

Додаток 29
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 доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Гідроферол капсули м'які по 0,266 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє, відома діюча речовина
2) проведені дослідження	так <u>Ні</u> якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб відповідає вимогам Європейської Директиви 2001/83/ЄС та відповідно до Наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (у редакції Наказу МОЗ України від 23.07.2015 №460), лікарський засіб є лікарським засобом за повним досьє, з відомою діючою речовиною та не потребує проведення власних доклінічних досліджень.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується

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 VI)

ЗВІТ про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ГІДРОФЕРОЛ, капсули м'які по 0,266 мг
2. Заявник	<p>Назва: Фаес Фарма, С.А./ FAES FARMA, S. A.</p> <p>Адреса: Максимо Агірре, 14, 48940, Лейоа (Біскай), Іспанія (Faes Farma, S.A., Spain, Maximo Aquirre, 14, 48940 Leioa (Vizcaya), Spain)</p>
3. Виробник	<p>Назва: Фаес Фарма, С.А./ FAES FARMA, S. A.</p> <p>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль серії, випуск серії);</p> <p>Назва: ГС Кловер Продактс енд Сервісез, С.Л.(HC Clover Productos y Servicios, S.L.)</p> <p>(виробництво лікарського засобу ГІДРОФЕРОЛ, капсули м'які по 0,266 мг у формі in bulk)</p> <p>Адреса: С/ Аліканте 8-10, Арганда дель Рей, 28500 Мадрид, Іспанія</p> <p>(C/ Alicante 8-10, Arganda del Rey, 28500 Madrid, Spain)</p>
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	За повним досьє (автономне досьє), (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Протокол : FEDIOL-0113/BE;</p> <p>EUDRA-CT: 2013-001854-89</p> <p>Рандомізоване, перехресне з двома етапами, двома послідовностями, двома періодами клінічне випробування для порівняння біодоступності</p>

	досліджуваного лікарського засобу Calcifediol FAES FARMA, м'які желатинові капсули для перорального застосування по 0,266 мг з лікарським засобом HIDROFEROL®, розчин для перорального застосування по 0,266 мг в ампулах при однократному веденні дози лікарського засобу здоровим добровольцям в умовах натще
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I клінічного випробування
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>08 жовтня 2013 р.</u> по <u>09 червня 2014 р.</u>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p><u>Експериментальна частина:</u> Clinical Trials Unit-Pharmacology and Therapeutics Department. School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid – C/ Arzobispo Morcillo, s/n – 28029 Madrid (Spain)</p> <p><u>Визначення концентрацій діючої речовини у плазмі:</u> Anapharm Europe S.L.U. – C/ Encuny, 22 2^a planta – 08038 Barcelona (Spain)</p> <p><u>Фармакокінетичний аналіз:</u> Clinical Trials Unit - Pharmacology and Therapeutics Department. School of Medicine. Universidad Autónoma de Madrid – C/ Arzobispo Morcillo, s/n – 28029 Madrid.</p>
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 72 суб'єкти (38 чоловіків і 34 жінки) Фактична: 70 суб'єкта (36 чоловіків і 34 жінки)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета — визначення відносної біодоступності досліджуваного лікарського засобу Calcifediol FAES FARMA, м'які желатинові капсули для перорального застосування по 0,266 мг у порівнянні з комерційним лікарським засобом HIDROFEROL®, розчин для перорального застосування по 0,266 мг в ампулах, фірми FAES FARMA, S.A., та для встановлення їх біоеквівалентності відповідно до встановлених критеріїв регуляторних органів.</p> <p>Додатково була проведена оцінка переносимості двох складів лікарських засобів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Клінічне випробування проводили за відкритим, рандомізованим, перехресним дизайном з двома етапами, двома послідовностями, двома періодами при однократному веденні дози лікарського засобу здоровим добровольцям в умовах натще, з періодом відмивання щонайменше 105 днів (15 тижнів) та сліпе визначення концентрації кальцифедіолу в плазмі людини
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, які відповідали критеріям включення:

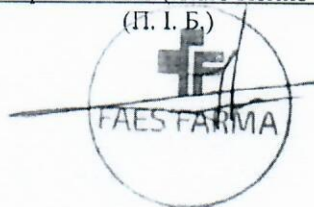
	<ul style="list-style-type: none"> - Здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 35 років (включаючи обмеження); - Клінічні показники та огляд фізичного стану суб'єктів мають бути в межах норми; - Показники життєдіяльності та електрокардіографія в межах норми. Систоличний артеріальний тиск 100-140 мм рт.ст. Діастолічний артеріальний тиск 60-90 мм рт; - Суб'єкти чоловічої та жіночої статі, які підписують письмову згоду на участь у випробуванні після того, як отримали інформацію про дизайн випробування, цілі випробування, можливі похідні ризики, мають право відмовитися приймати участь у випробуваннях в будь-який момент; - Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективний метод контрацепції, в тому числі гормональні контрацептиви, щоб уникнути вагітності протягом усього дослідження та через тиждень після закінчення дослідження таким чином, щоб мінімізувати ризик вагітності; - Суб'єкти випробування повинні мати початковий рівень концентрації кальцифедіолу в крові від 20 до 40 нг/мл
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Calcifediol FAES FARMA - м'які желатинові капсули, що містять кальцифедіол по 0,266 мг, перорального застосування Номер партії: H0392, Термін придатності: 08.2014; Номер клінічної партії: E09/13.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>HIDROFEROL® - пероральний розчин в ампулах з одноразовою дозою по 1,5 мл, що містить кальцифедіолу 0,266 мг, який є комерційним продуктом фірми FAES FARMA, S.A. як HIDROFEROL® (Національний реєстраційний номер: 53683; С.Н.: 769232); Номер партії: 13053; Термін придатності: 06.2016; Номер клінічної партії: E09/14.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінювання: Фармакокінетичні параметри: AUC_{0-72h} (ng·h/ml) - площа під кривою концентрація-час від часу введення препарату до останньої концентрації, що визначається, розрахована згідно з правилом трапеції (первинна</p>

	<p>кінцева точка).</p> <p>С_{max} (ng/ml) - максимальна спостережувана концентрація (первинна кінцева точка).</p> <p>AUC_{0-∞} (ng·h/ml) - площа під кривою концентрація-час від часу введення препарату до останньої виявленої концентрації плюс додаткова площа від C_{t/k} (вторинна кінцева точка).</p> <p>T_{max} (h) - час максимальної спостережуваної концентрації (вторинна кінцева точка)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Визначення критеріїв оцінки безпеки проводили шляхом відкритого анкетування побічних явищ, контролю життєво важливих функцій (вимірювання систолічного і діастолічного артеріального тиску, серцебиття і температура під пахвами), а також проведення аналітичних досліджень крові та сечі (вторинна кінцева точка).</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз:</p> <p>Для порівняння кінетичних параметрів AUC_{0-72h} і С_{max} застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA), з урахуванням таких факторів: етап, предмет, період, послідовність лікування та формулювання. Стандартний довірчий інтервал 94,12% був розрахований для коригування двохетапного дизайну ($\alpha=0,0294$). AUC_{0-72h} і С_{max} аналізували з логарифмічним перетворенням для нормалізації даних. Ці розрахунки проводились за допомогою програми WinNonlin 6.3.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У клінічних випробуваннях приймали участь здорові суб'єкти чоловічої статі (36 чоловіків) та жіночої статі (34 жінки) віком від 18 до 35 років</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри:</p> <p>AUC_{0-72h} кальцифедіолу оцінювали відповідно до некомпартментної моделі з використанням базових скоригованих рівнів у плазмі. Отримане середнє значення (\pmSD) для HIDROFEROL® становило 1877,05 (\pm596,56) ng·h/ml і для Calcifediol FAES FARMA становило 2382,02 (\pm665,43) ng·h/ml. Співвідношення між логарифмічно перетвореними середніми значеннями Calcifediol FAES FARMA та HIDROFEROL® становило 128,15 з 94,12% ДІ 120,59-136,19.</p> <p>Середнє значення С_{max} (\pm SD) для HIDROFEROL® з поправкою на початковий рівень становило 41,46 (\pm15,42) ng/ml і 56,44 (\pm18,15) ng/ml для Calcifediol FAES FARMA. Співвідношення між логарифмічно перетвореними середніми значеннями Calcifediol FAES FARMA та</p>

	<p>HIDROFEROL® становило 138,42 з 94,12% ДІ 128,34-149,30.</p> <p>AUC_{0-∞} кальцифедіолу оцінювали згідно з некомпартментною моделлю з використанням базових скоригованих рівнів у плазмі. Отримане середнє значення (±SD) для HIDROFEROL® становило 6387,41 (±7512,44) ng·h/ml і для Calcifediol FAES FARMA становило 5907,70 (±1718,43) ng·h/ml і були порівнянними.</p> <p>Співвідношення між логарифмічно перетвореними середніми значеннями Calcifediol FAES FARMA та HIDROFEROL® становило 107,78 з 94,12% ДІ 97,31-119,36.</p> <p>Медіана (діапазон) T_{max} HIDROFEROL® становила 5,5 години (4,5–48,0), а Calcifediol FAES FARMA був 5,5 год (4,0 – 12,0).</p>
21. Результати безпеки	<p>Ніяких серйозних побічних явищ, ні значних відхилень у аналітичних дослідження, пов'язаних з прийомом будь-якого із двох препаратів, не було виявлено. Обидва лікарських засоби продемонстрували подібний профіль безпеки та переносимості.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>1. Оскільки 94,12% ДІ для співвідношень AUC_{0-72h} і C_{max} на стадії I знаходяться за межами, і навіть незважаючи на те, що співвідношення AUC_{0-∞} було в інтервалі від 80 до 125%, який визначений поточними правилами ЕМА щодо біоеквівалентності, не можна зробити висновок, що досліджуваний лікарський засіб Calcifediol FAES FARMA у формі м'яких желатинових капсул є біоеквівалентним препарату порівняння HIDROFEROL® у формі перорального розчину в ампулах як по швидкості, так і по ступіню абсорбції.</p> <p>2. Обидва препарати демонструють подібний профіль безпеки та переносимості.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Ісідро Ермо Бланко/(Isidro Hermo Blanco)
(П. І. Б.)



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

ЗВІТ про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Гідроферол капсули м'які по 0,266 мг
2. Заявник	Назва: «Фаес Фарма С.А.» (Faes Farma S.A.) Адреса: Максимо Агірре, 14, 48940 Лейоа (Біскайя), Іспанія (Maximo Aguirre, 14, 48940 Leioa (Vizcaya), Spain)
3. Виробник	Назва: «ХС КЛОВЕР ПРОДУКТОС І СЕРВІСІОС, С.Л.» (HC CLOVER PRODUCTOS Y SERVICIOS, S.L.) Адреса: С/ Аліканте, 8-10, Арганда-дель-Рей, Мадрид, 28500, Іспанія (C/ Alicante, 8-10, Arganda del Rey, Madrid, 28500, Spain)
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб для лікування дефіциту вітаміну D у дорослих
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Effect of the administration of different Hidroferol® Soft Gelatin Capsules (calcifediol) and cholecalciferol (Dibase®) regimens on 25(OH)D levels and markers of bone remodeling in postmenopausal women with 25(OH)D deficiency. Influence of clinical and genetic factors in the osteoporotic and non-osteoporotic population. / Вплив різних схем застосування м'яких желатинових капсул Гідроферолу (Hidroferol®) (кальцифедіол) та холекальциферолу (Dibase®) на рівні 25(OH)D і маркери ремоделювання кісток у жінок у постменопаузі з дефіцитом 25(OH) D. Вплив клінічних і генетичних факторів на остеопорозну і неостеопорозну популяцію. NIDR-0217/OST (№ EudraCT 2017-004028-31) Версія: V.2.1 Дата: 15 січня 2015 року
6. Фаза клінічного випробування	III-IV фаза
7. Період проведення клінічного	3 27 березня 2018 року по 11 серпня 2020 року

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія та Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість: 303 пацієнти Фактична кількість: 303 пацієнти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Цілі:</i></p> <p>Первинна мета ефективності дослідження полягала в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> оцінити відсоток пацієнтів, які досягли рівня $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл за 4 місяці лікування у кожній із досліджуваних груп лікування. <p>Ключова вторинна мета ефективності полягала в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> оцінити відсоток пацієнтів, які досягли рівня $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл станом на 1, 8 і 12 місяць лікування в кожній з досліджуваних груп лікування. <p>Інші вторинні цілі включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> час для досягнення мети лікування (тобто $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл) у кожному з досліджуваних методів лікування. середня зміна рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ станом на 1, 4, 8 та 12 місяць у кожному з досліджуваних методів лікування. зміна рівнів загального кальцію в сироватці крові (tCa), ПТГ, альбуміну, фосфору та загальної лужної фосфатази станом на 1, 4, 8 та 12 місяць у кожному з досліджуваних методів лікування. зміна середнього значення маркерів резорбції та формування кісток СТХ та PINP у групі пацієнтів без остеопорозу станом на 4, 8 та 12 місяць у кожному з досліджуваних методів лікування. оцінка вільної фракції вітаміну D у сироватці крові. оцінка рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові. модуляція рівнів $25(\text{OH})\text{D}_3$ відповідно до фенотипу з урахуванням віку, ІМТ та окружності живота. модуляція рівнів $25(\text{OH})\text{D}_3$ відповідно до генотипів рецепторів вітаміну D та механізмів транспорту та метаболізму вітаміну D. Будуть оцінені такі поліморфізми: ферменту 1-гідроксилази, катаболізму вітаміну D, рецептора вітаміну D та транспортуючого білка. прихильність до лікування впродовж 12 місяців дослідження з кожним із досліджуваних видів лікування. оцінка споживання кальцію з їжею на вихідному рівні та станом на 4, 8 і 12 місяць шляхом застосування питань затвердженого опитувальника.

	<p>Цілі безпеки включали в себе оцінку:</p> <ul style="list-style-type: none"> • безпеки і переносимості різних режимів застосування кальцифедіолу з точки зору кількості небажаних явищ, що виникають при лікуванні (НЯВЛ) і пов'язаних з ними небажаних явищ, що виникають при лікуванні (пНЯВЛ), що виникають під час дослідження. • відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження з міркувань безпеки. • дотримання режиму лікування/завершення дослідження.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження фази III-IV з подвійним сліпим методом для визначення ефективності та безпеки тривалого лікування м'якими желатиновими капсулами кальцифедіолу (SGC) в дозі 0,266 мг/місяць для корекції і підтримки нормальних значень вітаміну D у жінок в постменопаузі, з остеопорозом або без нього.</p> <p>Пацієнтів, які відповідали критеріям відбору, було рандомізовано до однієї з цих трьох груп:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Група А1 (тестова група, 102 пацієнти). Експериментальне лікування кальцифедіолом. Пацієнти отримували: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 м'яку желатинову капсулу кальцифедіолу (0,266 мг) – один раз на місяць впродовж 12 місяців плюс ○ 1 баночку, що містить 2,5 мл перорального розчину плацебо, один раз на місяць впродовж 12 місяців ○ Група А2 (група SmPC (КХЛЗ), 101 пацієнт). Лікування кальцифедіолом відповідно до затвердженого в КХЛЗ дозування. Пацієнти отримували: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 м'яку желатинову капсулу кальцифедіолу (0,266 мг) один раз на місяць впродовж 4 місяців, ○ 1 м'яку желатинову капсулу з плацебо один раз на місяць з 5 по 12 місяць. ○ 1 баночку, що містить 2,5 мл перорального розчину плацебо, один раз на місяць впродовж 12 місяців. ○ Група В (група порівняння, 100 пацієнтів). Холекальциферол, відповідно до терапевтичного режиму. Пацієнти отримували: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 баночку (контейнер для однієї дози) з 2,5 мл холекальциферолу (25 000 МО) один раз на місяць впродовж 12 місяців, ○ 1 м'яку желатинову капсулу плацебо один раз на місяць впродовж 12 місяців. <p>Загалом було заплановано 6 відвідувань на момент скринінгу, на початку дослідження, на 1, 4, 8 та 12 місяць (або на момент закінчення дослідження), а також</p>

	<p>подальший телефонний візит для спостереження через 30 днів після 12 місяців/після завершення дослідження. Пацієнтам давали достатньо лікарських засобів впродовж 4-місячного періоду на початку дослідження, на 4 і 8 місяць. Пацієнтам також видали щоденник пацієнта для запису кожного прийому дози і картку пацієнта з даними головного дослідника і контактних осіб на місці знаходження пацієнта.</p> <p>Опитування лікарем, медичний огляд і забір зразків крові проводилися при кожному візиті на місце для збору даних і вимірювання змінних.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для участі у дослідженні пацієнти мали:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підписати документ про інформовану згоду із зазначенням розуміння мети та процедур, необхідних для дослідження, і готовності брати участь та дотримуватися процедур та розуміння обмежень дослідження. 2. Бути жінками в постменопаузі з такими умовами: НЕОСТЕОПОРОТИЧНИМИ, і такими, що НЕ отримують лікування препаратами, що впливають на метаболізм кісткової тканини, АБО ОСТЕОПОРОТИЧНИМИ та такими, що отримують лікування антирезорбтивними засобами, бісфосфонатами або деносуабом. 3. Відповідати визначенню постменопаузального статусу: наявність аменореї впродовж більше 6 місяців або рівень ФСГ вище 30 МО/л разом з естрадіолом нижче 30 пг/мл. 4. Мати дефіцит вітаміну D, визначений як рівень 25(OH)D <20 нг/мл.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Група А.1. Гідроферол® експериментальне лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 м'яка желатинова капсула кальцифедіолу (0,266 мг) один раз на місяць впродовж 12 місяців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Група А1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 баночка (контейнер з однією дозою), що містить 2,5 мл перорального розчину плацебо, один раз на місяць впродовж 12 місяців. <p>Група А2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 м'яка желатинова капсула кальцифедіолу (0,266 мг) один раз на місяць впродовж 4 місяців. - 1 м'яка желатинова капсула плацебо один раз на місяць, починаючи з 5 місяця до 12 місяця. - 1 баночка (контейнер з однією дозою), що містить 2,5 мл перорального розчину плацебо, один раз на місяць впродовж 12 місяців. <p>Група В.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 баночка (контейнер з однією дозою), що містить

	<p>2,5 мл холекальциферолу (25 000 МО), один раз на місяць впродовж 12 місяців.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 м'яка желатинова капсула плацебо один раз на місяць впродовж 12 місяців.
15. Супутня терапія	<ul style="list-style-type: none"> - препарати, що змінюють рівень вітаміну D, включаючи фенобарбітал, фенітоїн, тенофовір, адефовір, кортикостероїди з довгостроковим ефектом, орлістат і холестирамін. - будь-які харчові добавки, наприклад, вітамінні комплекси.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності був відсоток пацієнтів, які досягли рівня 25-(ОН)D₃ > 30 нг/мл на 4-й місяць для кожної групи лікування. Іншими супутніми вторинними кінцевими точками ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • відсоток пацієнтів, що досягли рівня 25(ОН)D₃ > 30 нг/мл у місяці 1, 8 та 12. • час для досягнення мети лікування (тобто 25(ОН)D концентрацій > 30 нг/мл). • зміна середнього значення концентрації 25-(ОН)D₃ у сироватці крові у порівнянні з вихідним значенням на 1, 4, 8 і 12 місяць. <p>Кінцевими точками, пов'язаними з метаболізмом кісток та мінералів, були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміна середнього значення концентрації загального сироваткового кальцію (tCa), ПТГ, альбуміну, фосфору та загальної лужної фосфатази у порівнянні з вихідним рівнем станом на 1, 4, 8 та 12 місяць. <p>Кінцеві точки, пов'язані з біомаркерами для ремоделювання кісток, включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміну середнього значення показників СТХ і утворення PINP станом на 4, 8 та 12 місяць (лише для нестероїдних груп). <p>Кінцеві точки, пов'язані з фенотипом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • модуляція рівнів 25(ОН)D відповідно до фенотипу з урахуванням віку, ІМТ та окружності живота. <p>Кінцеві точки, пов'язані з генетикою:</p> <ul style="list-style-type: none"> • модуляція рівнів 25(ОН)D₃ відповідно до генотипів рецепторів вітаміну D та механізмів транспорту та метаболізму вітаміну D. Було оцінено такі поліморфізми: rs1544410, rs731236, rs7975232, rs10735810 (rs2228570), rs127858878, rs2060793, rs10741657, rs10766197, rs6013897, rs2209314, rs2762939, rs2282679, rs7041, rs155563. <p>Кінцеві точки, пов'язані зі споживанням кальцію:</p> <ul style="list-style-type: none"> • оцінка споживання кальцію з їжею на вихідному рівні та станом на 4, 8 і 12 місяць шляхом застосування

	<p>питань із затвердженого опитувальника.</p> <p>Кінцеві точки, пов'язані з вільною фракцією 25(OH)D і метаболітами вітаміну D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміна середнього значення у порівнянні з вихідним рівнем концентрації вільної фракції 25(OH)D₃ в сироватці на 4 і 12 місяць. • зміна середнього значення концентрації метаболітів вітаміну D в сироватці крові у порівнянні з вихідним рівнем на 4 і 12 місяць. Були оцінені такі метаболіти: вітамін D₃, 25-гідроксивітамін D₃, 24,25-гідроксивітамін D₃ і 1-25-дигідроксивітамін D₃. <p>Прихильність лікування оцінювали шляхом безпосереднього опитування пацієнтів, а також відповідальності за повернуті ліки і контейнери впродовж 12 місяців дослідження.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки включала аналіз ПР (побічних реакцій), клінічних лабораторних результатів (включаючи гематологію та біохімію) та фізичний огляд:</p> <ul style="list-style-type: none"> • небажані явища, що виникають при лікуванні (НЯВЛ). • пов'язані з ними небажані явища, що виникають при лікуванні (пНЯВЛ), що виникають під час дослідження. • НЯВЛ за максимальним ступенем тяжкості (бал). • серйозні НЯВЛ (пов'язані/не пов'язані). • НЯВЛ, що призводять до припинення дослідження. • НЯВЛ, що призводять до смерті. • гематологія: частота значень поза допустимим діапазоном і в діапазоні. • біохімія: частота значень поза діапазоном і в діапазоні. • фізичне обстеження: зміни у порівнянні з вихідними і проміжними візитами. • також був розрахований відсоток пацієнтів, які вибули з дослідження з міркувань безпеки. <p>Оцінювалися прихильність до досліджуваного лікування, вплив лікарського засобу і показник виконання дослідження.</p> <p>Медичний словник нормативної діяльності (MedDRA) версії 21.0 використовувався для присвоєння класів систем і органів (SOC) і бажаних термінів. Резюме про ПР (побічні реакції) було надано у відповідності з головним класом систем і органів SOC і бажаних термінів.</p> <p><i>Інші вторинні оцінки, не заплановані спочатку:</i></p> <p>Враховуючи відповідні нові публікації під час розробки SAP (план статистичного аналізу), які вказували на рівень 25(OH)D вище 20 нг/мл у якості потенційно «оптимального» рівня, додатково планувались такі кінцеві точки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Відсоток пацієнтів, які досягли рівня 25(OH)D₃ вище


	<p>20 нг/мл станом на 1, 4, 8 та 12 місяць у кожній досліджуваній групі лікування.</p> <p>2. Час досягнення рівня 25(OH)D₃ вище 20 нг/мл.</p> <p>3. Відсоток пацієнтів, які після досягнення рівня вище 30 нг/мл або 20 нг/мл на 4-му місяці лікування повертаються до рівня дефіциту 25-(OH)D₃ через 8 місяців прийому плацебо (група лікування А.2.) у порівнянні з відсотком пацієнтів, які після досягнення рівня вище 30 нг/мл або 20 нг/мл на 4-му місяці лікування повертаються до рівня дефіциту 25-(OH) D₃ після продовження лікування (група А.1.).</p> <p>4. Небажані явища: очікувані небажані явища, що виникають при лікуванні (НЯВЛ), підозрювані непередбачені серйозні небажані реакції (SUSAR).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Проміжний аналіз було заплановано, коли 100 % пацієнтів завершили візит через 4 місяці або припинили прийом досліджуваного препарату до цього візиту.</p> <p>Первинний аналіз ефективності полягав у оцінці переваги групи А (А.1 + А.2) у порівнянні з групою В, виходячи з відсотка пацієнтів, які досягли рівня 25(OH)D вище 30 нг/мл станом на місяць 4. Порівняння проводили за допомогою тесту хі-квадрат (без поправки на безперервність) та відповідного 95 % асимптотичного (Wald) ДІ для різниці пропорцій. Згідно з протоколом, група А буде перевершувати групу В, якщо різниця в пропорціях між групами перевищує 20 % (мінімальний ефект) на користь групи А, а нижня межа 95 % асимптотичного довірчого інтервалу для різниці в пропорції перевищує 0 %, ґрунтуючись на критерії популяції з наміром до лікування (FTT). Якщо критерії переваги не можуть бути виконані, буде застосований аналіз відсутності меншої ефективності. Група А буде не менш ефективна, ніж група В, якщо 95 % асимптотична нижня межа ДІ для різниці пропорцій буде вище -10 % (межа неменшої ефективності) на основі РР-популяції на 4-му місяці. Згідно зі звітом статистичного аналізу, критерії переваги для основної мети ефективності були виконані, тому аналіз відсутності меншої ефективності не проводився.</p> <p>Безперервні змінні були підсумовані з точки зору кількості спостережень, середнього значення, стандартного відхилення, 95 % ДІ середнього, медіанного діапазону і міжквартильного розмаху в групах А і В станом на місяць 4. Статистична значимість (р-значення) між групами (попарні порівняння) визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента або критерію Манна-Уїтні. Для категоріальних змінних кількості і частка пацієнтів з 95 % ДІ Пірсона-Клоппера розраховувалися за групами лікування. Статистична значимість (р-значення) між групами визначалася з використанням порядкового</p>

	<p>критерію Мантеля-Хензеля.</p> <p>Порівняння впродовж всього періоду подвійного сліпого лікування рівнів 25(OH)D відповідно до фенотипу було проаналізовано з використанням багатовимірного змішаного модельного підходу, що включав лікування, вік, ІМТ, окружність живота і черевний жировий шар в якості фіксованих ефектів і вихідне значення в якості коваріата. На основі цього аналізу були надані точкові оцінки відмінностей між видами лікування з відповідним 95 % довірчим інтервалом, а також вказані <i>p</i>-значення.</p> <p>Додаткові аналізи до вихідного статистичного плану, описаного в протоколі, вказані і обґрунтовані в SAP (плані статистичного аналізу).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Жінки в постменопаузі з дефіцитом вітаміну D</p> <p>Планова кількість пацієнтів за протоколом: Фактична кількість зарахованих пацієнтів: 303.</p> <p>Були проаналізовані наступні популяції:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вибірка для оцінки безпеки: 303. • популяція з призначеним лікуванням (ІТТ популяція): 298. • РР популяція (група пацієнтів, які завершили участь в дослідженні відповідно до протоколу) станом на місяць 4: 291. <p>Для ІТТ популяції: загальний середній вік становив 62,0 роки (міжквартильний розмах (57,0–69,0). Середній вік пацієнтів становив 62,0 роки (міжквартильний розмах 57,0–69,0) у групі А та 61,5 років (міжквартильний розмах 57,0–68,0) у групі В.</p> <p>Загалом більшість пацієнтів (261; 87,6 %) були віком 55 років і старше, а приблизно половина (150; 50,3 %) із них були віком від 55 до 64 років. Приблизно 89 % пацієнтів не мали остеопорозу (266; 89,3 %). Майже всі (292; 98,3 %) учасники були європеоїдної раси. Дві третини пацієнтів (198; 66,4 %) проживали в містах. Ці характеристики були добре збалансовані в обох групах лікування.</p> <p>За категоріями: загальний середній вік пацієнтів без остеопорозу становив 63,0 роки (міжквартильний розмах 57,0 - 68,0), тоді як вік пацієнтів з остеопорозом становив 66,6 років (міжквартильний розмах 60,5 - 73,5). Відсоток пацієнтів віком до 65 років був вищим у групі без остеопорозу (65,1 %), ніж з остеопорозом (43,8 %), як і очікувалося через більшу поширеність остеопорозу з віком. Деяко вищий відсоток пацієнтів без остеопорозу був для пацієнтів з міської місцевості порівняно з пацієнтами з остеопорозом (67,7 % проти 56,3 % відповідно).</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Відсоток пацієнтів, що досягли сироваткової концентрації 25(OH)D>30 нг/мл станом на 4-й місяць, становив 35,0 % у групі А у порівнянні з 8,2 % у групі В (р <0,0001). Різниця на користь групи А становила 26,8 % (95 % ДІ 18,3 %-35,4 %), так що критерії переваги кальцифедіолу над холекальциферолом були дотримані. Відсоток пацієнтів, що досягли сироваткової концентрації 25(OH)D> 30 нг/мл станом на 1-й місяць, становив 13,5% у групі А у порівнянні з 0,0 % у групі В (р<0,0001).</p> <p>На 1-му місяці концентрації 25(OH)D мала середнє (SD, стандартне відхилення) збільшення на 9,7 (6,7) нг/мл від вихідного рівня у групі А порівняно з 5,1 (3,5) нг/мл у групі В (р <0,0001). На 4-му місяці концентрації 25(OH)D мали середнє (SD, стандартне відхилення) збільшення на 14,9 (8,1) нг/мл від вихідного рівня у групі А порівняно з 9,9 (5,7) нг/мл у групі В (р <0,0001).</p> <p>Щодо рівнів 25(OH)D, проаналізованих за остеопорозом на вихідному рівні, у пацієнтів з остеопорозом подібна частка пацієнтів на 4-му місяці в групі А та групі В досягла цільової концентрації 25(OH)D >30 нг/мл (33,3 % проти 18,2 % відповідно; р=0,4) і >20 нг/мл (81,0 % проти 90,9 %; р=0,6). Спостерігалось подібне збільшення концентрації 25(OH)D (14,5 [7,9] нг/мл проти 11,4 [9,3] нг/мл відповідно; р=0,3). Щодо рівнів 25(OH)D, проаналізованих за концентраціями 25(OH)D на вихідному рівні (<10 нг/мл; від >10 до 20 нг/мл), віком (<64 років; від 65 до 74 років; >75 років), ІМТ (<18,5; від 18,5 до 24,99; від 25 до 29,99; >30) і окружності живота (<80 см; ≥80 см) у підгрупах, зберігалися загальні відмінності, сприятливі для кальцифедіолу. Багатофакторний аналіз визначив ІМТ ≥ 30 як єдиний фактор, що впливає на дещо нижчу відповідь кальцифедіолу. Що стосується вільної фракції 25(OH)D, то її концентрації підвищили середнє значення (SD) на 3,8 (2,4) пг/мл від вихідного рівня в групі А порівняно з 2,5 (1,8) пг/мл у групі В (р < 0,0001) станом на місяць 4.</p> <p>Щодо маркерів кісткового та мінерального обміну (загальний кальцій у сироватці крові, фосфор, альбумін, ПТТ, загальна лужна фосфатаза), а також маркерів метаболізму кісткової тканини (β-СТХ, РІNP) не спостерігалось ні статистичних, ні клінічно значущих змін, починаючи з вихідного рівня і до місяця 4 лікування. Зокрема, через 4 місяці не спостерігалось істотних відмінностей між методами лікування.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом 72 із 303 (23,8 %) зареєстрованих пацієнтів повідомили про принаймні одне НЯВЛ у цьому дослідженні. Загалом частота тяжких НЯ становила 1,7 % (5 пацієнтів повідомили про 6 тяжких НЯ). ПД (загалом було повідомлено про 215 НЯВЛ). Загалом 8 (2,6 %) пацієнтів повідомили про принаймні одну SEA (серйозну</p>

	<p>побічну реакцію) (загалом було зареєстровано 11 SEA). У одного (0,3 %) пацієнта виникла НЯВЛ, що призвело до припинення дослідження. Тільки про одне НЯВЛ було повідомлено у 1 пацієнта (0,3 %). Повідомлень про SEA, пов'язані з лікуванням, не надходило. Повідомлень про смерть не надходило.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Кальцифедіол перевершує холекальциферол у збільшенні концентрації 25(OH)D у жінок у постменопаузі з дефіцитом вітаміну D. Він проявляє більш швидкий початок дії та більше ніж холекальциферол посилює ефект лікування, останній був продемонстрований станом на місяці 1 та 4. Протягом першого 4-місячного періоду дослідження не спостерігалось відмінностей між методами лікування за маркерами кісткового та мінерального метаболізму або за маркерами ремоделювання. Впродовж досліджуваного періоду жодних проблем з безпекою не виникало.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


FAES FARMA
/підпис/
 (підпис)
Ісідро Ермо-Бланко
(Isidro Hermo Blanco)
 (П. І. Б.)