадків становить 8,43 на 100 китайських діалітичних пацієнтів. Грунтуючись на цьому показнику летальних випадків діалітичних пацієнтів у Китаї, отриманого від Шанхайської нефрологічної асоціації, ми очікуємо на 7 або 8 летальних випадків у групі роксадустату в цьому випробуванні. У ході випробування було зареєстровано три летальних випадків у групі роксадустату; жоден з летальних випадків не був порахований як пов'язаний з досліджуваним препаратом, але, ймовірно, відображав супутні захворювання, що існували раніше у зазначених діалітичних пацієнтів. Вказані летальні випадки прирівнюють до розрахункового коефіцієнта летальних випадків у групі роксадустату, що дорівнює 3,4 на 100 пацієнто-років.</p> <p>У пацієнтів, які отримували роксадустат, частота припинення лікування через НЯ була вищою (8,3%), ніж у пацієнтів, які отримували епоетин альфа (3,0%).</p> <p>В цілому, за винятком ниркових індексів та електролітних аномалій, що відображають прогресуючий статус хворих з ХХН на діалізі, та індексів гемоглобіну (і рівнів холестерину), які, як очікувалося, змінилися в результаті прийому досліджуваного препарату, середні значення лабораторних параметрів були в межах норми на початковому рівні і не мали змін клінічно значущого характеру.</p> |
|--|--|

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>Збільшення ферментів печінки були тимчасовими, нечасто спостерігалися протягом усього випробування і, як правило, були м'якими з альтернативними поясненнями, якщо такі були, та поверталися до початкового рівня, при цьому не спостерігалось жодного випадку відповідності емпіричній закономірності Хая (по гепатотоксичності).</p> <p>Вимірювання показників життєдіяльності загалом були стабільними протягом усього випробування, та у нижчих пропорціях у суб'єктів, які отримували роксадустат, спостерігалось підвищення АТ порівняно з групами суб'єктів епоетину альфа як на гемодіалізі, так і на перитонеальному діалізі. Лікування роксадустатом не мало істотного впливу на показники ЕКГ.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>У цьому випробуванні фази 3 роксадустат був ефективним при лікуванні анемії у пацієнтів з ХХН, які перебувають на діалізі. Було встановлено, що роксадустат не поступається епоетину альфа за середньою зміною гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем, усередненим за 23-27 тижнів. У популяції PPS покрокове порівняння показує, що середні значення (за методом найменших квадратів) відмінності у лікуванні було статистично значущим (P = 0,037).</p> <p>Роксадустат мав належну безпеку та добре переносився.</p> <p>У разі схвалення, роксадустат стане першим новим пероральним лікарським засобом для безпечного та ефективного лікування анемії у пацієнтів з ХХН, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі у Китаї.</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 № 49

| | |
|--|---|
| 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, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування ефективності та безпеки FG-4592 для лікування анемії у суб'єктів з хронічним захворюванням нирок, що не перебувають на діалізі, FGCL-4592-808 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза III |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 3 2 грудня 2015 року по 13 червня 2017 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Китай |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: приблизно 150 Фактична: 154 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета цього випробування полягала в оцінці ефективності FG-4592 для лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які не перебувають на діалізі. Вторинні цілі цього випробування полягали в наступному: <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість FG-4592 у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі. • Оцінити зміни холестерину та інших параметрів ліпідів сироватки • Оцінити зміни у фізичному функціонуванні та життєздатності |

| | |
|---|---|
| | Цілі дослідження подовженого періоду лікування полягали в оцінці довгострокової ефективності та профілю безпеки FG-4592 для лікування анемії у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, з подовженим періодом лікування. |
| 12. Основні критерії включення | Чоловік або жінка віком від 18 до 75 років, з діагнозом ХХН, з 3, 4 або 5 стадіями Класифікатору наслідків захворювання нирок, що не одержують діаліз, та з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 60 мл/хв/1,73 м ² оцінені з використанням скороченого рівняння «Модифікація дієти з чотирма змінними в корекції хвороби нирок». Не використовували ESA щонайменше за 5 тижнів до рандомізації. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Роксадустат випускали в желатинових капсулах (20 та 50 мг) для перорального прийому. Використовувався багаторівневий підхід, заснований на масі тіла; початкова доза ґрунтувалася на масі тіла суб'єктів з категоріями низької (від 40 до 60 кг), середньої (від 60 до 80 кг) і високої (від 80 до 100 кг). Режим дозування становив 3 рази на тиждень (TIW) з інтервалом не менше 2 днів (через день) та не більше 4 днів. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Капсули плацебо були схожі на роксадустат на вигляд. Режим дозування, введення та коригування плацебо були такими ж, як і для FG-4592. |
| 15. Супутня терапія | Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ та методів лікування, які були заборонені: <ul style="list-style-type: none"> • За 12 тижнів до 1-го дня і до кінця періоду лікування суб'єкта: переливання крові, за винятком терапії порятунку; андрогени; терапія дефероксаміном, деферипроном або деферасироксом; та імуносупресивне або систематичне лікування стероїдами. • З початку періоду скринінгу до кінця періоду лікування суб'єкта; внутрішньовенне (в/в) введення препаратів заліза, за винятком рятувальної терапії (дозволені пероральні добавки заліза); традиційна китайська медицина (ТКМ) для лікування анемії чи модифікації традиційної китайської медицини для лікування анемії; ацетамінофен (парацетамол) > 2,0 г/день або > 500 мг на дозу, що повторюється кожні 6 годин протягом більше 3 днів; дапсон; та будь-які інші досліджувані ЛЗ або лікування. • після рандомізації до закінчення періоду лікування суб'єкта – використання будь-якого ESA або в/в препарату заліза, за винятком рятувальної терапії. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Первинною кінцевою точкою була зміна від початкового рівня гемоглобіну (Hb) до рівня, усередненого протягом тижнів з 7 по 9. Спостережуваний рівень гемоглобіну та зміна гемоглобіну від вихідного рівня підсумовували під час візитів. Вихідний рівень гемоглобіну визначався як середній по даним останніх трьох доступних значень гемоглобіну в центральній лабораторії до першої дози досліджуваного препарату. Вторинними кінцевими точками ефективності були: <u>Протягом перших 8 тижнів періоду лікування:</u> 1. Сукупна частка суб'єктів, у яких була досягнута відповідь Hb у будь-який час до візиту на 9 тижні включно. |

| | |
|--|--|
| | <p>Відповідь по Hb була визначена як збільшення Hb ≥ 10 г/л (1 г/дл) від вихідного рівня.</p> <p>2. Частка суб'єктів із середнім Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл) базувалася на рівні, усередненому за 7–9 тижнів.</p> <p>3. Кумулятивна частка суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл) та збільшення Hb ≥ 10 г/л (1 г/дл) у порівнянні з вихідним рівнем у суб'єктів з вихідним рівнем Hb ≥ 80 г/л, або збільшення гемоглобіну на ≥ 20 г/л (2 г/дл) для суб'єктів із вихідним рівнем гемоглобіну <80 г/л (8 г/дл) до 9 тижня.</p> <p>4. Середня зміна загального холестерину порівняно з вихідним рівнем, усереднена за 7–9 тижнів.</p> <p>5. Середня зміна порівняно з вихідним рівнем у підшкалі життєздатності (VT) Короткого довідника показників здоров'я (SF-36), оцінена на 9-му тижні у суб'єктів з вихідним показником життєздатності нижче 50.</p> <p>6. Середня зміна порівняно з вихідним рівнем суб-балу фізичного функціонування (PF) SF-36, виміряного на 9-му тижні у суб'єктів з вихідним суб-балом PF нижче 50.</p> <p>7. Частка суб'єктів, які отримували терапію екстреної допомоги (поєднання переливання крові, використання ESA та внутрішньовенного введення заліза) до 9 тижнів.</p> <p>8. Середня зміна порівняно з вихідним рівнем ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), усереднена за 7-9 тижнів.</p> <p><u>Протягом перших 26 тижнів періоду лікування</u></p> <p><i>A. 26-тижневе порівняння лікування з вихідним рівнем у суб'єктів, спочатку рандомізованих до групи лікування FG-4592</i></p> <p>1. Середня зміна гемоглобіну в кінці початкового 26-тижневого курсу лікування (середнє значення гемоглобіну за 23-27 тижнів) порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>2. Сумарна частка суб'єктів, у яких рівень Hb ≥ 110 г/л (11 г/дл) збільшився на ≥ 10 г/л (1 г/дл) від вихідного рівня для суб'єктів з вихідним рівнем Hb ≥ 80 г/л (8 г/дл) або Hb збільшився на 20 г/л (2 г/дл) у суб'єктів із вихідним рівнем Hb < 80 г/л (8 г/дл) до 27 тижня.</p> <p>3. Частка пацієнтів із рівнем гемоглобіну (в середньому з 23 по 27 тижнів) ≥ 100 г/л (10 г/дл).</p> <p><i>B. Перехресне порівняння (порівняння між FG-4592 та плацебо у суб'єктів, спочатку рандомізованих до групи плацебо):</i></p> <p>1. Рівень гемоглобіну в кінці лікування за допомогою FG-4592 (середній гемоглобін з 23 по 27 тиждень наприкінці лікування, після 18 тижнів лікування з FG-4592 з 9 по 27 тижні) порівняно з плацебо протягом періоду лікування (середня кількість тижнів з 7 по 9).</p> <p>2. Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до кінця лікування у FG-4592 (середній рівень гемоглобіну на 23–27 тижні) порівняно із закінченням лікування плацебо (середній рівень гемоглобіну на 7–9 тижні).</p> <p>3. Частка суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл) та підвищення Hb на ≥ 10 г/л (1 г/дл) у будь-який час з 10 по 26 тиждень під час лікування FG-4592 порівняно з періодом перших 8 тижнів лікування плацебо.</p> <p>4. Частка суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 110 г/л (11 г/дл) та підвищення Hb на ≥ 10 г/л (1 г/дл) у будь-який час з 10-го тижня до 26-го тижня при лікуванні FG-4592 у порівнянні з першими 8 тижнями при лікуванні плацебо.</p> |
|--|--|

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>5. Під-оцінка VT на 27 тижні порівняно з 9-м тижнем. 6. Оцінка PF на 27-му тижні порівняно з 9-м тижнем.</p> <p>Кінцеві точки ефективності для подовженого періоду лікування були наступні:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зміна порівняно з вихідним рівнем гемоглобіну при відвідуванні та середній рівень за тижні з 7 по 9, за тижні з 23 по 27 та за тижні з 47 по 53 окремо. 2. Кумулятивна частка суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл) до 53 тижнів. 3. Кумулятивна частка суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 110 г/л (11 г/дл) до 53 тижнів. 4. Зміна параметрів сироваткового заліза (сироваткового заліза, феритину, насичення трансферину [TSAT], загальної залізовв'язуючої здатності [TIBC] та трансферину) порівняно з вихідним рівнем під час візиту. 5. Зміна порівняно з вихідним рівнем даних ліпідної панелі (загальний холестерин, холестерин/ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), відношення ЛПНЩ до ліпопротеїнів високої щільності [ЛПВЩ], холестерин не-ЛПВЩ, холестерин/ЛПВЩ, тригліцерини) до 9, на 25–27 тижнях та на 53 тижні. <p>Кінцевими точками для подальшого аналізу (для суб'єктів з 10-тижневим періодом спостереження) були зміни від вихідного рівня холестерину ЛПНЩ та загального холестерину під час візиту та до рівня, усередненого протягом 7-9 тижнів, 25-27 тижнів та вище до 10-тижневого спостереження для суб'єктів із 10-тижневим періодом спостереження.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Змінними показниками оцінки безпеки були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів із небажаними явищами, що виникли внаслідок лікування (пов'язаними з лікуванням TEAE) або серйозними небажаними явищами (SAE). • Зміни порівняно з вихідним рівнем показників життєво важливих функцій, даних електрокардіограми (ЕКГ) та клінічних лабораторних показників. • Частка суб'єктів, які отримують рятувальну терапію, та час до рятувальної терапії з дати прийому першої дози під час досліджуваного лікування. |
| 18. Статистичні методи | <p><u>Первинний аналіз ефективності</u></p> <p>Первинна гіпотеза, яку потрібно було перевірити для первинного аналізу ефективності, полягала в наступному:</p> <p>H0: Різниця в середній зміні гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 7 по 9 тижнів між групою FG-4592 та групою плацебо = 0 г/л</p> <p>Проти:</p> <p>H1: Різниця в середній зміні гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 7 по 9 тижнів між групою FG-4592 та групою плацебо $\neq 0$ г/л</p> <p>Первинна кінцева точка ефективності порівнювалася з використанням моделі повторних вимірювань зі змішаним ефектом (MMRM) з урахуванням даних всіх візитів з групою лікування, візитом, лікуванням за візитом, відповідним вихідним значенням кінцевої точки, безперервним вихідним значенням eGFR та бінарним використанням ESA протягом 12 тижнів. до рандомізації (так/ні) як коваріати, і неструктурованих для структури коваріації повторних вимірів.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p style="text-align: right;">271</p> <p>Значення Р та двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для середнього значення групи лікування та різниці між лікуванням у середніх квадратах (LS) були побудовані на основі результатів моделі MMRM.</p> <p>Первинний аналіз ефективності був проведений для популяцій за протоколом (PPS) та повним аналітичним набором (FAS), при цьому FAS була первинною аналізованою популяцією.</p> <p><u>Вторинні аналізи ефективності</u></p> <p><u>Перші 8 тижнів лікування</u></p> <p>Дані для кінцевих точок до 9 тижнів були проаналізовані для порівняння лікування з використанням популяцій FAS і PPS.</p> <p>Кумулятивна частка суб'єктів, що досягли відповіді Hb (підвищення Hb ≥ 10 г/л [1 г/дл] від вихідного рівня) у будь-який час до 9 тижня включно, або кумулятивна частка суб'єктів, що досягли Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл) та збільшення рівня Hb на ≥ 10 г/л (1 г/дл) у порівнянні з вихідним рівнем у суб'єктів з вихідним рівнем Hb ≥ 80 г/л (8 г/дл) або підвищенням Hb на ≥ 20 г/л (2 г/дл) для суб'єктів з вихідним рівнем гемоглобіну < 80 г/л (8 г/дл) до 9 тижня були проаналізовані за допомогою точного тесту Фішера.</p> <p>Частку суб'єктів із середнім Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл), усередненим за 7–9 тижнів, аналізували за допомогою точного критерію Фішера.</p> <p>Середня зміна порівняно з вихідним рівнем загального холестерину та ЛПНЩ, усереднена протягом з 7 по 9 тижні, середня зміна порівняно з вихідним рівнем у підоцінці VT SF-36, виміряна на 9 тижні для суб'єктів з вихідним рівнем підшкали VT нижче 50, середня зміна порівняно з вихідним рівнем у підшкалі SF-36 PF, виміряне на 9 тижні для суб'єктів з вихідним індексом PF нижче 50 були виконані ті ж процедури, що й до первинної кінцевої точки ефективності.</p> <p>Час до (і частка суб'єктів, які отримали) першої рятувальної терапії (поєднання переливання крові, використання ESA та внутрішньовенного введення заліза) до 9 тижнів визначалося з використанням моделі пропорційних ризиків Коксу з поправкою на вихідну eGFR та використанням ESA протягом 12 тижнів до початку рандомізації (так/ні).</p> <p><u>Протягом перших 26 тижнів лікування</u></p> <p>Дані для кінцевих точок до 27 тижня були проаналізовані для порівняння лікування з використанням тільки популяції FAS.</p> <p><i>A. 26-тижневе порівняння лікування з вихідним рівнем у суб'єктів, спочатку рандомізованих до групи FG-4592.</i></p> <p>Середня зміна гемоглобіну наприкінці початкового 26-тижневого лікування від початкового рівня (усереднена за 23–27 тижнів) була проаналізована з використанням тієї ж моделі MMRM, що й для первинної кінцевої точки.</p> <p>95% довірчий інтервал для наступних кумулятивних часток суб'єктів до 27 тижня був розрахований з використанням методу Клоппера-Пірсона та проаналізований: частка суб'єктів, що досягли рівня гемоглобіну ≥ 110 г/л та ≥ 10 г/л збільшення гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем у суб'єкта з вихідним рівнем гемоглобіну ≥ 80 г/л частка суб'єктів, що досягли підвищення гемоглобіну на ≥ 20 г/л при вихідному Hb < 80 г/л, та пропорції суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 100 г/л.</p> |
|--|---|

| | <p><i>В. Перехресне порівняння (порівняння FG-4592 з плацебо у суб'єктів, спочатку рандомізованих до групи плацебо)</i></p> <p>Для цього перехресного порівняння вихідний рівень був визначений як середнє трьох значень Hb до введення в 1-й день на 1-му тижні.</p> <p>Порівняння показників Hb наприкінці лікування FG-4592 та Hb наприкінці лікування з прийомом плацебо, середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до кінця лікування у FG-4592 порівняно із закінченням лікування плацебо, підшкала VT на 27 тижні та на 9 тижні та підшкала PF на 27 тижні в порівнянні з 9 тижнем, були проаналізовані з використанням моделі MMRM. Модель MMRM включала всі дані відкритого періоду початкового лікування з візитами, безперервним вихідним значенням eGFR та бінарним використанням ESA протягом 12 тижнів до рандомізації (так/ні) як коваріати і неструктуровані для структури коваріації повторних вимірювань.</p> <p>Частка суб'єктів, у яких рівень Hb ≥ 100 г/л (10 г/дл) збільшився на ≥ 10 г/л (1 г/дл), або частка суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 110 г/л (11 г/дл) та підвищення гемоглобіну на ≥ 10 г/л (1 г/дл) у будь-який час протягом з 10 по 26 тижнів під час лікування FG-4592 у порівнянні з перших 8 тижнів під час лікування плацебо, були проаналізовані з використанням тесту МакНемара.</p> <p>Дані, отримані протягом подовженого періоду лікування, були описово узагальнені, щоб охарактеризувати стійкість ефекту лікування та профіль безпеки тривалого використання FG-4592.</p> <p>Аналізи безпеки</p> <p>Небажані явища, лабораторні показники, показники життєво важливих функцій та дані ЕКГ були узагальнені описово. Відхилення від вихідних значень було розраховано для обраних лабораторних показників, показників життєво важливих функцій та параметрів ЕКГ.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|----------------|----------------|---|-----|----|----------|------------|------------|-------|------------|------------|-------------------|-------------|-------------|----------------------|------------|-----------|--------|-----|-----------|------------|-------|------------|-------------------|-------------|--------|----|-----------|-----------|-------|------------|-------------------|-------------|
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Подвійний сліпий протокол на початковому періоді лікування:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><u>FG-4592</u></th> <th><u>Плацебо</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>101</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>36 (35,6%)</td> <td>20 (39,2%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>65 (64,4%)</td> <td>31 (60,8%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>54,7 (13,3)</td> <td>53,2 (13,1)</td> </tr> <tr> <td>Китайське походження</td> <td>101 (100%)</td> <td>51 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Відкритий період початкового лікування:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Всього</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>42 (32,8%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>86 (67,2%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>53,6 (12,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Подовжений період лікування:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Всього</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>6 (26,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>17 (73,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>57,1 (12,7)</td> </tr> </tbody> </table> | | <u>FG-4592</u> | <u>Плацебо</u> | N | 101 | 51 | Чоловіки | 36 (35,6%) | 20 (39,2%) | Жінки | 65 (64,4%) | 31 (60,8%) | Середній вік (SD) | 54,7 (13,3) | 53,2 (13,1) | Китайське походження | 101 (100%) | 51 (100%) | Всього | 128 | Чоловіків | 42 (32,8%) | Жінки | 86 (67,2%) | Середній вік (SD) | 53,6 (12,9) | Всього | 23 | Чоловіків | 6 (26,1%) | Жінки | 17 (73,9%) | Середній вік (SD) | 57,1 (12,7) |
| | <u>FG-4592</u> | <u>Плацебо</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 101 | 51 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 36 (35,6%) | 20 (39,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 65 (64,4%) | 31 (60,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 54,7 (13,3) | 53,2 (13,1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Китайське походження | 101 (100%) | 51 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Всього | 128 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіків | 42 (32,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 86 (67,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 53,6 (12,9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Всього | 23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіків | 6 (26,1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 17 (73,9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 57,1 (12,7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20. Результати ефективності

Результати ефективності:

Первинний аналіз ефективності, який порівнював групу FG-4592 з групою плацебо за середньою зміною рівня Hb порівняно з вихідним рівнем, усередненим за 7-9 тижнів, встановив перевагу FG-4592 над плацебо у корекції анемії у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі.

Середнє значення LS(\pm SE) [95% ДІ] різниці в лікуванні між групою FG-4592 та групою плацебо становило +22,5 (\pm 1,88) г/л [від 18,8 до 26,2 г/л] у популяції FAS. Нульова гіпотеза про те, що різниця в лікуванні між двома групами була однаковою, була відхилена при статистично значущому значенні $P < 0,000000000000001$.

Аналіз вторинних параметрів ефективності підтвердив вищу ефективність FG-4592 над плацебо. Різниця в кумулятивній частці суб'єктів, що досягли збільшення гемоглобіну принаймні на 10 г/л від вихідного рівня між двома групами, була статистично значущою після 2 тижнів лікування ($P = 0,00003$); вказані пропорції досягли 84,2% у групі FG-4592 порівняно з 0% у групі плацебо на 9 тижні ($P < 0,00001$). Аналогічний результат спостерігався при збільшенні гемоглобіну щонайменше на 20 г/л у суб'єктів із вихідним рівнем гемоглобіну менше ніж 80 г/л або рівнем гемоглобіну не менше 100 г/л та підвищенням гемоглобіну щонайменше на 10 г/л від вихідного рівня у суб'єктів із вихідним рівнем Hb не менше ніж на 80 г/л.

Різниця в частці суб'єктів, що досягли (скоригованого) гемоглобіну не менше 100 г/л, усередненої за 7-9 тижні, між двома групами лікування (FG-4592: 67,3%; 95% ДІ: від 57,3% до 76,3% порівняно з Плацебо: 6,0%; 95% ДІ: від 1,3% до 16,5%) також був статистично значущим ($P < 0,00001$) на користь групи FG-4592. Ці статистичні дані щодо ефективності були подібними для обох популяцій FAS і PPS.

У заздалегідь заданих послідовних аналізах значень Hb з часом, залежно від часу візту, суб'єкти, що отримували FG-4592, досягли статистично значущо більш високих середніх значень Hb порівняно з суб'єктами, що отримували плацебо, починаючи з 1 тижня.

Суб'єкти, що отримували FG-4592, мали більш високі показники розподілу заліза в організмі, ніж пацієнти у групі плацебо, про що свідчить підвищення середніх рівнів трансферину та ТІВС, що відповідає збільшенню еритропозу, та зниження середніх рівнів TSAT та феритину.

Були невеликі поліпшення в групі FG-4592 у загальних змінах порівняно з вихідним рівнем суб-балів VT, PF і фізичних компонентів в опитуванні HRQoL SF-36, але вказані значення не досягли статистичної значущості порівняно з групою плацебо. Хоча середні значення гемоглобіну на 9 тижні суттєво відрізнялися між групами FG-4592 та плацебо (111 та 85 г/л відповідно), суб'єктивність результатів, що повідомляються пацієнтами, ефект плацебо та невеликі розміри вибірки могли частково пояснити відсутність статистичної значущості між групами зазначених значень суббаллів SF-36.

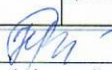
Суб'єкти групи FG-4592 показали раннє значне зниження середніх рівнів ліпідів у сироватці, які залишалися зниженими протягом усього лікування, порівняно з суб'єктами групи плацебо. Оскільки гіперліпідемія є основним фактором ризику прогресування ХХН та серцево-судинних подій, зниження рівня ліпідів у сироватці крові

| | |
|--|--|
| | <p>можуть бути клінічно корисними для пацієнтів із ХХН. Ще належить вивчити, чи призведуть вказані ефекти FG-4592 до впливу на рівні ліпідів у сироватці, що призводить до поліпшення показників серцево-судинної безпеки при довгостроковому спостереженні.</p> <p>У 18-тижневому відкритому сегменті початкового періоду лікування цього випробування 87 суб'єктів продовжили лікування у групі FG-4592, тоді як 44 суб'єкти перейшли з плацебо на початок відкритого прийому FG-4592. До кінця періоду випробування вказані останні суб'єкти в групі (плацебо) FG-4592 досягли середнього збільшення гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем 20,2 г/л, що було статистично значущим ($P < 0,0001$) і було такого ж порядку величиною, як у суб'єктів у вихідній групі FG-4592, які успішно продовжували підтримувати показники Hb до 27 тижнів наприкінці періоду випробування.</p> <p>За усереднення за 23–27 тижнів частка суб'єктів, що досягли рівня Hb > 100 г/л, була аналогічною і склала 73% та 67% у групах FG-4592 та (плацебо) FG-4592, відповідно.</p> <p>Суб'єкти у групі лікування (плацебо) FG-4592 показали стійке збільшення середніх рівнів гемоглобіну із середнього 86,2 г/л після 8 тижнів лікування плацебо до середнього 108,4 г/л після 18 тижнів лікування FG-4592, при цьому було статистично значуще збільшення ($P < 0,001$). При порівнянні пропорцій суб'єктів, що досягли рівня Hb ≥ 100 або ≥ 110 г/л (і збільшення Hb ≥ 10 г/л) на 27 та 27-му тижні, різниця також була статистично значущою ($P < 0,0001$). Однак, не було статистично значущої різниці у показниках життєздатності SF-36, пов'язаних зі здоров'ям, якості життя чи фізичних функцій між 9 та 27 тижнями.</p> <p>Ефект лікування FG-4592 на рівні ліпідів у сироватці та параметри сироваткового заліза, продемонстровані протягом перших 8 тижнів періоду випробування, зберігався до кінця 26-тижневого періоду початкового лікування.</p> <p>C-реактивний білок (CRP) є маркером запалення. Загалом вихідні рівні CRP \leq або $>$ ULN, мабуть, не впливали на середнє збільшення Hb в обох підгрупах лікування FG-4592, що означає, що, на відміну від ESA, лікування FG-4592, ймовірно, не залежить від наявності запалення.</p> <p>Як і в останній групі початкового періоду лікування після фази корекції анемії, а також протягом 26-тижневого подовженого періоду лікування середні значення Hb стабільно підтримувалися в межах від 105 до 120 г/л під час лікування досліджуваним препаратом, підтримуючись на рівні 115 г/л у середньому за тижні з 23 по 27, та 111 г/л у середньому за тижні з 47 по 53.</p> <p>У розширеній популяції FAS 20 із 23 (87,0%) суб'єктів, у середньому за 7-9 тижні, досягли Hb ≥ 100 г/л; дана частка збільшилася до 23 з 23 (100%), усереднених за 23-27 тижнів, та оскільки 3 суб'єкти припинили прийом досліджуваного препарату після цього (і були консервативно поставлені в число осіб, які не відповіли на лікування, оскільки у них не було значень гемоглобіну на 47-53 тижні), дана частка знизилася до 20 із 23 (87,0%) у середньому за 47–53 тижні. Усі 20 суб'єктів, які завершили 52 тижні лікування, досягли рівня Hb ≥ 100 г/л у середньому за 47-53 тижні.</p> |
|--|--|

| | |
|-------------------------------|---|
| | <p>Для суб'єктів, що досягли рівня Hb \geq 110 г/л, відповідні числа становили 14 із 23 (60,9%), 17 із 23 (73,9%) та 14 із 23 (60,9%) відповідно.</p> <p>Середні зміни значень ліпідів до кінця подовженого періоду лікування (тиждень 53) були трохи знижені в порівнянні з середніми значеннями на тижні 27, але в цілому відображали напрям зміни середніх значень ліпідів на 27 тижні. Наприклад, зниження середнього значення загального холестерину, який почався протягом декількох тижнів після початку лікування FG-4592, зберігалось до 52 тижня, хоча ступінь зниження з часом дещо зменшувалась. Таке невелике зниження ліпідного ефекту може бути пов'язане зі зниженням середніх доз FG-4592, розрахованих на основі маси тіла з плином часу.</p> <p>В цілому, середні значення параметрів сироваткового заліза виходили на плато, наближаючись до вихідного рівня ближче до другої половини 52-тижневого лікування, що відображає новий стабільний стан, або відображає зниження середніх доз FG-4592 з часом, або їх комбінацію.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>У цьому випробуванні FG-4592 показав прийнятний профіль безпеки. Висока частота зареєстрованих ТЕАЕ, будь то у пацієнтів, які отримували FG-4592 або тих, хто отримував плацебо, ймовірно, була пов'язана з досліджуваною популяцією пацієнтів, а саме з пацієнтами з ХХН із значними супутніми захворюваннями.</p> <p>Загалом у групі FG-4592 була дещо менша частка ТЕАЕ, ніж у групі плацебо. Найбільш частими пов'язаними з лікуванням ПР, повідомленими у більшій групі суб'єктів у групі FG-4592 у порівнянні з групою плацебо, були явища гіперкаліємії та метаболічного ацидозу. Більш часті пов'язані з лікуванням ПР, які, на думку дослідників, принаймні, можливо, були пов'язані з FG-4592, включали явища висипу/шкірного висипу під дією ЛЗ, гіперкаліємії, дефіциту заліза та поєднання симптомів міалгії/артралгії.</p> <p>Протягом 18-тижневого періоду відкритого випробування найчастішими пов'язаними з лікуванням ПР у групі лікування FG-4592 були події, що часто зустрічаються у популяції пацієнтів з ХХН, включаючи термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD)/ХХН, гіперкаліємію, артеріальною гіпертензією та метаболічним ацидозом. Незважаючи на високу частку зареєстрованих пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ при гіперкаліємії, середній рівень калію не був підвищений протягом періоду випробування, а частка суб'єктів із гіперкаліємією була низькою протягом усього періоду випробування.</p> <p>Протягом 8-тижневого періоду подвійного сліпого випробування суб'єкти, які отримували FG-4592, повідомляли про нижчий відсоток SAE і, відповідно, нижчу частку SAE, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату, порівняно з групою плацебо. У жодній із груп не було виявлено специфічного сигналу безпеки або кластеризації SAE. Протягом 18-тижневого періоду відкритого випробування суб'єкти FG-4592 знову повідомили про SAE, які часто зустрічаються у популяції пацієнтів із ХХН.</p> <p>Повідомлялося про два летальні випадки; обидві смерті вважалися дослідниками не пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>Про додаткові серцево-судинні події не повідомлялося. Нові сигнали з безпеки не був виявлені ні по життєво важливих функціях, ні по ЕКГ, ні в лабораторних параметрах.</p> <p>23 учасники, які брали участь у подовженому періоді лікування, загалом мали 22,2 пацієнто-років впливу FG-4592. Середні щотижневі дози FG-4592 загалом були стабільними і становили ~3,4 мг/кг на 27 тижні, але знизилися переважно протягом останніх 4 тижнів лікування до 2,6 мг/кг до 52 тижня, при цьому зменшення дози відбувалося частіше, ніж збільшення дози.</p> <p>З 23 суб'єктів всього 20 (87,0%) суб'єктів повідомили про 191 ТЕАЕ, більшість з яких були з легким або з середнім ступенем тяжкості. Найчастішими небажаними явищами, про які повідомлялося, були гіперкаліємія (47,8%), метаболічний ацидоз (26,1%), інфекція верхніх дихальних шляхів (21,7%), гіпертензія (21,7%) та дефіцит заліза (21,7%). Вказані стани зазвичай зустрічаються у пацієнтів із ХХН, з популяції, що приймала участь в випробуванні. Не було зазначено клінічно значимих змін середнього рівня калію або бікарбонату порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>Під час випробування та 4-тижневого періоду спостереження не було зареєстровано жодного летального випадку у популяції розширеної групи безпеки. Однак один випадок смерті був зареєстрований після 4-тижневого періоду спостереження.</p> <p>З 23 суб'єктів 8 (34,8%) суб'єктів повідомили про 11 SAE, що виникли в результаті лікування, найчастішими з яких були SAE при ESRD/загостренні ХХН (5 суб'єктів); У 3 із зазначених 5 суб'єктів, включених у випробування на 5 стадії ХХН, у 1 була суб-гранична стадія ХХН 4/5, та у всіх під час SAE спостерігалася гостра клінічна подія, яка могла спровокувати/погіршити функцію нирок.</p> <p>Жодне із серцевих/цереброваскулярних SAE, що становлять особливий інтерес, не було пов'язане з надмірним рівнем гемоглобіну або надмірною швидкістю зміни гемоглобіну.</p> <p>З 23 суб'єктів 4 (17,4%) повідомили про пов'язані з лікуванням ПР, які призвели до передчасного припинення прийому досліджуваного/референтного препарату; всі з яких були пов'язані з прогресуванням ХХН/ ESRD.</p> <p>З 23 суб'єктів у 4 (17,4%) було відзначено підвищення рівня печінкових ферментів, що спричинило печінковий моніторинг; рівень зазначених печінкових ферментів тимчасово підвищився та повернувся до нормального рівня; жоден суб'єкт не зазнав закону Хі.</p> <p>За винятком аномальних лабораторних значень, очікуваних у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, середні значення лабораторних показників у цілому залишалися в межах норми. Вимірювання показників життєдіяльності загалом були стабільними протягом усього періоду лікування, та лікування FG-4592 не мало значимого впливу на параметри ЕКГ.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>У цьому випробуванні (фази 3) оцінювалася ефективність FG-4592 у корекції анемії та підтримці належного рівня гемоглобіну у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі. FG-4592 був визнаний безпечним і добре переносимим у цій популяції пацієнтів. У цьому випробуванні під час комбінованого 52-тижневого періоду лікування та подовженого періоду лікування було встановлено, що FG-4592 ефективний у підтримці належного рівня гемоглобіну у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі, протягом тривалого часу; при цьому препарат має прийнятну безпеку та добре переноситься.</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 № 50

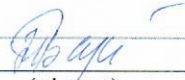
| | |
|--|--|
| 1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ІВРЕНЗО (IVRENZO) |
| 2. Заявник | Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди |
| 3. Виробник | Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛІС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛІС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i> |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Відкрите рандомізоване тристороннє перехресне випробування із застосуванням разової пероральної дози для оцінки відносної біодоступності складу желатинової капсули FG-4592 у порівнянні з капсулою(ами) FG-4592 НРМС та таблеткою FG-4592 у здорових добровольців, FGCL-4592-809 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Частина 1: з 22 березня 2013 р. по 5 квітня 2013 р. Частина 2: з 3 травня 2013 р. по 7 травня 2013 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сінгапур |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 24 Фактична: 24 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета - Частина 1: • Порівняння відносної біодоступності 5 складів ЛЗ FG-4592 (позначених літерами від А до Е). Основна мета - Частина 2: • Порівняння фармакокінетики 1 або кількох з наступних пар складів ЛЗ, що містить FG-4592: - від А до Е, - від В до Е, та - від D до Е, Склад С у цьому випробуванні не тестувався. |

| | |
|---|--|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкритий, рандомізований, разова пероральна доза, трикомпонентний кросовер |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки або жінки віком від 21 до 55 років, з масою тіла від 45 до 100 кг та індексом маси тіла від ≥ 18 до < 30 кг/м ² . |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Частина 1: Склад А: роксадустат по 50 мг, желатинова капсула №1, разова пероральна доза натщесерце. Склад В: роксадустат по 50 мг, желатинова капсула №2, разова пероральна доза натщесерце. Частина 2: Склад А: роксадустат по 50 мг, желатинова капсула №1, разова пероральна доза натщесерце. Склад В: роксадустат по 50 мг, желатинова капсула №2, разова пероральна доза натщесерце. Склад D: роксадустат по 50 мг, додавання гідроксипропіл-метилцелюлози (НРМС), разова пероральна доза натщесерце. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Частина 1: Склад D: роксадустат по 50 мг, додавання гідроксипропілметилцелюлози (НРМС), разова пероральна доза натщесерце. Частина 2: Склад Е: роксадустат по 50 мг, таблетки, разова пероральна доза натщесерце. |
| 15. Супутня терапія | Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені до 5-го дня останнього періоду лікування: <ul style="list-style-type: none">• Рецептурні та безрецептурні ЛЗ / трав'яні препарати або традиційні китайські ЛЗ, за винятком випадків, коли це необхідно для лікування небажаних явищ (НЯ/ПР) та за вказівкою дослідника,• Відомі індуктори цитохрому Р-450,• Алкоголь,• Кофеїн,• Свіжі фрукти або продукти, що містять сік женьшеню, грейпфруту, гуави, помело або гранату,• Нікотиновмістні або тютюнові вироби,• Інший досліджуваний ЛЗ, крім досліджуваного препарату FG-4592 для цього випробування,• Спеціальна дієта (з будь-якої причини) або харчові добавки для схуднення (з гонадотропіном). Під час випробування ацетамінофен (до 2 г на 24 години) дозволявся на розсуд дослідника для лікування НЯ, такого як головний біль. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Кінцевими точками безпеки були кількість і відсоток суб'єктів, які повідомили про появи після лікування НЯ, зміни порівняно з вихідним рівнем показників життєво важливих функцій, даних електрокардіограми (ЕКГ) та клінічно значущих лабораторних відхилень у кожній групі лікування. |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------|----|----------|-----------|-------------------|-------------|----------------------|------------|----------------------------------|-----------|------|----------|
| | Всі дані оцінки безпеки були сумовані за видами лікування та часом збору залежно від ситуації. | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи | Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою. | | | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <table> <tr> <td>Всього</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>34,7 (6,53)</td> </tr> <tr> <td>Вихідці з Азії/Китаю</td> <td>17 (70,8%)</td> </tr> <tr> <td>Вихідці з Азії/іншого походження</td> <td>6 (25,0%)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>1 (4,2%)</td> </tr> </table> | Всього | 24 | Чоловіки | 24 (100%) | Середній вік (SD) | 34,7 (6,53) | Вихідці з Азії/Китаю | 17 (70,8%) | Вихідці з Азії/іншого походження | 6 (25,0%) | Інше | 1 (4,2%) |
| Всього | 24 | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 24 (100%) | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 34,7 (6,53) | | | | | | | | | | | | |
| Вихідці з Азії/Китаю | 17 (70,8%) | | | | | | | | | | | | |
| Вихідці з Азії/іншого походження | 6 (25,0%) | | | | | | | | | | | | |
| Інше | 1 (4,2%) | | | | | | | | | | | | |
| 20. Результати ефективності | Не застосовується; ефективність не оцінювалася у цьому випробуванні. | | | | | | | | | | | | |
| 21. Результати безпеки | <p><u>Частина 1:</u> У цьому випробуванні не було летальних випадків, серйозних небажаних явищ (SAE) чи припинення лікування через НЯ. Всього 14 (58,3%) суб'єктів повідомили про 30 НЯ. Найчастішими НЯ були інфекційна діарея (12 осіб, 50%) та підвищення рівня амілази (4 пацієнти, 16,7%). Підвищення рівня амілази у зазначених чотирьох пацієнтів проходило безсимптомно і не вважалося клінічно значущим. Усі НЯ були легкого ступеня тяжкості, за винятком 2 помірних підвищень амілази у 2 суб'єктів кожне. НЯ, що розглядаються дослідником як пов'язані з лікарськими засобами, включали підвищення рівня аланінамінотрансферази, амілази та аспартатамінотрансферази. Немає клінічно значимих результатів лабораторних випробувань, показників життєво важливих функцій, ЕКГ чи фізичного обстеження.</p> <p><u>Частина 2:</u> У цьому випробуванні зі складом E не було летальних випадків, SAE чи припинення прийому через НЯ. Один (8,3%) суб'єкт повідомив про 2 НЯ: біль у животі та посилення амілази. Подія була описана як біль в животі, що тривав певний час, відносилася до 1 ступеня (загальні термінологічні критерії небажаних явищ [СТСАЕ]), та дослідник вважав цю подію не пов'язаною з досліджуваним препаратом. Безсимптомне підвищення рівня амілази було 4 ступенем (СТСАЕ), та дослідник вважав цю подію несерйозною, але можливо пов'язаною з досліджуваним препаратом. Обидва НЯ самостійно припинилися до кінця 28-денного періоду спостереження за безпекою після введення дози. Не було жодних клінічно значущих результатів в інших лабораторних випробуваннях, показниках життєво важливих функцій, ЕКГ чи фізичному обстеженні. Разовий пероральний прийом желатинових капсул FG-4592 і капсул з додаванням НРМС натщесерце виявився безпечним і добре переносимим здоровими суб'єктами у цьому випробуванні.</p> | | | | | | | | | | | | |
| 22. Висновок (заключення) | <p><u>Фармакокінетичні висновки</u></p> <p><u>Частина 1</u> У цьому випробуванні біодоступності 90% ДІ для середнього геометричного співвідношення A/D та B/D відповідали критеріям біоеквівалентності FDA США (від 80% до 125%) для AUC_{last}, AUC_{inf} та C_{max}, які також відповідали критеріям біоеквівалентності Китайського FDA (від 80% до 125% для AUC_{last} та AUC_{inf} і від 70% до 143% для C_{max}), демонструючи біоеквівалентність складу A (желатинова капсула №1) до складу D (капсула НРМС) та біоеквівалентність складу B (желатинова капсула № 2)</p> | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | <p>до складу D (капсули з додаванням НРМС) в умовах натщесерце.</p> <p><i>Частина 2</i></p> <p>Дані цього випробування біодоступності підтверджують біоеквівалентність між складом А (желатинова капсула № 1) та складом Е (таблетка), біоеквівалентність між складом В (желатинова капсула № 2) та складом Е (таблетка) та біоеквівалентність між складом D (капсула НРМС) та склад Е (таблетка) відповідно до критеріїв біоеквівалентності CFDA та FDA США.</p> <p>Висновки з безпеки</p> <p><i>Частина 1</i></p> <p>Усі 24 суб'єкти завершили випробування. Летальних випадків, SAE чи припинення прийому через НЯ не було. Не було жодних побоювань щодо безпеки, що перешкоджають подальшій клінічній розробці FG-4592.</p> <p>Разовий пероральний прийом желатинових капсул з FG-4592 і капсул ЛЗ з додаванням НРМС натщесерце виявився безпечним і добре переносимим здоровими суб'єктами в цьому випробуванні.</p> <p><i>Частина 2</i></p> <p>Усі 12 суб'єктів другої частини завершили випробування. Летальних випадків, SAE чи припинення прийому через НЯ не було. Не було жодних побоювань щодо безпеки, що перешкоджають подальшій клінічній розробці FG-4592.</p> <p>Разовий пероральний прийом таблетки FG-4592 натщесерце виявилось безпечним і добре переносимим здоровими суб'єктами в цій частині випробування.</p> |
|--|--|

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В.
(П. І. Б.)

201

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 № 51

| | |
|---|---|
| 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 | Випробування безпеки (з двох частин), фармакокінетики та біологічної активності при ступінчатому збільшенні разових та багаторазових пероральних доз FG-4592 у здорових чоловіків, FGCL-SM4592-016 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Група I: з 17 жовтня 2005 року по 16 грудня 2005 року. Група II: з 17 жовтня 2005 року по 14 квітня 2007 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Північна Ірландія |
| 9. Кількість досліджуваних | <u>Група I:</u> Запланована: до 56 Фактична: 20 <u>Група II:</u> Запланована: до 156 Фактична: 125 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета: Група I (разова доза): <ul style="list-style-type: none"> • Для визначення безпеки та фармакокінетики збільшення разових пероральних доз FG-4592 у здорових чоловіків. • Визначити біологічно активну дозу FG-4592 (для перенесення результатів для подальшого вивчення у Групі II). |

| | |
|---|--|
| | <p>Група II (багаторазова доза):</p> <ul style="list-style-type: none"> Визначити безпеку та фармакокінетику пероральних доз FG-4592, що приймаються один, два та три рази на тиждень протягом 4 тижнів здоровими чоловіками. Оцінити вплив дози FG-4592 та схеми дозування на здатність досягнення цільової еритропоетичної відповіді. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> Визначити вплив FG-4592 на: <ul style="list-style-type: none"> рівні циркулюючого еритропоєтину (EPO); та Еритропоез, що вимірюється за збільшенням гемоглобіну (Hb), гематокриту та/або ретикулоцитів, а також розчинного рецептора трансферину. Визначити максимально переносиму дозу (МПД) FG-4592 у здорових чоловіків. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Група I: Відкрите, індивідуальне, послідовне, з групами, із зростаючою дозою.</p> <p>Група II: Багатодозове, рандомізоване, одинарне сліпе, послідовне із двох груп, із збільшенням дози.</p> |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років з індексом маси тіла від 18,5 до 35 кг/м ² . |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Роксадустат у капсулах, що містять 20, 100 та 250 мг роксадустату на капсулу для прийому внутрішньо. Дозування розраховувалося виходячи з поточної маси тіла в кг. Роксадустат приймали з 240 мл води після 8-10 години голодування (натщесерце).</p> <p><u>Група I:</u> Суб'єкти отримували роксадустат першого дня: Лікування А – разова пероральна доза роксадустату 0,3 мг/кг Лікування В – разова пероральна доза роксадустату 1 мг/кг Лікування С – разова пероральна доза роксадустату 2 мг/кг Лікування D – разова пероральна доза роксадустату 4 мг/кг <u>Група</u></p> <p><u>Група II:</u> <u>Дозування раз на тиждень (QW):</u> Суб'єкти отримували роксадустат в 1, 8, 15 та 22 дні. Група дозування QW1 – пероральна доза роксадустату QW 1,5 мг/кг. Група дозування QW2 – пероральна доза роксадустату QW 2,25 мг/кг. Група дозування QW3 – пероральна доза роксадустату QW 3 мг/кг. Група дозування QW4 – пероральна доза роксадустату QW 3,75 мг/кг.</p> <p><u>Дозування двічі на тиждень (BIW):</u> Суб'єкти отримували роксадустат у 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 та 25 дні (дозування або по понеділках/четвергах, або по вівторках/п'ятницях).</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Група дозування BIW1 – пероральна доза роксадустату BIW 0,75 мг/кг. Група дозування BIW2 – пероральна доза роксадустату BIW 1,25 мг/кг. Група дозування BIW3 – пероральна доза роксадустату BIW 1,5 мг/кг. Група дозування BIW4 – пероральна доза роксадустату BIW 1,875 мг/кг.</p> <p>Група дозування BIW5 – пероральна доза роксадустату BIW 2,25 мг/кг Група дозування BIW6 – пероральна доза роксадустату BIW 3 мг/кг. Група дозування BIW7 – пероральна доза роксадустату BIW 3,75 мг/кг.</p> <p><i>Дозування тричі на тиждень (TIW):</i> Суб'єкти отримували роксадустат у дні 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 та 26 (дозування за розкладом понеділок/серeda/п'ятниця або вівторок/четвер/субота). Група дозування TIW1 – пероральна доза роксадустату TIW 2,0 мг/кг. Група дозування TIW2 – пероральна доза роксадустату TIW 3,0 мг/кг. Група дозування TIW3 – пероральна доза роксадустату TIW 3,75 мг/кг.</p> |
| <p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Група I: Не застосовується</p> <p><u>Група II:</u> <i>QW дозування:</i> Суб'єкти у кожній групі дозування QW отримували відповідний препарат плацебо, який приймався у вигляді 2 капсул плацебо (на вигляд як препарат по 100 мг) у дні 1, 8, 15 та 22. <i>Дозування BIW:</i> Суб'єкти в кожній групі дозування BIW отримували відповідний препарат плацебо, який приймався у вигляді 2 капсул плацебо розміром 100 мг у 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 і 25 дні (дозування у понеділок /четвер або вівторок/п'ятниця). <i>Дозування TIW:</i> Суб'єкти в кожній групі дозування TIW отримували відповідний препарат плацебо, який приймався у вигляді 2 капсул плацебо (на вигляд як препарат по 100 мг), у 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 і 26 дні (дозування у понеділок/серeda/п'ятниця або вівторок/четвер/субота).</p> |
| <p>15. Супутня терапія</p> | <p>Використання рецептурних ЛЗ протягом 14 днів до першого дня та/або використання безрецептурних ЛЗ протягом 7 днів до першого дня не дозволялося. Під час випробування не дозволялося приймати супутні препарати, крім парацетамолу (ацетамінофену) для полегшення незначного болю.</p> |
| <p>16. Критерії оцінки ефективності</p> | <p>Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p><u>Фармакодинаміка:</u> Дані концентрації еритропоєтину (<i>EPO</i>) були узагальнені, та фармакокінетичні параметри були розраховані для першої та останньої доз для кожної групи доз. Розраховувалися такі параметри: максимальна концентрація <i>EPO</i> (E_{max}), час E_{max} (TE_{max}), AUC по <i>EPO</i> [$EAUC_{(0-72)}$ або $EAUC_{(0-48)}$] та максимальне відхилення від вихідного рівня ($\Delta EPO = E_{max} - baseline$).</p> <p>Первинною фармакодинамічною кінцевою точкою був показник ΔEPO. ΔEPO наносили на графік, залежно від дози кожного режиму дозування.</p> <p>Параметрами вторинної відповіді по <i>EPO</i> були гемоглобін, гематокрит, кількість ретикулоцитів та рівні розчинних рецепторів трансферину. Необроблені значення та значення, скориговані на початковому рівні, були сумовані для кожної групи доз. Також повідомлялося про максимальне відхилення від вихідного рівня та часу максимальної зміни. Первинною кінцевою точкою для кожного параметра еритроїдної відповіді була максимальна зміна. Максимальні значення зміни наносили на графік залежно від дози мг/кг для кожного режиму дозування (QW, BIW або TIW). Вплив режиму дозування на еритроїдну відповідь також оцінювали шляхом порівняння результатів різних режимів дозування, що призводять до однакової загальної тижневої дози.</p> <p><u>Фармакокінетика/фармакодинаміка:</u> Концентрації <i>EPO</i> були нанесені на графік залежно від концентрацій FG-4592, а ΔEPO були нанесені на графік залежно від дози кожного режиму дозування і дня. Для визначення взаємозв'язку між ΔEPO та C_{max} та $AUC_{0-\tau}$ FG-4592 було проведено аналіз «вплив-реакція». Мета полягала в тому, щоб визначити C_{max} та $AUC_{0-\tau}$ FG-4592, необхідні для отримання цільових значень ΔEPO, що становлять 75 мМО/мл і 400 мМО/мл. Графіки залежності параметрів експозиції ΔEPO проти FG-4592 для першого та останнього днів дозування для кожної схеми дозування були випробувані як у лінійній, так і логарифмічній шкалах. Взаємозв'язки були випробувані як першої, так останньої дози з використанням аналізу лінійної кривої. Остаточна модель була використана для визначення C_{max} та $AUC_{0-\tau}$ FG-4592, необхідні для отримання рівнів ΔEPO 75 і 400 мМО/мл.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Безпеку та переносимість оцінювали клінічними лабораторними дослідженнями (хімічний аналіз сироватки, загальний аналіз крові [CBC] та тести коагуляції), вимірюваннями показників життєво важливих функцій, фізичними обстеженнями, електрокардіограмами (ЕКГ; оцінка безпеки та кардио-динамічної ЕКГ) та звітами про НЯ з акцентом на обмежуючу дозу токсичності (DLT) та надмірний еритропоез.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p><u>Фармакокінетика/Фармакодинаміка:</u> Описова статистика була розрахована для концентрацій FG-4592, фармакокінетичних параметрів, параметрів <i>EPO</i> та параметрів вторинної еритроїдної відповіді за групами доз та днем дозування (перший або останній).</p> <p>Для оцінки пропорційності доз у фармакокінетиці використовувався силовий метод. Статистичні моделі були використані для вивчення взаємозв'язку між ΔEPO і FG-4592 C_{max} / AUC_{0-inf}.</p> <p>Аналіз кореляції по Спірмену виконували між ΔHR через 6 годин і параметром впливу FG-4592 (C_{max} або AUC) для кожного режиму дозування (перший і останній дні дозування).</p> |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------|----|----------|-----------|-------------------|------------|-----------------|-----------|--------|----|----------|-----------|-------------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------|--------|----|----------|-----------|-------------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------|--------|----|----------|-----------|-------------------|------------|-----------------|-----------|
| | <p>Дані про частоту серцевих скорочень аналізували за рівнем дози в режимах дозування QW, BIW та TIW, та порівнювали дані, отримані за допомогою автоматизованих осцилометричних (АО) методів та методів ЕКГ.</p> <p><u>Безпека</u> Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p><u>Група I:</u></p> <table border="0"> <tr><td>Всього</td><td>20</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>20 (100%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>31,4 (9,3)</td></tr> <tr><td>Європеїдна раса</td><td>20 (100%)</td></tr> </table> <p><u>Група II:</u></p> <p><u>QW дозування:</u></p> <table border="0"> <tr><td>Всього</td><td>36</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>36 (100%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>27,2 (6,8)</td></tr> <tr><td>Європеїдна раса</td><td>35 (97,2%)</td></tr> <tr><td>Негроїдна раса</td><td>1 (2,8%)</td></tr> </table> <p><u>Дозування BIW:</u></p> <table border="0"> <tr><td>Всього</td><td>63</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>63 (100%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>30,9 (8,0)</td></tr> <tr><td>Європеїдна раса</td><td>62 (98,4%)</td></tr> <tr><td>Негроїдна раса</td><td>1 (1,6%)</td></tr> </table> <p><u>Дозування TIW:</u></p> <table border="0"> <tr><td>Всього</td><td>26</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>26 (100%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>29,3 (9,4)</td></tr> <tr><td>Європеїдна раса</td><td>26 (100%)</td></tr> </table> | Всього | 20 | Чоловіки | 20 (100%) | Середній вік (SD) | 31,4 (9,3) | Європеїдна раса | 20 (100%) | Всього | 36 | Чоловіки | 36 (100%) | Середній вік (SD) | 27,2 (6,8) | Європеїдна раса | 35 (97,2%) | Негроїдна раса | 1 (2,8%) | Всього | 63 | Чоловіки | 63 (100%) | Середній вік (SD) | 30,9 (8,0) | Європеїдна раса | 62 (98,4%) | Негроїдна раса | 1 (1,6%) | Всього | 26 | Чоловіки | 26 (100%) | Середній вік (SD) | 29,3 (9,4) | Європеїдна раса | 26 (100%) |
| Всього | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 20 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 31,4 (9,3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 20 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Всього | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 36 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 27,2 (6,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 35 (97,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса | 1 (2,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Всього | 63 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 63 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 30,9 (8,0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 62 (98,4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса | 1 (1,6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Всього | 26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 26 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 29,3 (9,4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 26 (100%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><u>Група I:</u> <u>Фармакокінетика/Фармакодинаміка:</u> <u>Аналіз апроксимації кривої з використанням FG-4592 C_{max}:</u> Наступне рівняння регресії було вибрано для моделювання взаємозв'язку між ΔEPO та C_{max}, FG-4592: (1) $\Delta EPO = 1,79 * \ln(C_{max}, FG-4592) - 11,09$; $R^2 = 0,84$ Використовуючи рівняння (1): Для зміни EPO на 75 мМО/мл потрібно C_{max} FG-4592 на рівні 5548 нг/мл. Для зміни EPO на 400 мМО/мл потрібно C_{max}, FG-4592 на рівні 14154 нг/мл. Діапазон прогнозу C_{max} для FG-4592 становив від 1040 до 34100 нг/мл.</p> <p>Наступне рівняння регресії було вибрано для моделювання взаємозв'язку між C_{max} порівняно з дозою (мг/кг) для FG-4592: (2) $\ln(C_{max}) = 1,19 * \ln(\text{доза}) + 8,48$; $R^2 = 0,98$</p> <p>Використовуючи рівняння (2): Для C_{max} 5548 нг/мл знадобиться доза FG-4592 1,1 мг/кг. Для C_{max} 14 154 нг/мл знадобиться доза FG-4592 2,5 мг/кг. Діапазон прогнозування дози становив від 0,3 до 4 мг/кг.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Аналіз апроксимації кривої з використанням FG-4592 AUC_(0-inf):

Наступне рівняння регресії було вибрано для моделювання взаємозв'язку ΔEPO порівняно з AUC_(0-inf), FG-4592:

(3) $\ln(\Delta EPO) = 1,61 * \ln[AUC_{(0-inf)}, FG-4592] - 12,63;$
 $R^2 = 0,81$

Використовуючи рівняння (3):

Для зміни EPO на 75 мМО/мл потрібно AUC_(0-inf), FG-4592 на 37092 нг*год/мл.

Для зміни EPO на 400 мМО/мл потрібно AUC_(0-inf), FG-4592 на 104874 нг*год/мл.

Діапазон прогнозу AUC_(0-inf), FG-4592 становив від 6 511 до 363 300 нг*год/мл.

Наступне рівняння регресії було вибрано для моделювання взаємозв'язку між AUC_(0-inf) у зв'язку з дозою (мг/кг) FG-4592:

(4) $\ln[AUC_{(0-inf)}] = 1,27 * \ln(\text{доза}) + 10,37; R^2 = 0,95$ Використовуючи рівняння (4):

Для AUC_(0-inf) 37 092 нг*год/мл потрібна доза FG-4592 1,1 мг/кг.

Для AUC_(0-inf) 104 874 нг*год/мл потрібна доза FG-4592 2,6 мг/кг.

Діапазон прогнозування дози становив від 0,3 до 4 мг/кг.

Група II:

Фармакодинаміка

Дозову відповідь спостерігали для всіх параметрів EPO, включаючи E_{max}, EAUC та ΔEPO, від початкового рівня. Співвідношення доза-відповідь для кожного з трьох параметрів EPO було якісно схожим. В цілому, параметри EPO демонстрували високу варіабельність між суб'єктами.

Максимальна концентрація ΔEPO відзначалася через 8–12 годин незалежно від дози та режиму дозування. У межах схеми доз ΔEPO постійно зростає з дозою. Для режиму QW середнє значення ΔEPO збільшилося з 79,55 до 1630 мМО/мл для доз від 1,5 до 3,75 мг/кг (день 1). Не було очевидного вирівнювання відповіді ΔEPO, що дозволяє припустити, що максимальний ефект не досягнуто. Крім того, відповідь ΔEPO була приблизно в 2 рази вищою на 22-й день порівняно з 1-м днем для двох найвищих рівнів доз (3 та 3,75 мг/кг), що дозволяє припустити, що відповідь EPO може з часом стати більш чутливою до FG-4592, особливо у зазначених вищих дозах.

Чіткий вплив схеми дозування на ΔEPO було важко виявити через високі стандартні відхилення і малі розміри вибірки в кожній дозовій групі; однак виявилось, що ΔEPO є вищим після дозування QW порівняно з дозуванням BIW або TIW. Наприклад, при дозі 3,75 мг/кг після дозування QW, BIW та TIW значення ΔEPO в останній день лікування становили 3243 (±3266) мМО/мл, 1871 (±1488) мМО/мл, а також 1892 (± 2212) мМО/мл, відповідно.

| | |
|------------------------|--|
| | <p>Зміни EAUC не можна було порівнювати за схемами, тому що вони були розраховані на різні періоди часу.</p> <p>Як правило, збільшення Hb спостерігалось з 8 до 15 дня після лікування, та відповіді по Hb слідували патерну (залежності), аналогічним для EPO E_{max} і EAUC, у тому сенсі, що більш високі дози були пов'язані з більшим фармакодинамічним ефектом. Точна дозозалежність кожної дозової групи не завжди спостерігалась.</p> <p>Середня кількість ретикулоцитів показала збільшення до 8-го дня, яке зберігалось до кінця випробування, та це було найбільш помітно для груп із дозами 3 та 3,75 мг/кг. Середні розчинні рецептори трансферину також збільшувалися з часом. Максимальне збільшення відбулося після 22-го дня, а найбільша відповідь спостерігалась у групі 3 та 3,75 мг/кг. Залежність доза-відповідь була очевидна для кількості ретикулоцитів та розчинних рецепторів трансферину.</p> <p><u>Фармакокінетика/Фармакодинаміка:</u></p> <p>Терапевтична мета для ΔEPO була заявлена априорі від 75 до 400 мМО/мл. У графіку QW діапазон C_{max} для FG-4592, пов'язаний з досягненням мети, становив від 7540 до 13226 нг/мл, а діапазон AUC становив від 51770 до 99002 нг*год/мл. Для схеми BIW діапазони C_{max} та AUC, пов'язані з досягненням мети, становили від 6131 до 10784 та від 43228 до 78382 нг*год/мл, відповідно. C_{max}, пов'язана з досягненням цільового значення для графіка TIW, становила від 2950 до 10661 нг/мл, у той час як AUC становила від 20332 до 83901 нг*год/мл. Діапазони AUC не були прямо співставні між графіками, оскільки AUC була для різних часових інтервалів: 168 годин для QW, 72 години для BIW та 48 годин для TIW. Виходячи з C_{max} і багаторазового дозування, можна очікувати, що доза становитиме приблизно 2-3 мг/кг та продукуватиме відповідь на рівні 400 мМО/мл, незалежно від схеми (QW, BIW або TIW).</p> <p>Слід зазначити, що вказані цільові дози, одержані для здорових нормальних добровольців, можуть не передбачати EPO або еритропоетичну відповідь у пацієнтів з анемією.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p><u>Група 1:</u></p> <p>У цьому випробуванні не спостерігалось серйозних небажаних явищ (SAE), та в жодного суб'єкта не було припинено лікування через НЯ. У цьому випробуванні в жодного суб'єкта не спостерігалось артеріального тиску, Hb або DLT AE.</p> <p>Загалом 15 небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням (TEAE), зазнали 8 (40%) із 20 суб'єктів.</p> <p>Загалом частота виникнення пов'язаних з лікуванням TEAE не залежала від дози. Про пов'язані з лікуванням TEAE повідомили 3 суб'єкти після лікування D, 2 суб'єкти після кожного наступного лікування A та C та 1 суб'єкт після лікування B.</p> <p>Про кожне пов'язане з лікуванням TEAE у цьому випробуванні повідомили лише по 1 суб'єкту, за винятком головного болю, про який повідомили 2 суб'єкти.</p> <p>Повідомлені в цьому випробуванні пов'язані з лікуванням TEAE були легкого або середнього ступеня тяжкості. Дослідник вважав, що поодинокі легкі епізоди астенії, відчуття холоду та синусової тахікардії після лікування D можуть бути пов'язані з досліджуваним препаратом та пов'язаними з лікуванням TEAE, що були в цьому випробуванні, не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> |

Усі НЯ, про які повідомлялося у цьому випробуванні, вирішилися до кінця випробування. Супутні препарати, що застосовуються при НЯ у цьому випробуванні, мали паліативний характер.

Збільшення частоти пульсу порівняно з вихідним рівнем спостерігалось у групах з дозою 2 та 4 мг/кг. Виключаючи НЯ синусової тахікардії (105 ударів на хвилину) у групі, яка отримувала дозу 4 мг/кг, збільшення не вважалося дослідником як ТЕАЕ. Група випробування з разовою дозою не включала контрольну групу плацебо. У другій групі випробування використовувалися контрольні групи плацебо. Величина змін частоти пульсу через 6 годин у групі з дозою 2 мг/кг у Групі I була аналогічна тим, які спостерігалися у суб'єктів, які отримували плацебо, через 6 годин у Групі II. У Групі II збільшення частоти серцевих скорочень, що перевищує ті, що спостерігалися при застосуванні плацебо, спостерігалось тільки в дозах 3 мг/кг і були вище через 6 годин після прийому, та жодних змін частоти серцевих скорочень порівняно з плацебо не спостерігалось при дозах до 2,25 мг/кг через 6 годин після дозування. Отже, враховуючи мінливість, що вноситься малим розміром вибірки, відсутність плацебо-контролю в Групі I, та по результатам висновків у Групі II, що частота пульсу збільшується від вихідного рівня, що спостерігався у групі з дозою 2 мг/кг через 6 годин у Групі I мали сумнівне (недостатнє) клінічне значення.

Введення FG-4592 було пов'язане з дозозалежним підвищенням рівнів еритропоєтину в сироватці та дозозалежним збільшенням ретикулоцитів на 4-й та 7-й дні, а також із збільшенням розчинного рецептора трансферину на 15-й день у групі, яка отримувала дозу 4 мг/кг.

За винятком описаних фармакодинамічних параметрів (ретикулоцитів та sTFR), не було інших чітких тенденцій, пов'язаних із лікуванням, що спостерігаються у клінічній лабораторії, показниках життєво важливих функцій, ЕКГ або параметрах фізичного обстеження.

Група II:

У цьому випробуванні не було SAE, та жодного суб'єкта не було виключено через НЯ.

Дослідник припинив прийом для 3 суб'єктів (2 у групі дозування QW та 1 у групі дозування BIW) через підвищені значення Hb. Усі НЯ, які відповідали критеріям Класифікатора для небажаних явищ (СТСАЕ), мали ступінь 1 або 2. Таким чином, у цьому випробуванні не було жодного НЯ, кваліфікованого як DLT. DLT визначали як початок гіпертонії або токсичність 2-го ступеня або вище відповідно до визначення Національного інституту раку СТСАЕ версії 3.0, де дослідник/медичний спостерігач вказав причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом.

QW дозування

Загалом про 58 НЯ повідомили 24 (67%) з 36 суб'єктів, які отримували дозу, 7 суб'єктів після прийому плацебо, 6 суб'єктів після прийому 2,25 мг/кг, 4 суб'єктів після прийому 1,5 та 3,75 мг/кг та 3 суб'єктів після прийому 3 мг/кг. Таким чином, не було жодних тенденцій, пов'язаних із лікуванням чи дозою, для загальної захворюваності на НЯ. З 58 НЯ всі були відзначені як легкі за ступенем тяжкості, за винятком 1 епізоду блювоти після 1,5 мг/кг, який був відзначений як помірний та не пов'язаний лікарем із досліджуваним препаратом у пацієнта. Легкий головний біль, легкий біль у горлі та гортані та легка закладеність носа були НЯ,

які найчастіше зустрічаються, проте дослідник вважав, що вони пов'язані з досліджуваним препаратом.

У порівнянні з плацебо, у графіку доз QW, ймовірно, не було тенденцій, пов'язаних із лікуванням або дозою, щодо НЯ, результатів клінічних лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, ЕКГ чи оцінок фізичного обстеження.

ВІW дозування

Усього про 68 НЯ повідомили 37 (59%) з 63 суб'єктів, які отримували дозу, 12 суб'єктів після прийому плацебо, 5 суб'єктів після прийому 1,125 мг/кг та 3 мг/кг, 4 суб'єкти після прийому 0,75 мг/кг та 2,25 мг/кг, 3 суб'єкти після наступних 3,75 мг/кг, та 2 суб'єкти, кожен після наступних 1,5 мг/кг та 1,875 мг/кг. Таким чином, не було жодних тенденцій, пов'язаних із лікуванням чи дозою, для загальної захворюваності на НЯ. З 68 НЯ 64 були відзначені як легкі за ступенем тяжкості, а 4 були відмічені як помірні.

Слабкий головний біль та помірний біль у горлі та гортані були найчастішими побічними ефектами для цього режиму дозування, проте дослідник вважав, що всі вони не пов'язані з досліджуваним препаратом.

Порівняно з плацебо, для схеми дозування ВІW не було виявлено тенденцій, пов'язаних з лікуванням або дозою щодо НЯ, даних клінічних лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, ЕКГ або результатів фізичного обстеження. Лабораторні НЯ, зміни показників життєдіяльності та ЕКГ, випробувані 1 суб'єктом, включали збільшення кількості лейкоцитів (WBC) (1,5 мг/кг), еозинофілію (плацебо), підвищення рівня аспаратамінотрансферази (AST, 3 мг/кг), аланінамінотрансферази (ALT, 3 мг/кг), гамма-глутамілтранспептидази (GGT, 3 мг/кг), тахікардію (3,75 мг/кг) та синусову тахікардію (3 мг/кг).

Дозування ТІW

Загалом про 43 НЯ повідомили 17 (65%) з 26 суб'єктів, яким вводили дозу, 6 суб'єктів після прийому плацебо, по 5 суб'єктів після прийому 2 мг/кг та 3 мг/кг та 1 суб'єкт після прийому 3,75 мг/кг.

Таким чином, не було жодних тенденцій, пов'язаних із лікуванням чи дозою, для загальної захворюваності на НЯ. Легкий головний біль був найчастішим НЯ, але дослідник не вважав, що епізоди головного болю пов'язані з досліджуваним препаратом. Усі 43 НЯ були відзначені як легкі за ступенем важкості.

Порівняно з плацебо, для графіка доз ТІW не спостерігалось тенденцій, пов'язаних з лікуванням або дозою щодо НЯ, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або результатів фізичного обстеження. Як і очікувалося, всього від 4 до 5 суб'єктів у кожній групі з активною дозою ТІW продемонстрували збільшення ретикулоцитів порівняно з вихідним рівнем, яке не спостерігалось у суб'єктів, яким вводили плацебо. Один суб'єкт випробував лабораторне НЯ підвищеного рівня АЛТ (3 мг/кг).

Аналіз серцевого ритму (об'єднані дані з Групи I та Групи II випробування):

Частоту серцевих скорочень вимірювали шляхом методу АТ. Було відмічено дозозалежне збільшення ЧСС порівняно з вихідним рівнем та порівняно з плацебо, яке було найбільш помітним через 6 та 12 годин після прийому у дозах 3 мг/кг та вище.

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>У часовій точці 6-годин середнє збільшення ЧСС порівняно з вихідним рівнем складало $+ 11,1 \pm 11,9$ ударів за хвилину ($n = 18$), $+ 14,5 \pm 10,1$ ударів за хвилину ($n = 17$) та $+ 25,2 \pm 8,5$ ударів за хвилину ($n=5$), при 3, 3,75 та 4 мг/кг відповідно проти $+3,1 \pm 9,7$ ударів за хвилину у групі плацебо ($n=42$); Група I випробування не мала суб'єктів плацебо. Всі групи, які приймали активні дози FG-4592, повернулися до середньої ЧСС (ΔHR) 3 уд/хв або менше за період від 24 до 48 годин. Оскільки метод АО не був калібрований для вимірювання ЧСС (HR), порівняння проводилися, де це було можливо, з ЧСС (разової або триразової), отриманої за ЕКГ, в аналогічні моменти часу.</p> <p>Хоча середня зміна від вихідних значень для обох методів чітко не показує дозо-залежну тенденцію по всьому спектру доз, обидва методи припускають, що ЧСС (HR) може бути збільшено при більш високих дозах.</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)</p> | <p><u>Група I:</u> Препарат FG-4592, що приймався перорально, разово, у дозі до 4 мг/кг, виявився в цілому безпечним і добре переносимим здоровими суб'єктами чоловічої статі в цьому випробуванні.</p> <p>Вплив FG-4592 (C_{max} та AUC) збільшувався зі збільшенням доз з 0,3 до 4 мг/кг. T_{max} була досягнута протягом 3 годин у всіх групах випробуваних. Середні значення $t_{1/2}$ були однаковими для 4 рівнів доз (від 11,8 до 14,3 годин). Видимі CL/F та V_z/F зменшувалися при більш високих дозах. Було зроблено висновок про непропорційність дози для FG-4592 C_{max} та AUC у діапазоні доз від 0,3 до 4 мг/кг. Збільшення дози FG-4592 супроводжувалося збільшенням більш ніж на дозу пропорційно експозиції. Нормована за дозою середня C_{max} збільшилася з 3940 ± 455 нг/мл (доза 0,3 мг/кг) до 6420 ± 1620 нг/мл (доза 4 мг/кг). Нормована за дозою середня $AUC_{(0-inf)}$ також збільшилася з 25710 ± 4240 нг*год/мл (доза 0,3 мг/кг) до 54860 ± 24430 нг*год/мл (4 мг/кг).</p> <p>FG-4592 сильно зв'язується з білками плазми, $>99\%$, з вільною фракцією $0,614\% \pm 0,148\%$ від загальних концентрацій від 113 до 30400 нг/мл. FG-4592 має невеликий CLr (в середньому від 163,16 до 370,20 мл/год). Крім того, невеликий відсоток вихідного FG-4592 виводився у незміненому вигляді із сечею (від 7,01% до 14,12%) у випробуваному діапазоні доз. Малоймовірно, що зміни функції нирок відіграватимуть важливу роль у розподілі незмінного FG-4592.</p> <p>Використовуючи аналіз фармакокінетики / фармакодинаміки з апроксимацією функції, для цільового збільшення EPO на 75 мМЕ/мл та 400 мМЕ/мл знадобиться доза FG-4592 приблизно 1,1 мг/кг та 2,5 мг/кг, відповідно. Оцінки дози FG-4592, засновані на C_{max} та $AUC_{(0-inf)}$, дали дуже схожі отримані результати.</p> <p>Виявилася значуща кореляція між впливом FG-4592 та ΔPR, а також значуща кореляція між C_{max} EPO та ΔPR, обидві через 6 годин після введення дози. Однак малоймовірно, що EPO викликало збільшення PR. Збільшення EPO було викликане збільшенням впливу FG-4592, яке було пов'язане зі збільшенням PR. ΔSBP і ΔDBP не виявили значущого зв'язку з впливом FG-4592 або з C_{max} EPO через 6 годин після введення дози.</p> |

Група II:

Фармакокінетика/фармакодинаміка

- Показники CL/F , V_z/F , та $t_{1/2}$ практично не залежали від дози, та не було очевидного зв'язку між кліренсом FG-4592 та схемою прийому.
- Здебільшого, коефіцієнти накопичення відповідали періоду напіввиведення лікарського засобу та частоті дозування, та не було виявлено жодних доказів суттєвого накопичення.
- Для FG-4592 C_{max} та AUC збільшувалися пропорційно дозі для графіків QW та TIW. Для графіку BIW збільшення C_{max} та AUC виявилось пропорційним дозі, за винятком найнижчої дози, де спостерігалось трохи більше, ніж пропорційне збільшення.
- Не було доказів відмінностей у тижневій кривій AUC, коли та сама тижнева доза вводилася у режимах QW, BIW або TIW; тим не менше, інтерпретація обмежена великою варіабельністю та малим розміром вибірки у кожній групі.
- FG-4592 показав надзвичайно високе зв'язування з білками (незв'язана фракція <1%), та незв'язані концентрації у плазмі не залежали від загальних концентрацій.
- Показник ΔEPO постійно збільшувався з дозою у кожному режимі дозування.
- Здебільшого, збільшення рівня Hb спостерігалось від 8-го до 15-го дня після початку лікування, та відповіді по Hb слідували моделі, аналогічній як для EPO E_{max} та EAUC зазначені більш високі дози були пов'язані з більш великим фармакодинамічним ефектом. Точна дозозалежність в кожній дозовій групі не завжди спостерігалася.
- Збільшення кількості ретикулоцитів та розчинних рецепторів трансферину спостерігалось при всіх режимах дозування та, як правило, було дозозалежним.
- Обидва показники C_{max} та AUC для FG-4592 могли передбачити відповідь по EPO у рамках схеми дозування.
- У цьому першому експериментальному випробуванні FG-4592, були докази очікуваної тимчасової еритропоетичної відповіді на стабілізацію HIF. У більш високих дозах (3 та 3,75 мг/кг QW, BIW, та TIW та 2 мг/кг TIW), рівень еритропоетину досягався приблизно через 8-12 годин після прийому цієї дози, кількість ретикулоцитів збільшилась приблизно на 8 днів після початку лікування та збільшення рівнів Hb можна було побачити на 8-15 дні лікування.

Безпека:

FG-4592 приймався за режимами QW, BIW, та TIW протягом 4 тижнів у пероральних дозах до 3,75 мг/кг, що виявилось терапією з належним рівнем безпеки, яка добре переносилася здоровими суб'єктами чоловічої статі у цьому випробуванні.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Барбашева Н.В.

(П. І. Б.)

132

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 № 52

| | |
|--|---|
| 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 | Рандомізоване, сліпе, плацебо-контрольоване, 4-тижневе випробування безпеки та біологічної активності при ступінчатому збільшенні багаторазових пероральних доз роксадустату у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, що не потребують діалізу, FGCL-SM4592-017 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза ІІа |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Група І: з 1 листопада 2006 року по 5 червня 2007 року. Група ІІ: з 9 березня 2009 року по 21 червня 2010 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: приблизно 120 Фактична: 117 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість серії пероральних доз роксадустату, що вводяться двічі на тиждень (BIW) або три рази на тиждень (TIW). • Охарактеризувати фармакодинаміку (ФД) діапазону пероральних доз роксадустату, що вводяться BIW або TIW, та відповідь по гемоглобіну (Hb). <u>Вторинні цілі:</u> |


| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Група I: Вивчити та охарактеризувати фармакокінетику пероральних доз роксадустату, що вводяться ВІW або ТІW. Група II: Вивчити та охарактеризувати мінімальні концентрації роксадустату, що вводяться ВІW або ТІW. Визначити фармакодинамічний (ФД) вплив роксадустату на біологічні маркери еритропоезу. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване просте сліпе плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах із збільшенням дози |
| 12. Основні критерії включення | Суб'єкти віком від 18 до 80 років з хронічною хворобою нирок (ХХН), що не потребують діалізу, та з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR, розрахунок по формулі з Настанови по модифікації дієти при нирковій недостатності) від 15 до 59 мл/хв/1,73 м ² (тобто ХХН стадії 3 та 4). |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Період лікування 29 або 26 днів, залежно від групи лікування (тобто дозування ВІW або ТІW, відповідно). Конкретна доза роксадустату для кожного суб'єкта в цій когорті доз (0,7, 1,0, 1,5 або 2,0 мг/кг) була розрахована з використанням маси тіла пацієнта (в кг) при надходженні на День -1 (дослідження фармакокінетики) або День 1 дослідження лікування). у Групі I та в День 1 у Групі II, які стосувалися тільки центрів дослідження лікування.</p> <p><u>Група I:</u> Желатинові капсули роксадустату для перорального застосування з вмістом ДР 20 та 100 мг.</p> <p><u>Група II:</u> Желатинові капсули роксадустату для перорального застосування з вмістом ДР 20 та 100 мг.</p> <p>Станом на 12 грудня 2009 року: Роксадустат/гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) для перорального застосування в капсулах з вмістом ДР 20 та 100 мг.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p><u>Група I:</u> Желатинові капсули плацебо для перорального застосування, розмір яких можна порівняти з активними капсулами 20 та 100 мг.</p> <p><u>Група II:</u> Желатинові капсули плацебо для перорального застосування, розмір яких можна порівняти з активними капсулами 20 та 100 мг.</p> <p>Станом на 12 грудня 2009 року: Капсули ГПМЦ з плацебо для перорального прийому, які можна порівняти за розміром з активними капсулами на 20 та 100 мг.</p> |
| 15. Супутня терапія | Введення засобів, що стимулюють еритропоез (ESA), внутрішньовенного введення препаратів заліза, переливання крові та введення андрогенів було заборонено протягом 4-тижневого періоду лікування та протягом перших 4 тижнів перерви у лікуванні досліджуваними препаратами. Протягом 8 тижнів спостереження за безпекою після лікування, на розсуд дослідника можна було призначити ESA, внутрішньовенне введення препаратів заліза та/або андрогенів, але тільки в тому випадку, якщо два послідовні значення Нб, виміряні з інтервалом не менше 24 годин, обидва були < 10,5 г/дл. Вищезгадані обмеження на переливання крові не застосовувалися до жодного суб'єкта, у якого виникала гостра кровотеча. |

| | |
|---|--|
| | <p>Дапсон або ацетамінофен > 2,6 г/день були заборонені протягом 4-тижневого періоду лікування та 12-тижневого періоду продовження (періоду спостереження безпеки) після лікування.</p> <p>Суб'єкти, яким була потрібна супутня терапія для лікування вікових змін очей (наприклад, Visudyne®, Macugen®, лазерне лікування) протягом періоду досліджуваної терапії, оцінювалися дослідником індивідуально для продовження участі у дослідженні.</p> |
| <p>16. Критерії оцінки ефективності</p> | <p><i>Ефективність</i></p> <p>Ефективність роксадустату оцінювалася за середньою зміною рівня Hb від вихідного рівня до кінця випробування (EOS), проаналізованою за групою лікування, та за часткою суб'єктів з відповіддю Hb, що визначається як збільшення Hb порівняно з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл (за винятком випадків переливання еритроцитарної маси /RBC/ або внутрішньо-венного введення препаратів заліза під час лікування) у будь-який час до EOS. Заключний візит EOS відбувся через 4 тижні лікування та 2 тижні спостереження (первинні кінцеві точки). У додатковому ретроспективному аналізі ефективності визначали відповідь по Hb як збільшення Hb ≥ 1 г/дл та Hb ≥ 11 г/дл у будь-який час через EOS, тому що в той час лікування до абсолютного Hb ≥ 11 г/дл вважалось важливим аспектом корекції анемії, крім досягнення збільшення Hb ≥ 1 г/дл від вихідного рівня.</p> <p><i>Біологічна активність</i></p> <p>Біологічні корельовані параметри еритропоезу та обмінних процесів за участю заліза як відповідь на лікування роксадустатом включали рівні еритропоетину (EPO), розчинний рецептор трансферину, кількість ретикулоцитів, сироваткове залізо, феритин, трансферин (або загальну залізов'язувальну здатність [TSBC] та (тільки Група II) рівень гепсидину.</p> |
| <p>17. Критерії оцінки безпеки</p> | <p>Безпека роксадустату оцінювалася на основі показників життєдіяльності, результатів фізичного (лікарського) обстеження, електрокардіограми (ЕКГ), клінічних лабораторних тестів, а також частоти та тяжкості небажаних явищ, що виникають під час лікування (пов'язаних з лікуванням ПР).</p> |
| <p>18. Статистичні методи</p> | <p><u>Ефективність:</u></p> <p>Перший первинний аналіз ефективності для Hb порівнював зміни від початкового рівня (не через переливання еритроцитарної маси або внутрішньовенного введення препаратів заліза під час лікування) у суб'єктів, які отримували роксадустат, порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо, з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA).</p> <p>Повторний аналіз ефективності порівнював частку суб'єктів з відповіддю по Hb (збільшення Hb ≥ 1 г/дл, не через переливання еритроцитарної маси або внутрішньовенного введення препаратів заліза під час лікування) у суб'єктів, які отримували роксадустат, та пацієнтів, які отримували плацебо, з використанням критерію хі-квадрат, критерію Пірсона або точного теста Фішера.</p> <p>У повторному визначенні відповіді по гемоглобіну (Hb), що використовується для додаткового аналізу, додатково вимагалось, щоб підвищення рівня гемоглобіну у суб'єкта досягалося до рівня не менше 11 г/дл. Оскільки це клінічне випробування було дослідницьким, значення $P \leq 0,05$ (двостороннє; без поправки на численні порівняння) вважалось статистично значущою різницею у відповіді по гемоглобіну в групах роксадустату проти плацебо.</p> |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--------|-----|----------|------------|-------|------------|-------------------|------------|-----------------|------------|----------------|------------|------------------|----------|------|----------|
| | <p>Крім того, дані щодо гемоглобіну були проаналізовані описовою статистичною моделлю у зв'язку з вихідним рівнем гемоглобіну, вихідним рівнем гемоглобіну та масою тіла, вихідним рівнем феритину та вихідним рівнем TSAT.</p> <p><u>Біологічна активність</u></p> <p>Біологічні корельовані параметри еритропоезу та обмінних процесів за участю заліза як відповідь на лікування роксадустатом визначалися за рівнями <i>EPO</i>, рівнями розчинних рецепторів трансферину (у Групі I), кількістю ретикулоцитів у крові та сироваткового заліза, феритину, трансферину (або TIBC), TSAT, фактору ендотеліального судинного росту, а також гепсидину в сечі та сироватці (тільки Група II). Лабораторні показники заліза (сироваткового заліза, феритину, трансферину, TSAT та TIBC) та подальші аналізи на біомаркери були виконані з об'єднанням даних Групи I та Групи II, в яких це застосовно. Р-значення для внутрішньогрупових порівнянь (тобто, після базового рівня порівняно з вихідним рівнем) було отримано з використанням t-критеріїв для одного зразка. Значення Р для міжгрупових порівнянь (тобто, зміна роксадустату від вихідного рівня порівняно з плацебо) були розраховані за допомогою 2 t-тестів.</p> <p><u>Безпека</u></p> <p>Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>49 (42,2%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>67 (57,8%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>65,8 (7,8)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>64 (55,2%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса</td> <td>45 (38,8%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>4 (3,4%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>3 (2,6%)</td> </tr> </table> | Всього | 116 | Чоловіки | 49 (42,2%) | Жінки | 67 (57,8%) | Середній вік (SD) | 65,8 (7,8) | Європеїдна раса | 64 (55,2%) | Негроїдна раса | 45 (38,8%) | Монголоїдна раса | 4 (3,4%) | Інші | 3 (2,6%) |
| Всього | 116 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Чоловіки | 49 (42,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Жінки | 67 (57,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 65,8 (7,8) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 64 (55,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Негроїдна раса | 45 (38,8%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Монголоїдна раса | 4 (3,4%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Інші | 3 (2,6%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><u>Ефективність:</u></p> <p>Роксадустат, що приймався перорально протягом 4 тижнів, викликав дозозалежну корекцію рівня гемоглобіну (середнє ± стандартне відхилення (SD) максимальної зміни гемоглобіну від вихідного рівня протягом 6 тижнів у діапазоні від 0,8±0,9 до 2,2±0,8 г/дл). В об'єднаних групах роксадустату різниця в порівнянні з плацебо у зміні від вихідного рівня (по гемоглобіну) була статистично значущою до 8-го дня (P=0,025) і залишалася такою при кожній оцінці до 6-го тижня (P=0,0001 на 22-й день; P <0,0001 у дні з 26 по 29, 5-го тижня та 6 тижня). Статистично значущі відмінності від плацебо у відсотковому співвідношенні Нб-респондерів (збільшення Нб ≥ 1,0 г/дл) спостерігалися у чотирьох під-групах із найвищими дозами роксадустату при кожному відвідуванні з 15-го дня по 6-й тиждень. Середній час до першої відповіді по Нб для об'єднаної групи роксадустату становив 21 день (діапазон: від 7 до 101 дня). Перерва в дослідженнях з травня 2007 року по листопад 2008 року не вплинула на результати ефективності.</p> <p><u>Біологічна активність:</u></p> <p>У той час як рівні <i>EPO</i> після прийому плацебо залишалися практично незмінними в порівнянні з рівнями до введення препаратів, рівні <i>EPO</i> у суб'єктів, які отримували роксадустат, почали зростати приблизно через 4 години, досягали піку протягом 8-12 годин і поверталися до рівня перед дозою протягом 24-48 годин після дози. Збільшення рівнів <i>EPO</i> після введення дози було більш ніж пропорційним дозі, з більш ніж 50-кратним середнім збільшенням, порівняно з вихідним рівнем в об'єднаній групі 2 мг/кг між 8 та 12 годинами після введення дози.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>Роксадустат викликав зниження рівнів гепсидину в сироватці, яке було дозо-залежним; зміни були статистично значущі, на відміну від лікування плацебо на кожному рівні дози та в цілому на 8-й день; результати залишалися значущими при 2 вищих рівнях доз до кінця лікування на 26/29 день.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>Роксадустат, ймовірно, добре переносився у цій досліджуваній популяції. Тринадцять (46%) суб'єктів, які отримували плацебо, та 52 (59,1%) суб'єктів, які отримували роксадустат, повідомили про побічні реакції/небажані явища (ПР/НЯ), більшість з яких були з легким або середнім ступенем тяжкості. Найбільш частими (у ≥ 3 пацієнтів у популяції оцінки безпеки) НЯ, про які повідомляли суб'єкти, які приймали роксадустат, були діарея, головний біль, біль у спині, стомлюваність, гіперкаліємія та периферичні набряки, явища, які не є рідкістю у цій популяції пацієнтів з ХХН. Чотири суб'єкти, які отримували роксадустат, повідомили про серйозні НЯ, усі з яких були розцінені як не пов'язані з досліджуваним препаратом. Не було повідомлень про летальні випадки, тромбоемболію або стійке підвищення рівня ферментів печінки. В когортах досліджуваних пацієнтів не спостерігалось значимих змін артеріального тиску, незважаючи на швидке підвищення рівня Hb з вищими дозами роксадустату.</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)</p> | <p>Роксадустат, що приймався перорально протягом 4 тижнів пацієнтами з анемією, вторинною по відношенню до стадії 3-4 ХХН, добре переносився і призводив до дозозалежного, статистично значимого, клінічно значущого збільшення Hb. Відповідь по гемоглобіну (збільшення порівняно з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл) була досягнута під час одного або кількох візитів після базового рівня, спостерігалась у 100% суб'єктів, які отримували найвищу дозу роксадустату (2 мг/кг TIW) протягом 6 тижнів вимірювання Hb, та у 30% тих пацієнтів, хто отримав найнижчу дозу (0,7 мг/кг BIW). Середній час до першої відповіді по гемоглобіну в суб'єктів, які отримували роксадустат, становив 21 день, що свідчить про своєчасну стійку відповідь. Роксадустат викликає дозозалежне підвищення рівнів EPO та зниження рівнів гепсидину.</p> <p>Одержані результати підтверджують потенційно новий механізм дії роксадустату при лікуванні анемії, пов'язаної з ХХН, за відсутності тромботичних явищ і підвищення частоти випадків артеріальної гіпертензії під час корекції анемії, хоча це 2 відомі побічні ефекти ESA, єдиного класу препаратів, що представлені на ринку ЛЗ та доступні в даний час для лікування анемії ХХН. Необхідні подальші дослідження роксадустату (FG-4592) при застосуванні для підвищення рівня гемоглобіну у пацієнтів з анемією, вторинною по відношенню до ХХН.</p> |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)
 Барбашева Н.В.
 (П. І. Б.)

297

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 № 53

| | |
|--|---|
| 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 | Пілотне випробування впливу їжі на біодоступність разових пероральних доз FG-4592 у здорових чоловіків, FGCL-SM4592-027 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 7 липня 2006 року по 29 липня 2006 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати Америки |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 12 Фактична: 12 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> • Визначити вплив їжі на швидкість та ступінь всмоктування разової пероральної дози FG-4592 при введенні незабаром після їжі (під час їжі) порівняно із прийомом натщесерце. <u>Вторинні цілі:</u> • Охарактеризувати безпеку, переносимість та фармакодинамічні ефекти разових пероральних доз FG-4592, що вводяться натщесерце і після їжі. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване, відкрите, одно-дозове, 2 прийоми (натщесерце та після їжі), двохперіодне, типу двопослідовний кросовер |

| | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------|----|-----------|-----------|-------------------|--------|-----------------|------------|------------------------------|----------|
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки від 19 до 55 років із індексом маси тіла від 18,5 до 35 кг/м ² . | | | | | | | | | | |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Роксадустат у капсулах, 20 чи 100 мг. Дозування для кожного індивідуального суб'єкта розраховувалося з використанням маси тіла суб'єкта (кг) при реєстрації в Період 1. Суб'єкти, рандомізовані для лікування у підгрупу А (натщесерце), отримували разову пероральну дозу роксадустату (2 мг/кг), що вводиться з 240 мл води натщесерце. Суб'єкти, рандомізовані для лікування у підгрупу В (під час їжі), отримували разову пероральну дозу роксадустату (2 мг/кг), що вводився з 240 мл води через 30 хвилин після початку їжі. | | | | | | | | | | |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не використовується. | | | | | | | | | | |
| 15. Супутня терапія | Використання рецептурних ЛЗ протягом 14 днів до 1-го дня та/або використання безрецептурних ЛЗ та харчових добавок з лікарськими травами протягом 7 днів до 1-го дня не дозволялося. Під час випробування не дозволялося приймати супутні ЛЗ, крім ацетамінофену для полегшення незначного болю. | | | | | | | | | | |
| 16. Критерії оцінки ефективності | У цьому випробуванні ефективність не оцінювалася. <u>Фармакодинаміка:</u> Біологічна активність FG-4592 оцінювалася насамперед з погляду його вплив на рівні еритропоєтину (<i>EPO</i>). Крім <i>EPO</i> також оцінювалися показники гемоглобіну, гематокриту та ретикулоцитів. | | | | | | | | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпека оцінювалася шляхом аналізу історій хвороби, моніторингу небажаних явищ (НЯ/ПР), результатів клінічних лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ) та медичних обстежень. | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи | <u>Фармакодинаміка:</u> Рівні <i>EPO</i> , гемоглобіну, гематокриту та ретикулоцитів були перераховані та узагальнені описовою статистикою (середнє, SD, %CV, SEM, N, геометричне середнє, геометричне %CV, мінімум, максимум і медіана) для підгруп лікування. Параметри C_{max} , t_{max} , $AUC_{(0-t)}$ та максимальне відхилення від вихідного рівня (тобто до введення дози) для <i>EPO</i> були розраховані та позначені як E_{max} , TE_{max} , $AUCE_{(0-t)}$ та ΔEPO . Зведені цифри були одержані за допомогою пакету програм SAS® та представлені у звіті. Крім того, було оцінені окремі показники <i>EPO</i> . <u>Безпека</u> Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою. | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <table> <tr> <td>Всього</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>12 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>26 (6)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>11 (91,7%)</td> </tr> <tr> <td>Представники Близького Сходу</td> <td>1 (8,3%)</td> </tr> </table> | Всього | 12 | Чоловіків | 12 (100%) | Середній вік (SD) | 26 (6) | Європеїдна раса | 11 (91,7%) | Представники Близького Сходу | 1 (8,3%) |
| Всього | 12 | | | | | | | | | | |
| Чоловіків | 12 (100%) | | | | | | | | | | |
| Середній вік (SD) | 26 (6) | | | | | | | | | | |
| Європеїдна раса | 11 (91,7%) | | | | | | | | | | |
| Представники Близького Сходу | 1 (8,3%) | | | | | | | | | | |
| 20. Результати ефективності | <u>Фармакодинаміка:</u> Голодування приводило до вищих середніх відповідей по <i>EPO</i> . Середнє значення ΔEPO становило 354 мМО/мл та 196 мМО/мл для умов натщесерце та в умовах їжі, відповідно. У всіх піддослідних, крім одного, спостерігалось зниження ΔEPO та $AUCE_{(0-t)}$ у період після їжі. | | | | | | | | | | |

| | |
|---------------------------|--|
| | Статистична модель ANOVA показала, що E_{max} та $AUCE_{(0-t)}$ були в середньому на 38% та 36%, відповідно, нижчими у суб'єктів після їжі. Медіана максимального TE_{max} EPO зазвичай затримувалася в середньому на 4 години у суб'єктів після їжі. |
| 21. Результати безпеки | Під час випробування не спостерігалось жодних небажаних явищ (НЯ/ПР); також встановлено, що результати клінічних лабораторних досліджень, показники життєво важливих функцій, ЕКГ чи результати фізичного (лікарського) обстеження не вказували на причини для занепокоєння щодо безпеки. |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Грунтуючись на критеріях FDA для досліджень біоеквівалентності та біодоступності ЛЗ та впливу їжі, для досліджуваної сполуки FG-4592 відсутність харчового ефекту не була доведена щодо C_{max}, але була підтверджена для AUC. Деякі нижчі показники C_{max} призвели до зниження максимальних рівнів ΔEPO, EPO і $AUCE_{(0-t)}$. Грунтуючись на поточному розумінні взаємозв'язку «експозиція-відповідь» для FG-4592, клінічне значення нижчих рівнів FG-4592 та EPO у плазмі невідоме. Їжа затримує всмоктування і збільшує t_{max} приблизно на 1,5 години, що виражається в затримці (збільшенні) середнього TE_{max} EPO; однак, зміни не вважаються клінічно значущими для лікарського засобу, який приймається тривалий час.</p> <p>У цьому випробуванні разові пероральні дози 2 мг/кг FG-4592 мали належну безпеку та добре переносилися здоровими дорослими чоловіками-учасниками.</p> |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Барбашева Н.В

 (П. І. Б.)