

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):	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Інклісіран — це дволанцюжкова хімічно синтезована молекула невеликої інтерферуючої РНК (siRNA), антисмисловий ланцюг якої змодельований так, щоб спеціально відповідати мРНК людської пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу 9 (PCSK9). Білок PCSK9 переважно експресується в печінці та має критично важливе значення для зниження експресії рецепторів гепатоцитів до ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ).</p> <p>Було проведено аналіз даних і надано аналіз зразків, який продемонстрував відсутність природних поліморфізмів у цільовій послідовності інклісірану, тобто зниження активності для пацієнтів будь-якого етнічного походження не очікується. Також встановлено, що нуклеотидна послідовність інклісірану є повністю гомологічною з аналогічними послідовностями в генах PCSK9 людини та яванських макак, а також частково гомологічною з послідовностями в генах PCSK9</p>

щура та миші. Таким чином, оцінка фармакологічної активності інклісірану *in vivo*, що є основою програми клінічної розробки, в основному проводилася на мавпах. Додатково детально описано ступінь ідентичності між антисмисловим ланцюгом інклісірану та відповідними ділянками послідовності мРНК PCSK9 щура, миші та кролика. Щодо щурів і мишей, було продемонстровано 100% комплементарність для стартової зони та часткову гомологію для решти. Було виявлено одну невідповідність для стартової зони та 3 невідповідності в решті зон у кроликів. Гомологія послідовності була достатньою для досягнення фармакологічної активності (зниження рівня ХС-ЛПНГ) інклісірану у всіх трьох видів. Репродуктивну токсичність інклісірану вивчали на щурах і кроликах. Таким чином, погоджено, що відповідність виду, обраного для оцінки фармакологічних і токсикологічних ефектів, доведено, і що щури та кролики є придатними видами тварин для досліджень репродуктивної токсичності інклісірану.

Інклісіран складається з хімічно модифікованих (2'-фтор-, 2'-О-метил-) нуклеотидів (за винятком одного тимідину) з декількома фосфоратіоатними зв'язками на/поблизу кінців обох ланцюгів (5'- і 3'-кінці антисмислового ланцюга; 5'-кінець смислового ланцюга), і триантенного N-ацетилгалактозаміну (GalNAc), ковалентно зв'язаного з 3'-кінцем смислового ланцюга, що націлює молекулу на поглинання гепатоцитами через асіалоглікопротеїнові рецептори (ASGPR). ASGPR є членом сімейства лектинових рецепторів С-типу, що розпізнає та зв'язує глікопротеїни з залишками термінальної галактози (Gal) або GalNAc. Він експресується на клітинній поверхні гепатоцитів у високій кількості копій (0,5-1 млн. на клітину) і сприяє виведенню десіалільованих глікопротеїнів із крові шляхом ендоцитозу. Відповідно до запропонованого механізму, поглинання інклісірану через ASGPR на гепатоцитах призводить до опосередкованого рецепторами ендоцитозу з подальшим вивільненням інклісірану з ендосоми в цитоплазму та рециркуляцією ASGPR назад на поверхню клітин для послідовних раундів поглинання. Підтверджено, що насичення системи

доставки асіалоглікопротеїнових рецепторів (ASGPR) не очікується, оскільки, виходячи з аналізу даних щодо фармакокінетики (ФК) у тварин насичення ASGPR печінки у мишей *rasH2* дикого типу, щурів і мавп не спостерігалось.

У гепатоцитах антисмисловий ланцюг включений у індукований РНК сайленсинг-комплекс (RISC) і керує каталітичним розщепленням мРНК для PCSK9, тим самим пригнічуючи трансляцію білка PCSK9. Один RISC, зв'язаний siRNA, має ферментативну активність і розщеплює багато транскриптів, а тривалість дії може бути довшою, ніж для інших механізмів.

У клітинах HeLa або Hep3B інклісіран, доставлений шляхом трансфекції в клітини (а не проникнення в клітини через рецептори асіалоглікопротеїну клітинної поверхні), інгібував синтез PCSK9 зі значенням IC_{50} у пікомолярному діапазоні.

Коли інклісіран одноразово вводили підшкірно трансгенним мишам, які експресували PCSK9 людини (hPCSK9), через 10 днів після введення рівні hPCSK9 у сироватці знижувалися залежно від дози з ED_{50} 2 мг/кг маси тіла і ED_{80} = 6 мг/кг маси тіла.

Після однократного підшкірного введення інклісірану самкам яванських макак спостерігалось залежне від дози та стійке зниження рівня білків PCSK9 паралельно зі зниженням рівня ХС-ЛПНГ у сироватці з подібною кінетикою. При дозах 0,1 та 0,3 мг/кг маси тіла фармакодинамічного (ФД) впливу не спостерігалось. Виражений ФД вплив на рівні PCSK9 і ХС-ЛПНГ спостерігався при дозах 3 мг/кг маси тіла і вище (6 мг/кг маси тіла та 10 мг/кг маси тіла) без різниці в часі до найнижчої точки (приблизно на 20-й день після введення дози). При дозах 6 мг/кг маси тіла або 10 мг/кг маси тіла було зареєстровано середнє максимальне зниження рівня PCSK9 приблизно на 85 % і зниження рівня ХС-ЛПНГ приблизно на 68 %. Спостерігався дозозалежний вплив на тривалість зниження рівнів PCSK9 і ХС-ЛПНГ з відновленням до вихідного рівня приблизно на 130-й і 100-й день після введення дози в групах, які отримували 3 мг/кг маси тіла та 6 мг/кг маси тіла, відповідно, залишаючись нижче вихідного рівня до 180-го дня після введення дози в групі, яка отримувала 10 мг/кг маси тіла.

В іншому дослідженні на самках яванських макак вивчали декілька режимів підшкірного введення кількох доз після початкового введення 6 мг/кг маси тіла інклісірану. Щомісячні (QM) режими введення 1 мг/кг маси тіла інклісірану або вище успішно дозволяли підтримувати рівні PCSK9 та знижувати рівні ХС-ЛПНГ, досягнуті після початкової дози 6 мг/кг маси тіла протягом одного року, тоді як при підшкірному введенні 10 мг/кг маси тіла кожні 3 місяці (щоквартально; Q3M) спостерігалось часткове відновлення рівнів PCSK9 та ХС-ЛПНГ перед введенням наступної щоквартальної дози.

У ще одному дослідженні на самках яванських макак, яким проводили одноразове внутрішньовенне введення 6 мг/кг маси тіла, одноразове підшкірне введення 1,3 та 6 мг/кг маси тіла інклісірану та одноразове підшкірне введення 6 мг/кг маси тіла інклісірану з подальшим багаторазовим підшкірним введенням 3 мг/кг маси тіла один раз на місяць (4 рази) або один раз на два тижні (7 разів) інклісірану вивчали фармакодинаміку та фармакокінетику. Рівні білків PCSK9 підтримувалися в значенні $\geq 50\%$ від вихідного рівня протягом 7, 28 і 84 днів після підшкірного введення одноразової дози 1 мг/кг, 3 мг/кг і 6 мг/кг відповідно, та протягом 84 днів після введення останньої дози в групах, які отримували ін'єкції кожні два тижні або щомісяця. Зниження рівня ХС-ЛПНГ нижче 50% від вихідного рівня зберігалось протягом 49 і 56 днів після останньої щомісячної та двотижневої дози відповідно. Рівні інклісірану в плазмі крові були нижчими за нижню межу кількісного визначення (20 нг/мл) у всіх групах через 24 години після введення дози, що вказує на розрив у часі між ФК і ФД ефектами інклісірану.

Метаболіти інклісірану зі скороченим ланцюгом спостерігалися при метаболічному профілюванні *in vitro* та *in vivo*. Також пояснено, що хоча потрапляння незначних кількостей значно скорочених метаболітів і метаболітів, утворених в результаті розщеплення ендонуклеазою, до RISC, спричиняючи будь-який непередбачений ефект, не очікується, метаболіти n-1 і 'n-2, а також метаболіти, отримані в результаті скорочення на 5'-кінці до n-4, дійсно виявляють активність, подібну до

	<p>неметаболізованого материнського ланцюга. Згідно з довгостроковими токсикологічними дослідженнями на щурах і мавпах передбачається, що лікування інклісіраном не призводитиме до будь-яких побічних ефектів, пов'язаних із нецільовою активністю.</p> <p>ФД активність інклісірану, включаючи зниження рівнів ендогенного PCSK9 у плазмі та ХС-ЛПНГ у сироватці крові, визначали після одноразового та багаторазового підшкірного введення яванським макакам та трансгенним мишам. Було пояснено, що дослідження <i>in vivo</i> на тваринних моделях гіперхолестеринемії мінімально вплинули б на розуміння біології та фармакології інклісірану у людини. Серед інших аргументів зазначалось, що використання антитіл PCSK9 у клінічній практиці підтвердило PCSK9 як фармакологічну мішень для зниження ХС-ЛПНГ і що існують видові відмінності у фракціях холестерину.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Що стосується можливої нецільової активності, біоінформаційний аналіз використовували для ідентифікації набору транскриптів, які потенційно можуть інгібуватися антисмисловим ланцюгом інклісірану на основі гомології послідовності. Специфічність була передбачена для 19-мерної послідовності ядра шляхом проведення комплексного пошуку проти транскриптому людини. 20 потенційних нецільових транскриптів аналізували за допомогою кількісної ПЛР у клітинах Нер3b, трансфікованих інклісіраном. Дві мішені не експресувалися в клітинах Нер3b. Інклісіран суттєво не пригнічував експресію будь-якого з інших 18 потенційних нецільових транскриптів, які випробовували в цьому аналізі, з ≥ 45-кратним коефіцієнтом між «цільовим» пригніченням PCSK9 інклісіраном і «нецільовим» пригніченням будь-якого з передбачуваних нецільових транскриптів. Значення IC_{50} не могли бути визначені. Нецільове інгібування транскриптів вважалося низьким навіть при високих концентраціях інклісірану. Було надано дані про 20 ідентифікованих нецільових генів, на експресію яких може вплинути інклісіран, і було надане пояснення, що жоден з них не вважається конститутивним геном, а також було надано уточнення, що впливу на клітинний гомеостаз не очікується.</p>

	<p>Було обґрунтовано, що завдяки положенню та значній кількості модифікацій 2'-О-метилу, а також додаванню ліганду GalNAc до 3'-кінця смислового ланцюга інклісірану ймовірність того, що смисловий ланцюг призведе до "нецільового" пригнічення транскрипту значно зменшується. Навіть після видалення залишку GalNAc активність RNAi смислового ланцюга не очікується.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Було проведено дослідження безпеки для серцево-судинної та дихальної системи на притомних телеметрованих самцях яванських макак, які отримували підшкірні ін'єкції до 250 мг/кг маси тіла інклісірану. Ні статистично значущого впливу на інтервали PR, QT або QTc, або тривалість QRS, ні аномальні діаграми ЕКГ чи аритмії не були пов'язані з введенням інклісірану. Крім того, введення інклісірану не впливало на частоту серцевих скорочень, систолічний, діастолічний, середній артеріальний, пульсовий тиск або частоту дихання. Було надано пояснення, що жодних інших вимірювань респіраторної функції, окрім визначення частоти дихання, не проводили ні в дослідженні 8297017, ні в будь-яких інших неклінічних дослідженнях. Оскільки інклісіран тим часом використовувався та досліджувався у людей в рамках клінічних випробувань, вимагати проведення нового неклінічного дослідження для вивчення іншого дихального параметра, крім частоти дихання у тварин, не вважається доцільним. Коефіцієнт безпеки 67, отриманий при введенні найвищої досліджуваної дози (250 мг/кг маси тіла) між експериментально досягнутою Стах і клінічно призначеною терапевтичною Стах у людей при дозі 300 мг, вважається достатнім. Молекулярна маса інклісірану (вільної кислоти) є високою (16339,53 г/моль). Дослідження серцевих іонних каналів <i>in vitro</i> не проводились. Електрокардіографічні ефекти інклісірану в дозі, що перевищує терапевтичну (900 мг), вивчали під час клінічного дослідження фази 1 ([ORION-12]). У цьому дослідженні інклісіран не викликав жодних клінічно чи статистично значущих електрокардіографічних ефектів, включаючи подовження QTcF. Нейрологічні оцінки були включені в токсикологічні дослідження повторних доз на</p>

	<p>яванських маках. Під час 40-тижневого токсикологічного дослідження повторних доз проаналізовані параметри включали поструральні реакції (пропріоцептивне позиціонування, реакції розміщення), функцію спинномозкового нерва (м'язовий тонус, відведення та промежинний рефлекс) та вплив на черепні нерви (рух голови, симетрія голови, тонус м'язів голови, тонус щелепи, реакції очей, симетрія очей, положення очей, пальпебральний рефлекс і світловий рефлекс зіниці). Жодний пов'язаний з інклісіраном вплив на будь-який з параметрів не спостерігався до найвищих досліджених доз, а рівень, що не викликає видимих негативних ефектів (NOEL) з точки зору неврологічного впливу становив ≥ 300 мг/кг, що є найвищою дозою, випробуваною під час 40-тижневого дослідження.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Спеціальні дослідження ФД взаємодії між лікарськими засобами на тваринах не проводились, але було проведено 13-тижневе токсикологічне дослідження повторних доз на яванських маках із одночасним введенням інклісірану (один раз на місяць підшкірно) та/або аторвастатину (перорально щодня), у якому вивчали рівні PCSK9 та ліпідний профіль. Дослідження не виявило жодних помітних відмінностей у ФД параметрах, пов'язаних із введенням комбінації інклісірану чи аторвастатину, порівняно з інклісіраном чи аторвастатином окремо. У всіх групах, які отримували інклісіран (з аторвастатином або без нього), за винятком самиць, які отримували лише інклісіран у дозі 300 мг/кг маси тіла, спостерігалось помірне зниження рівнів тригліцеридів, тоді як аторвастатин окремо не впливав на рівні тригліцеридів. Різниця у відповіді від когорти самців може бути пов'язана з експериментальною та/або індивідуальною мінливістю тварин, оскільки значення тригліцеридів були в межах контрольного інтервалу для яванських маках. Слід зазначити, що інклісіран не викликав зниження рівнів тригліцеридів у сироватці крові у мавп під час 4-тижневих ([8302575]), 15-тижневих ([8297016]) або 40-тижневих ([5001352]) основних досліджень токсичності. Більшість даних вказує на те, що інклісіран окремо не знижує рівні тригліцеридів у сироватці крові мавп.</p>

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Фармакокінетика інклісірану досліджувалась на видах гризунів і негризунів, а також <i>in vitro</i> з використанням тканин людини.</p> <p>Використовували різноманітні біоаналітичні методи для дослідження фармакокінетики інклісірану та його коротколанцюгових олігонуклеотидних метаболітів. Валідація біоаналітичних методів включала лінійність, чутливість, точність, прецизійність, розведення, селективність, відновлення, ефект матриці та перенесення. У всіх випадках валідація не включала повторний аналіз зразків (ПАЗ), але такий аналіз проводився в дослідженні [8302576] «ALN-PCSSC: 4-тижневе дослідження токсичності повторних доз та токсикокінетики у щурів із 8-тижневим періодом відновлення» та дослідженні [8302575] «ALN-PCSSC: 4-тижневе дослідження токсичності повторних доз та токсикокінетики у яванських макак з 8-тижневою фазою відновлення», яке вважається прийнятним. Для аналізу LC-TOF-MS була створена стандартна крива на основі дуплексу з двома окремими калібрувальними кривими: по одній для антисмислового (АС) та смислового ланцюга. Антисмисловий ланцюг зазвичай був присутній у нижчих концентраціях, ніж смисловий, що вважається пов'язаним з тим, що смисловий ланцюг є більш стабільним через групу GalNAc на 3'-кінці, яка має стеричний ефект, який, на відміну від антисмислового ланцюга, захищає 3'-кінець від метаболізму екзонуклеази.</p>
2) всмоктування	<p>Системну біодоступність інклісірану після підшкірного введення 5 мг/кг маси тіла визначали у щурів зі значеннями від 35,1 % (порівняно з внутрішньовенною болюсною ін'єкцією) до 48,9 % (порівняно з внутрішньовенною інфузією). У мавп продемонстрована системна біодоступність після підшкірного введення становила від 24,7% до 33,8% (залежно від концентрації препарату для підшкірного введення). Довгий період напіввиведення інклісірану в місці підшкірного введення (~526 годин у щурів), заснований на дослідженні радіоактивно міченого препарату, може пояснити очевидно низьку абсолютну біодоступність при підшкірному введенні.</p>

	<p>В обох видів було визначено T_{max} від 1 до 2 годин після підшкірного введення. Жодних гендерних відмінностей у фармакокінетичних параметрах виявлено не було. У діапазоні підшкірного введення інклісірану в дозах 1 і 5 або 6 мг/кг маси тіла C_{max} і AUC збільшувалися пропорційно дозі в обох видів. Після одноразового підшкірного введення 5 мг/кг інклісірану щурам визначені значення C_{max} становили від 592 нг/мл до 787 нг/мл. Фармакокінетичні параметри після останньої дози при повторному введенні з двотижневими або місячними інтервалами були дуже подібними до таких після одноразового введення в обох видів. $T_{1/2}$ інклісірану в плазмі після підшкірного введення коливався від 0,9 до 1,7 годин у щурів і від 1,9 до 4,3 годин у мавп.</p> <p>Ступінь зв'язування з білками плазми крові зростав у міру зниження концентрації інклісірану, причому найвищий ступінь зв'язування спостерігався при найнижчій концентрації, випробуваній для всіх видів, включаючи плазму крові миші, щура, мавпи та людини. При 0,5 мкг/мл (C_{max} для людини = 0,507 мкг/мл), що є найнижчою випробуваною концентрацією інклісірану, зв'язування з білками плазми було подібним у різних видів і коливалося від 87,4 % щодо плазми людини до 93,1 % щодо плазми щура.</p>
3) розподіл	<p>Розподіл у тканинах після підшкірного введення вивчали у щурів та яванських макак у вибраних органах із застосуванням неміченого інклісірану (1, 5 або 25 мг/кг маси тіла у щурів; 1, 3 або 6 мг/кг маси тіла у мавп) та в багатьох органах із використанням ^{14}C-міченого інклісірану (65 мг/кг маси тіла у щурів; 20 мг/кг маси тіла у мавп). Загалом C_{max} та AUC у печінці та нирках є значно вищими, ніж у плазмі.</p> <p>Дослідження з використанням неміченого інклісірану на щурах показало, що інклісіран піддавався вимірюванню в печінці та нирках щонайменше через 336 годин (= 14 днів) і 1344 години (= 56 днів) після введення одноразової дози відповідно. Значення C_{max} і AUC_{0-t} у печінці зазвичай збільшувалися пропорційно дозі в межах оцінюваного діапазону. Середній встановлений період напіввиведення в печінці коливався від 53,1 до 191 години для різних підшкірних доз. Середні концентрації в нирках були приблизно в 2-5 разів</p>

нижчими, ніж у печінці при всіх дозах. Експозиція St_{ax} і AUC_{0-t} у нирках збільшувалася пропорційно дозі від 1 мг/кг маси тіла до 5 мг/кг маси тіла та більше, ніж пропорційно дозі від 5 мг/кг маси тіла до 25 мг/кг маси тіла. Середній встановлений період напіввиведення в нирках коливався від 244 годин до 355 годин для різних підшкірних доз. Розподіл інклісірану в тканинах після одноразового підшкірного введення дози 5 мг/кг маси тіла вказує на те, що інклісіран переважно локалізується в печінці, а потім у нирках. Помітно нижча експозиція інклісірану на основі AUC_{0-t} спостерігалася в наднирковій залозі (у 1076 разів нижча), тимусі (у 758 разів нижча), щитовидній залозі (у 93 рази нижча), підшлунковій залозі (36 разів нижча), тонкій кишці (у 278 разів нижча) та яечках (у 743 рази нижче) порівняно з печінкою. Інклісіран не виявлявся в мозку (нижня межа кількісного виявлення (LLOQ) = 160 нг/г).

Дослідження з використанням ^{14}C -міченого інклісірану на щурах показало найвищі значення St_{ax} і AUC у місці підшкірного введення. У відповідь на запит заявник пояснив, що найвищі концентрації радіоактивності в місці введення зумовлені введеною дозою концентрованого радіоактивного препарату і не є видоспецифічним ефектом. Тим не менш, у всіх неклінічних дослідженнях інклісіран добре переносився у місцях введення.

Значення St_{ax} і AUC у 100 разів нижчі порівняно з місцем введення були виявлені в печінці, а аналогічні або дещо нижчі значення - в нирках. У всіх інших органах значення St_{ax} були принаймні у 20 разів, а значення AUC - принаймні у 8 разів нижчі, ніж у нирках. Виведення радіоактивності з усіх тканин було відносно повільним, а значення періоду напіввиведення, якщо його можна було визначити, становили щонайменше 150 годин в усіх органах, зокрема 526 годин у місці введення, 270 годин у печінці та 360 годин у нирках. Відносно тривалі, достовірні значення періоду напіввиведення з тканин (> 500 годин) спостерігалися в головному мозку (довгастий мозок, 1105,9 години), очах (судинна оболонка, 1070,8 години), наднирковій залозі (725,2 години), селезінці (606,7 години), спинному мозку

(553,1 години) і шлунку (слизова оболонка шлунку, 531,6 години).

Під час дослідження з використанням неміченого інклісірану на мавпах, яким вводили одноразову внутрішньовенну дозу 6 мг/кг або одноразові підшкірні дози 1, 3 і 6 мг/кг, або навантажувальну підшкірну дозу 6 мг/кг з подальшим 3-разовим введенням 3,0 мг/кг один раз на місяць (QM) або 6-разовим введенням 3,0 мг/кг кожні два тижні (Q2W), інклісіран не виявлявся в тканинах нирок і серця при будь-якому режимі дозування. Інклісіран виявлявся в печінці при усіх режимах дозування, але лише через 8 годин після введення. Через 8 годин після підшкірного введення дози 6 мг/кг концентрації в печінці були приблизно в 16 разів вищими, ніж після внутрішньовенного введення 6 мг/кг. Слід зазначити, що інклісіран виявлявся у зразках печінки, нирок і серця, зібраних від яванських макак під час основних токсикологічних досліджень із застосуванням вищих доз. Що стосується дослідження концентрації інклісірану в печінковій тканині, тваринам, вочевидь, багаторазово проводили біопсію печінки. Причиною багаторазового відбору зразків у однієї тварини було заощадження кількості мавп, використаних у цьому експерименті, проведеному на досить ранньому етапі розробки препарату.

Дослідження з використанням 20 мг/кг маси тіла ¹⁴C-міченого інклісірану на мавпах у місці введення не проводилося, але якісна авторадіографія всього тіла, виконана на мавпах, показала високий рівень радіоактивності в місці введення. Печінка та нирки були органами з найвищими значеннями St_{ax} та AUC, причому значення St_{ax} були подібними, а значення AUC у печінці були у 20–30 разів вищими, ніж у нирках. Органом із третьою найвищою експозицією були лімфатичні вузли (приблизно в 5 разів нижча St_{ax} , ніж у печінці). Щодо печінки, розрахований період напіввиведення становив приблизно 2000 годин, щодо нирок – приблизно 10 000 годин. Щодо серцевої крові, було розраховано тривалий період напіввиведення 672 години. Великі значення розрахованого періоду напіввиведення пояснюються високою чутливістю LSC. Значне зниження радіоактивності спостерігалось приблизно через 24 години, а низькі

	<p>рівні радіоактивності в серцевій крові виявлялись до 1008 годин. Якщо розрахунок періоду напіввиведення із серцевої крові ґрунтується лише на точках часу між 4 та 24 годинами, то період напіввиведення становить приблизно 3,6 години, що більше відповідає значенням, отриманим з використанням неміченого інклісірану. Заявник обговорив можливі ефекти високої та тривалої концентрації інклісірану, визначеної в печінці та нирках мавп. Спостерігалось невелике підвищення рівня ферментативних маркерів (наприклад, АЛТ), але погоджено, що ці незначні зміни не вважалися несприятливими. Також повідомлялося про незначні зміни рівнів ферментів у людей, але явної токсичності для печінки чи нирок у людей не спостерігалось.</p> <p>Інклісіран був стабільним при інкубуванні в об'єднаній сироватці, отриманій від миші, щура, мавпи та людини. Після 24-годинного інкубування інклісірану в сироватці крові миші, щура, мавпи та людини при температурі 37°C залишковий відсоток антисмислового ланцюга становив приблизно 85%, 82%, 72% і 80% відповідно; залишковий відсоток смислового ланцюга становив приблизно 95%, 91%, 91% і 87% відповідно.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм інклісірану у щурів і мавп вивчали з використанням неміченого та ¹⁴C-міченого інклісірану. Вбачається, що інклісіран метаболізується лише обмеженою мірою. В обох видів метаболіти антисмислового ланцюга утворюються в основному в результаті послідовної активності екзонуклеази на 5'- і 3'-кінцях.</p> <p>При використанні неміченого інклісірану після підшкірного введення вихідну речовину та/або метаболіти виявляли в плазмі щурів і мавп через 0,5, 2, 8 і 24 години (лише для мавп). Щодо смислового ланцюга, лише материнський ланцюг або материнський ланцюг із втратою від одного до трьох цукрів виявляли в обох видів у зазначені моменти часу. Що стосується антисмислового ланцюга, в обох видів було виявлено лише материнський ланцюг або материнський ланцюг із, ймовірно, 5'-кінцевою делецією одного нуклеотиду, за винятком незначної кількості (8%) 3-кінцевого скорочення на 7 нуклеотидів у точці часу 2 години у мавпи. Щодо утворення метаболітів у печінці щурів</p>

і мавп, стосовно обох видів доступні лише дані, отримані через 8 годин після підшкірного введення. Що стосується більш пізніх часових точок, доступні дані, отримані через 72 години щодо мавп та 96 годин щодо щурів. Що стосується смислового ланцюга в досліджувані моменти часу, скорочення, націлені лише на фрагменти цукрів, є, безумовно, найбільш помітною ланкою метаболітів, що дає від 82 до 100% від загальної кількості виявлених метаболітів. Що стосується антисмислового ланцюга, через 8 годин на материнський ланцюг та один нуклеотид з 3'-кінця усіченого антисмислового ланцюга припадає щонайменше 97% виявленого антисмислового матеріалу. Те саме стосується точки часу 96 годин для щурів. У печінці мавп через 72 години материнський ланцюг і один нуклеотид з усіченого антисмислового ланцюга на 3'-кінці з одного боку та 6 або 7 нуклеотидів на 5'-кінці усічені метаболіти з усіченням на 3'-кінці одного нуклеотиду або без нього з іншого боку складають приблизно половину ідентифікованого антисмислового матеріалу.

На підставі досліджень із використанням ^{14}C -міченого інклісірану AS(n-1) було визначено як єдиний метаболіт, який постійно виявляється та піддається кількісному визначенню в усіх досліджуваних матриксах (плазма, сеча, жовч [тільки щури], фекалії, печінка, нирки, місце введення [тільки щури]), хоча в помітно нижчих концентраціях, ніж материнський антисмисловий ланцюг. Оскільки 5' і 3' кінець антисмислового ланцюга мають однакові термінальні основи, розрізнити обидва кінці неможливо. У щурів і мавп, виходячи з їхніх відповідних концентрацій Smax, AS(n-1) був у 27,5 разів і 24 рази меншим у плазмі відповідно, в 35,1 разів і 9,5 разів нижчим у печінці відповідно, і 62,4 разів і 13,7 разів меншим у нирках, відповідно, ніж материнський антисмисловий ланцюг. Метаболіти AS(n-2) були виявлені лише в сечі щурів та сечі та печінці мавп на рівнях лише трохи вище меж кількісного визначення. Інші метаболіти антисмислового ланцюга не були присутні у великих кількостях і охоплювали незначну частину всього профілю.

S-ланцюг інклісірану також не метаболізується значною мірою. Основні метаболіти S-ланцюга в

	<p>обох видах були результатом послідовної втрати трьох груп GalNAc на 3'-кінці з наступною втратою трьох пов'язаних лінкерних груп. Були виявлені додаткові незначні метаболіти, утворені в результаті послідовної втрати нуклеотидних груп з 3'-кінця. Також наявні свідчення незначного метаболізму з 5'-кінця.</p>
5) виведення	<p>Ниркова екскреція є основним шляхом виведення: приблизно 29% і 32% введеної дози інклісірану виявляється в сечі щурів і мавп, відповідно, протягом 7-денного періоду, причому більша частина виводиться протягом перших 24 годин. Протягом 7-денного періоду у щурів 23% загальної дози виводилось з калом, тоді як у мавп із калом виводилось лише 1,6%. Залишковий рівень радіоактивності в трупах щурів визначався через 96 годин і становив приблизно 39%. Це добре корелює з тривалим часом утримання інклісірану в тканинах.</p> <p>Екскреція інклісірану в материнське молоко спостерігалася в поколінні F0 щурів. Висока варіабельність між тваринами спостерігалася в даних про проникнення в молоко: загалом середні концентрації в плазмі крові матері збільшувалися при збільшенні рівнів дози від 50 до 150 мг/кг/д; середні концентрації в молоці збільшувалися при збільшенні рівня дози від 50 до 100 мг/кг/д, а середні концентрації від 100 до 150 мг/кг/д були загалом порівнянними. Концентрація інклісірану в молоці була загалом нижчою порівняно з плазмою крові матері при дозах 100 та 150 мг/кг/д. При дозі 50 мг/кг/д не можна було зробити висновку щодо співвідношення в материнському молоці та плазмі внаслідок варіабельності даних між тваринами.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Інклісіран не виявляє прямого або залежного від часу інгібуючого потенціалу щодо 7 ізоформ цитохрому P450 людини (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4/5). Крім того, інклісіран не індукує CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4 людини. На додаток, Інклісіран не діє як субстрат або інгібітор транспортних білків людини, включаючи MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OCT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2k і BSEP.</p>

4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження токсичності проводили на мишах, щурах, кроликах і мавпах. Вибір видів вважається відповідним.</p> <p>Дослідження токсичності одноразової дози не проводились. Цей підхід узгоджується з сучасною точкою зору про те, що достатню інформацію можна отримати з інших джерел, ніж спеціальні дослідження токсичності однієї дози (ЕМА/СНМР/SWP/81714/2010).</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Дослідження токсичності повторних доз проводили на мишах, щурах і яванських макаках. Було проведено три дослідження, що не відповідали вимогам Належної лабораторної практики (GLP); по одному на самцях і самках мишей CD, самцях і самках щурів SD і самцях яванських макак. Інклісіран вводили підшкірно один раз на тиждень протягом 4 тижнів (загалом 5 доз) у дозах 0, 30, 100 та 300 мг/кг. Дослідження супроводжувалися оцінкою токсикокінетики.</p> <p>Явної токсичності під час цих досліджень не спостерігалось. Основні прояви обмежувались порушеннями ліпідного профілю (зниження ЛПНГ і холестерину, меншою мірою ЛПВГ), які, швидше за все, можна віднести до фармакодинамічної активності інклісірану та деяких незначних впливів на печінку (щури: відкладення нейтральних ліпідів; вакуолізація в групі найвищої дози), нирки (мавпи: базофільні гранули, щури: базофільний пігмент, каналіці; хронічна прогресуюча нефропатія, вогнищева мінералізація) і серце (мінімальний інфільтрат мононуклеарних клітин).</p> <p>Дослідження, що відповідали вимогам GLP, проводили на щурах і яванських макаках. Дослідження супроводжувалися оцінкою токсикокінетики.</p> <p>Три дослідження з фазами дозування 4, 15 і 29 тижнів було проведено на щурах. Інклісіран, розчинений у фізіологічному розчині, вводили підшкірно в дозі 1,25 мл/кг за змінною схемою дозування в різні попередньо визначені місця введення. Під час 4-тижневого дослідження самці та самки тварин отримували інклісіран 0, 10, 50, 250 мг/кг кожні два тижні (=3 дози) або 10 мг/кг один раз на тиждень (=5 доз). Період відновлення складав 8 тижнів. Під час 4-тижневого дослідження</p>

на щурах (8302576) було виявлено кілька неточностей, а саме з точки зору ідентифікації тварин, розподілу груп і незапланованого сумісного проживання. Однак програма включає дослідження токсичності на щурах більшої тривалості. Таким чином, загальний вплив на реєстраційне досьє вважається достатньо низьким.

Під час 15-тижневого дослідження самці та самки отримували 0, 10, 50, 250 мг/кг один раз на місяць (=4 дози) або 25 мг/кг (=8 доз) кожні два тижні. Період відновлення складав 8 тижнів.

Під час 29-тижневого дослідження самці та самки щурів отримували 10, 50, 250 мг/кг один раз на місяць (=8 доз). Період відновлення складав 13 тижнів.

На яванських макаках було проведено три дослідження з фазами дозування 4, 15 і 40 тижнів. Інклісіран, розчинений у фізіологічному розчині, вводили підшкірно в дозі 1,25 мл/кг (4 і 15 тижнів) або 1,5 мл/кг (40 тижнів) за змінною схемою дозування в різні попередньо визначені місця введення. Під час 4-тижневого дослідження самці та самки отримували 0, 10, 50, 250 мг/кг кожні два тижні (=3 дози) або 30 мг/кг один раз на тиждень (=5 доз). Період відновлення складав 8 тижнів.

Під час 15-тижневого дослідження самці та самки отримували 0, 10, 50, 250 мг/кг один раз на місяць (= 4 дози) або 125 мг/кг кожні два тижні (= 8 доз). Період відновлення складав 15 тижнів.

Під час 40-тижневого дослідження самці та самки отримували 0, 30, 100, 300 мг/кг один раз на місяць (=11 доз). Період відновлення складав 13 тижнів.

Усіх тварин оцінювали в ході та наприкінці відповідного дослідження на предмет звичайних токсикологічних кінцевих точок. Дослідження на мавпах були розширені за рахунок оцінок PCSK, аналізу антитіл до препарату (АП), біомаркерів (тропонін I, DNEA, DHT) і Т-клітиннозалежної відповіді антитіл (TDAR/IgM та IgG).

Під час 4, 15 і 29-тижневих токсикологічних дослідженнях на щурах мінімальна або виражена вакуолізація відзначалась в гепатоцитах самців та/або самок у більшості груп. Вакуолізація характеризувалася мікровезикулярним (численні маленькі вакуолі без ядерного зміщення) та/або макровезикулярним (одна велика вакуоля, що

зміщує ядро) типом. Після періодів відновлення в усіх трьох дослідженнях вакуолізація гепатоцитів печінки все ще була присутня, але її ступінь була значно зменшеною, що вказує на зменшення ступеню та часткове відновлення. Після фази відновлення мінімальні або незначні випадково розподілені вогнища дещо гіпертрофованої цитоплазми гепатоцитів і центральних гіперхроматичних ядер базофільного типу були виявлені в однієї самки в групі 50 мг/кг та трьох самок в групі 250 мг/кг. Під час основної фази цього дослідження ця знахідка не спостерігалась. Висновок заявника про те, що виявлення печінкових вогнищ клітинної альтерації має невизначене значення, а неклінічні дані не вказують на потенційний ризик неоплазії для людини, узгоджено.

Під час 4-тижневого дослідження на щурах базофільні гранули, які вважалися мінімальними або незначними, були виявлені в цитоплазмі клітин ниркових каналців тварин у групах 50 і 250 мг/кг; під час 15-тижневого дослідження мінімальні або помірні базофільні гранули спостерігалися в каналцевому епітелії нирок у тварин в групах 25, 50 та 250 мг/кг, а під час 29-тижневого дослідження ці знахідки були присутні в групах 50 та 250 мг/кг. Загалом базофільний матеріал утворював круглі вакуолізовані структури різного розміру в цитоплазмі. Після періодів відновлення в усіх трьох дослідженнях базофільні гранули були охарактеризовані як мінімальні та обмежені групами 250 мг/кг. Під час 4, 15 і 40-тижневих досліджень на мавпах жодних мікроскопічних знахідок у нирках виявлено не було.

4, 15 і 40-тижневі токсикологічні дослідження на мавпах не продемонстрували вакуолізації в гепатоцитах. Однак під час 15-тижневих і 40-тижневих досліджень були виявлені базофільні гранули в цитоплазмі гепатоцитів кількох тварин у всіх групах. У 15-тижневому дослідженні ступінь коливався від мінімального до незначного, а в 40-тижневому дослідженні - від мінімального до легкого. Після періодів відновлення фарбування базофілів не спостерігалось в групі низької дози (50 мг/кг), що свідчить про відновлення, але все ще було присутнє в групах середньої (125 мг/кг) і

	<p>високої (250 мг/кг) дози під час 15-тижневого дослідження та присутне у всіх групах (30, 100 та 300 мг/кг) під час 40-тижневого дослідження, але зі зниженням частоти та ступеню, що вказує на часткове відновлення.</p> <p>Заявник зазначає, що наявність вакуолізацій, особливо в печінці, і базофільних гранул у нирках не були пов'язані з додатковими дегенеративними мікроскопічними знахідками або послідовними кореляційними змінами в клінічних патологічних параметрах, включаючи ферменти функції печінки та параметри аналізу сечі.</p> <p>Крім того, були ознаки того, що ці знахідки були оборотними, тобто вакуолізація та базофільні гранули не є несприятливими токсикологічними результатами. Вміст цих вакуолей/базофільних гранул далі не досліджували, але вважається, що цим матеріалом є інклісіран, що накопичується в клітинах. Це пояснення вважається прийнятним.</p> <p>Подібною знахідкою під час 4, 15 та 40-тижневих досліджень на мавпах було мінімальне або помірне накопичення вакуолізованих макрофагів у синусоїдах лімфатичних вузлів (нижньощелепних, мезентеріальних, пахвових або пахових) у всіх групах доз інклісірану. Макрофаги характеризувались накопиченням пінистих цитоплазматичних вакуолей зі слабким фарбуванням базофілів, що часто розтягували цитоплазму. Знахідка найчастіше виявлялася в брижових і пахвових лімфатичних вузлах. Залежності ступеню від дози виявлено не було. Після періодів відновлення вакуолізовані макрофаги все ще були присутні, але з меншою частотою та ступенем, що вказувало на часткове відновлення; однак після періоду відновлення під час 15-тижневого дослідження це не спостерігалось у групі, яка отримувала дозу 10 мг/кг, що свідчить про повне відновлення при цій дозі. Враховуючи достатньо високий розподіл інклісірану в тканинах лімфатичних вузлів, базофільним матеріалом, швидше за все, є накопичений інклісіран.</p> <p>Основними знахідками з точки зору клінічної патології в усіх дослідженнях і групах доз були зміни в ліпідних профілях, які очікувалися на основі фармакологічної активності інклісірану. Зниження рівнів ЛПНГ було послідовним у всіх групах доз під</p>
--	---

час 4, 15 і 29-тижневих токсикологічних досліджень на щурах і 4, 15 і 40-тижневих досліджень на мавпах. Крім того, зниження рівнів ЛПВГ відзначалось під час 4 і 15-тижневих досліджень на щурах, але не на мавпах. Ліпідні профілі поверталися до контрольних значень протягом періодів відновлення. Крім того, спостерігалось мінімальне збільшення рівнів ЛФ у групах, які отримували високу дозу, у щурів під час 4 і 29-тижневих досліджень і мавп під час 4 і 40-тижневих досліджень, які поверталися до контрольних значень під час періодів відновлення. Не обговорювались ці дані детально та є посилання публікацію Blom et al., 1998, за якою збільшення рівня лужної фосфатази (ЛФ) в плазмі можна пояснити захопленням галактозного рецептора інклісіраном і, таким чином, зниженим кліренсом плазматичної ЛФ. Це пояснення вважається прийнятним.

Нейрологічні оцінки були включені в основні токсикологічні дослідження повторних доз, проведені на яванських макаках. Вони включали оцінку загальної поведінки та усвідомлення, ходи, постуральних реакцій та спинномозкових і черепних нервів. Жодних даних, які б вказували на пов'язані з інклісіраном зміни в активності ЦНС до найвищих протестованих доз, отримано не було. Крім того, дослідження розподілу в тканинах, проведені з використанням ¹⁴C-міченого інклісірану, показали, що кількість інклісірану в мозку є відносно низькою порівняно з печінкою.

Прозапальні властивості вивчали під час дослідження, яке не відповідало вимогам GLP на мавпах і мишах. Жодних змін рівнів С-реактивного білка, комплементу та прозапальних цитокінів у мавп не було. У мишей інклісіран істотно не змінював рівні кількох різних цитокінів, включаючи G-CSF, IL-6, IP-10, KC, MCP-1 і TNF- α .

Імунотоксичність вивчали на яванських макаках під час 85-денного дослідження токсичності. У цьому дослідженні інклісіран не впливав на вироблення TDAR після імунізації KLH під час введення дози або періодів відновлення. Титри антитіл IgM та IgG до KLH для первинної та вторинної відповіді у тварин, які отримували інклісіран, у всіх групах були подібними до контролю. Крім того, у цьому ж

	<p>дослідженні імунофенотипування методом проточної цитометрії показало, що інклісіран не впливає на загальну кількість Т-лімфоцитів (CD45+/CD3+), Т-хелперних (Th) лімфоцитів (CD45+/CD3+/CD4+), Т-цитотоксичних (Tc) лімфоцитів (CD45+/CD3+/CD8+), В-лімфоцитів (CD45+/CD3-/CD20+) і природних клітин-кілерів (NK) (CD45+/CD3-/CD16+).</p> <p>Токсикологічне дослідження, що відповідало вимогам GLP, було проведене для оцінки потенційної токсичності комбінованого введення інклісірану та аторвастатину яванським макакам протягом 85 днів. При одночасному застосуванні інклісірану та аторвастатину жодних нових або посиленних токсичних ефектів порівняно з окремим досліджуваним препаратом не спостерігалось. Усі спостереження, пов'язані з інклісіраном, у присутності або за відсутності аторвастатину були подібні до тих, що спостерігалися під час досліджень токсичності повторних доз. Рівень відсутності явних небажаних явищ (NOAEL) становив 300 мг/кг для інклісірану при застосуванні окремо та в комбінації з аторвастатином у дозі 25 мг/кг/д. Відповідно до Короткої характеристики лікарського засобу, інклісіран також показаний у комбінації з іншими гіполіпідемічними засобами пацієнтам із непереносимістю або протипоказаннями до статинів. Відповідні комбінації не випробовувались на тваринах. Однак клінічно значущих взаємодій не очікується, оскільки взаємодії із системою CYP 450 або звичайними транспортерами ліків не були очевидними, а механізм дії відрізнявся від інших гіполіпідемічних речовин, таких як рекомбінантні моноклональні антитіла IgG до PCSK9 людини (алірокумаб і еволокумаб), орезетиміб.</p> <p>Хоча інклісіран піддавався кількісному визначенню при низьких рівнях у зразках серцевої тканини, він не асоціювався з RISC, що вказує на низьку ймовірність впливу інклісірану на експресію генів у тканинах, які не експресують PCSK9.</p> <p>Розраховані межі безпеки ґрунтуються на найвищій застосованій дозі та на NOAEL під час основних досліджень хронічної токсичності. Ці значення є 99-кратними та 101-кратними на основі C_{max} і 48,9-кратними та 99,6-кратними на основі AUC у щурів</p>
--	---

	<p>та мавп відповідно порівняно з клінічною дозою 300 мг для людини. Дані граничні значення безпеки ґрунтуються на експозиції, отриманій під час досліджень дозування один раз на місяць. Заявник зазначає, що вони охоплюють значно частіші введення, ніж рекомендований режим дозування 300 мг спочатку, знову через 3 місяці, а потім кожні 6 місяців. Однак режим дозування обумовлює стійке зниження ліпідного профілю, що відповідає постійному застосуванню, як показано у людей. Враховуючи цей аспект, дані підтверджують проведення 11 ін'єкцій, що дорівнює більше ніж 4 рокам клінічного використання.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>Стандартний набір випробувань генотоксичності <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> був проведений з використанням інклісірану. Інклісіран дав негативний результат у тестах Еймса <i>in vitro</i>, аналізі хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові людини та мікроядерному тесті <i>in vivo</i>, проведеному на щурах. Таким чином, інклісіран не вважається генотоксичним <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>.</p>
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Стандартний набір випробувань генотоксичності <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> був проведений з використанням інклісірану. Інклісіран дав негативний результат у тестах Еймса <i>in vitro</i>, аналізі хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові людини та мікроядерному тесті <i>in vivo</i>, проведеному на щурах. Таким чином, інклісіран не вважається генотоксичним <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>.</p>
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	<p>Довго- та короткострокові дослідження канцерогенності інклісірану проводили на щурах протягом 104 тижнів і на мишах Tg-RasH2 протягом 26 тижнів. Під час дослідження на щурах інклісіран вводили підшкірно один раз на місяць у дозі до 250 мг/кг. Під час дослідження на трансгенних мишах інклісіран вводили підшкірно один раз на місяць у дозі до 1500 мг/кг. Під час 2-річного дослідження канцерогенності на щурах спостерігалось значне збільшення частоти доброякісної фіброаденоми молочної залози у самок щурів у групах 95 і 250 мг/кг. Крім того, спостерігалась статистично значуща тенденція щодо комбінацій пухлин молочної залози у самок, включаючи фіброаденому молочної залози, у групі 250 мг/кг. Оскільки частота утворення пухлин була</p>

	<p>невеликою та відповідала опублікованому історичному контролю розплідника, з якого були отримані щури, це не викликає занепокоєння. Крім того, збільшення частоти пухлин у групі 40 мг/кг (NOEL) не спостерігалось. Експозиція на 197-й день у самок становила 25100 год*нг/мл (AUClast). Це відповідає 3-кратній межі безпеки порівняно з одноразовою дозою для людини 300 мг (AUC: 8590 год*нг/мл, об'єднаний фармакокінетичний аналіз сукупних даних здорових добровольців під час клінічних досліджень ORION-6 та ORION-7). Слід зазначити, що пацієнтам інклісіран вводять на вихідному рівні, знову через 3 місяці, а потім кожні 6 місяців. Таким чином, частота дозування та довгострокова експозиція інклісірану у людей набагато нижчі, ніж під час дослідження канцерогенності на щурах. Крім того, інклісіран дав негативний результат під час 26-тижневого дослідження канцерогенності на трансгенних мишах Tg-RasH2 у дозах до 1500 мг/кг, що в > 100 разів перевищує очікувану експозицію у людини.</p> <p>Загалом, виходячи з результатів досліджень канцерогенності на 2-річних щурах і 6-місячних трансгенних мишах, інклісіран не вважається канцерогенним для мишей і щурів. Канцерогенний потенціал у людини не передбачається.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Довго- та короткострокові дослідження канцерогенності інклісірану проводили на щурах протягом 104 тижнів і на мишах Tg-RasH2 протягом 26 тижнів. Під час дослідження на щурах інклісіран вводили підшкірно один раз на місяць у дозі до 250 мг/кг. Під час дослідження на трансгенних мишах інклісіран вводили підшкірно один раз на місяць у дозі до 1500 мг/кг. Під час 2-річного дослідження канцерогенності на щурах спостерігалось значне збільшення частоти доброякісної фіброаденоми молочної залози у самок щурів у групах 95 і 250 мг/кг. Крім того, спостерігалася статистично значуща тенденція щодо комбінацій пухлин молочної залози у самок, включаючи фіброаденому молочної залози, у групі 250 мг/кг. Оскільки частота утворення пухлин була невеликою та відповідала опублікованому історичному контролю розплідника, з якого були отримані щури, це не викликає занепокоєння. Крім</p>

	<p>того, збільшення частоти пухлин у групі 40 мг/кг (NOEL) не спостерігалось. Експозиція на 197-й день у самок становила 25100 год*нг/мл (AUClast). Це відповідає 3-кратній межі безпеки порівняно з одноразовою дозою для людини 300 мг (AUC: 8590 год*нг/мл, об'єднаний фармакокінетичний аналіз сукупних даних здорових добровольців під час клінічних досліджень ORION-6 та ORION-7). Слід зазначити, що пацієнтам інклісіран вводять на вихідному рівні, знову через 3 місяці, а потім кожні 6 місяців. Таким чином, частота дозування та довгострокова експозиція інклісірану у людей набагато нижчі, ніж під час дослідження канцерогенності на щурах. Крім того, інклісіран дав негативний результат під час 26-тижневого дослідження канцерогенності на трансгенних мишах Tg-RasH2 у дозах до 1500 мг/кг, що в > 100 разів перевищує очікувану експозицію у людини.</p> <p>Загалом, виходячи з результатів досліджень канцерогенності на 2-річних щурах і 6-місячних трансгенних мишах, інклісіран не вважається канцерогенним для мишей і щурів. Канцерогенний потенціал у людини не передбачається.</p>
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Повний набір досліджень репродуктивної токсичності та ембріофетотоксичності згідно з вимогами відповідних настанов (ICH M3(R2), ICH S5) був проведений із використанням інклісірану на щурах і кроликах. Вибір видів для досліджень репродуктивної токсичності вважається відповідним.</p> <p>Окремі дослідження фертильності самців та самок проводили на щурах, яким інклісіран вводили підшкірно. Введення інклісірану один раз кожні два тижні протягом 4 тижнів самцям щурів у дозах до 250 мг/кг не було пов'язане з токсичністю по батьківській лінії або впливом на сперматогенез, фертильність чи ранній ембріональний розвиток.</p> <p>Інклісіран вводили самкам щурів один раз на чотири дні в дозах до 250 мг/кг, починаючи з 14 днів до сумісного проживання та під час спарювання, а потім один раз на добу у дозах до 150 мг/кг під час</p>

	<p>вагітності до її 7 дня. Застосування інклісірану не призводило до токсичності для матері або впливу на фертильність самок чи ранній ембріональний розвиток, включаючи параметри яєчників і матки, цикл еструсу та продуктивність матері. Таким чином, NOAEL для фертильності у самців та самок було встановлено у кожному дослідженні при найвищому рівні дози з 41- або 19-кратними межами експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Дослідження ембріофетального розвитку при щоденному підшкірному введенні інклісірану проводили на щурах і кроликах. Жодних ознак ембріофетальної токсичності, летальності або тератогенності не спостерігалось до найвищої дози, яку вводили щурам (150 мг/кг) з 15-кратною межею експозиції, а також у кроликів (150 мг/кг) з 37-кратною межею експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Співвідношення у плазмі матері та плоду у щурів було принаймні більше ніж 60-кратним залежно від дози. Інклісіран не виявляли в об'єднаних зразках печінки плода щурів. Антитіла не виявлялись у зразках материнської плазми кроликів.</p> <p>Токсикокінетичні дані показали відсутність накопичення інклісірану після повторного введення вагітним щурам і кроликам. Загалом, пропорційне дозі збільшення експозиції при збільшенні дози спостерігалось для обох видів, але при нижчих рівнях дози у щурів, у яких збільшення було більше ніж пропорційним дозі. Жодних статевих відмінностей у токсикокінетичних параметрах не спостерігалось вагітними самками та самцями щурів.</p> <p>Підшкірне ведення інклісірану починаючи з 6 дня вагітності і до 20 дня лактації добре переносилося самками щурів F0 без ознак токсичності для матері або впливу на продуктивність матері в дозі до 150 мг/кг/д. Жодного впливу на розвиток покоління F1 не спостерігалось, включаючи виживання, ріст, фізичний і рефлексологічний розвиток, поведінку та репродуктивну функцію. Відповідно, NOAEL для материнської токсичності, продуктивності матері та розвитку покоління F1 становив 150 мг/кг/д. Інклісіран виділявся в молоко щурів у період лактації з співвідношенням в молоці до плазми від</p>
--	---

	0,4 до 1,8 разів. Рівні у плазмі дитинчат покоління F1 були нижчими за LLOQ.
ембріотоксичність	<p>Повний набір досліджень репродуктивної токсичності та ембріофетотоксичності згідно з вимогами відповідних настанов (ICH M3(R2), ICH S5) був проведений із використанням інклісірану на щурах і кроликах. Вибір видів для досліджень репродуктивної токсичності вважається відповідним.</p> <p>Окремі дослідження фертильності самців та самок проводили на щурах, яким інклісіран вводили підшкірно. Введення інклісірану один раз кожні два тижні протягом 4 тижнів самцям щурів у дозах до 250 мг/кг не було пов'язане з токсичністю по батьківській лінії або впливом на сперматогенез, фертильність чи ранній ембріональний розвиток.</p> <p>Інклісіран вводили самкам щурів один раз на чотири дні в дозах до 250 мг/кг, починаючи з 14 днів до сумісного проживання та під час спарювання, а потім один раз на добу у дозах до 150 мг/кг під час вагітності до її 7 дня. Застосування інклісірану не призводило до токсичності для матері або впливу на фертильність самок чи ранній ембріональний розвиток, включаючи параметри яєчників і матки, цикл еструсу та продуктивність матері. Таким чином, NOAEL для фертильності у самців та самок було встановлено у кожному дослідженні при найвищому рівні дози з 41- або 19-кратними межами експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Дослідження ембріофетального розвитку при щоденному підшкірному введенні інклісірану проводили на щурах і кроликах. Жодних ознак ембріофетальної токсичності, летальності або тератогенності не спостерігалось до найвищої дози, яку вводили щурам (150 мг/кг) з 15-кратною межею експозиції, а також у кроликів (150 мг/кг) з 37-кратною межею експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Співвідношення у плазмі матері та плоду у щурів було принаймні більше ніж 60-кратним залежно від дози. Інклісіран не виявляли в об'єднаних зразках печінки плода щурів. Антитіла не виявлялись у зразках материнської плазми кроликів.</p> <p>Токсикокінетичні дані показали відсутність накопичення інклісірану після повторного введення</p>

	<p>вагітним щурам і кроликам. Загалом, пропорційне дозі збільшення експозиції при збільшенні дози спостерігалось для обох видів, але при нижчих рівнях дози у щурів, у яких збільшення було більше ніж пропорційним дозі. Жодних статевих відмінностей у токсикокінетичних параметрах не спостерігалось вагітними самками та самцями щурів.</p> <p>Підшкірне ведення інклісірану починаючи з 6 дня вагітності і до 20 дня лактації добре переносилося самками щурів F0 без ознак токсичності для матері або впливу на продуктивність матері в дозі до 150 мг/кг/д. Жодного впливу на розвиток покоління F1 не спостерігалось, включаючи виживання, ріст, фізичний і рефлексологічний розвиток, поведінку та репродуктивну функцію. Відповідно, NOAEL для материнської токсичності, продуктивності матері та розвитку покоління F1 становив 150 мг/кг/д. Інклісіран виділявся в молоко щурів у період лактації з співвідношенням в молоці до плазми від 0,4 до 1,8 разів. Рівні у плазмі дитинчат покоління F1 були нижчими за LLOQ.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Повний набір досліджень репродуктивної токсичності та ембріофетотоксичності згідно з вимогами відповідних настанов (ICH M3(R2), ICH S5) був проведений із використанням інклісірану на щурах і кроликах. Вибір видів для досліджень репродуктивної токсичності вважається відповідним.</p> <p>Окремі дослідження фертильності самців та самок проводили на щурах, яким інклісіран вводили підшкірно. Введення інклісірану один раз кожні два тижні протягом 4 тижнів самцям щурів у дозах до 250 мг/кг не було пов'язане з токсичністю по батьківській лінії або впливом на сперматогенез, фертильність чи ранній ембріональний розвиток.</p> <p>Інклісіран вводили самкам щурів один раз на чотири дні в дозах до 250 мг/кг, починаючи з 14 днів до сумісного проживання та під час спарювання, а потім один раз на добу у дозах до 150 мг/кг під час вагітності до її 7 дня. Застосування інклісірану не призводило до токсичності для матері або впливу на фертильність самок чи ранній ембріональний розвиток, включаючи параметри яєчників і матки, цикл еструсу та продуктивність матері. Таким чином, NOAEL для фертильності у самців та самок</p>

	<p>було встановлено у кожному дослідженні при найвищому рівні дози з 41- або 19-кратними межами експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Дослідження ембріофетального розвитку при щоденному підшкірному введенні інклісірану проводили на щурах і кроликах. Жодних ознак ембріофетальної токсичності, летальності або тератогенності не спостерігалось до найвищої дози, яку вводили щурам (150 мг/кг) з 15-кратною межею експозиції, а також у кроликів (150 мг/кг) з 37-кратною межею експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Співвідношення у плазмі матері та плоду у щурів було принаймні більше ніж 60-кратним залежно від дози. Інклісіран не виявляли в об'єднаних зразках печінки плода щурів. Антитіла не виявлялись у зразках материнської плазми кроликів.</p> <p>Токсикокінетичні дані показали відсутність накопичення інклісірану після повторного введення вагітним щурам і кроликам. Загалом, пропорційне дозі збільшення експозиції при збільшенні дози спостерігалось для обох видів, але при нижчих рівнях дози у щурів, у яких збільшення було більше ніж пропорційним дозі. Жодних статевих відмінностей у токсикокінетичних параметрах не спостерігалось вагітними самками та самцями щурів.</p> <p>Підшкірне ведення інклісірану починаючи з 6 дня вагітності і до 20 дня лактації добре переносилося самками щурів F0 без ознак токсичності для матері або впливу на продуктивність матері в дозі до 150 мг/кг/д. Жодного впливу на розвиток покоління F1 не спостерігалось, включаючи виживання, ріст, фізичний і рефлексологічний розвиток, поведінку та репродуктивну функцію. Відповідно, NOAEL для материнської токсичності, продуктивності матері та розвитку покоління F1 становив 150 мг/кг/д. Інклісіран виділявся в молоко щурів у період лактації з співвідношенням в молоці до плазми від 0,4 до 1,8 разів. Рівні у плазмі дитинчат покоління F1 були нижчими за LLOQ.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Повний набір досліджень репродуктивної токсичності та ембріофетотоксичності згідно з вимогами відповідних настанов (ICH M3(R2), ICH S5) був проведений із використанням</p>

	<p>інклісірану на щурах і кроликах. Вибір видів для досліджень репродуктивної токсичності вважається відповідним.</p> <p>Окремі дослідження фертильності самців та самок проводили на щурах, яким інклісіран вводили підшкірно. Введення інклісірану один раз кожні два тижні протягом 4 тижнів самцям щурів у дозах до 250 мг/кг не було пов'язане з токсичністю по батьківській лінії або впливом на сперматогенез, фертильність чи ранній ембріональний розвиток.</p> <p>Інклісіран вводили самкам щурів один раз на чотири дні в дозах до 250 мг/кг, починаючи з 14 днів до сумісного проживання та під час спарювання, а потім один раз на добу у дозах до 150 мг/кг під час вагітності до її 7 дня. Застосування інклісірану не призводило до токсичності для матері або впливу на фертильність самок чи ранній ембріональний розвиток, включаючи параметри яєчників і матки, цикл еструсу та продуктивність матері. Таким чином, NOAEL для фертильності у самців та самок було встановлено у кожному дослідженні при найвищому рівні дози з 41- або 19-кратними межами експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Дослідження ембріофетального розвитку при щоденному підшкірному введенні інклісірану проводили на щурах і кроликах. Жодних ознак ембріофетальної токсичності, летальності або тератогенності не спостерігалось до найвищої дози, яку вводили щурам (150 мг/кг) з 15-кратною межею експозиції, а також у кроликів (150 мг/кг) з 37-кратною межею експозиції на основі AUC у рекомендованій терапевтичній дозі для людини.</p> <p>Співвідношення у плазмі матері та плоду у щурів було принаймні більше ніж 60-кратним залежно від дози. Інклісіран не виявляли в об'єднаних зразках печінки плода щурів. Антитіла не виявлялись у зразках материнської плазми кроликів.</p> <p>Токсикокінетичні дані показали відсутність накопичення інклісірану після повторного введення вагітним щурам і кроликам. Загалом, пропорційне дозі збільшення експозиції при збільшенні дози спостерігалось для обох видів, але при нижчих рівнях дози у щурів, у яких збільшення було більше ніж пропорційним дозі. Жодних статевих відмінностей у токсикокінетичних параметрах не</p>
--	--

	<p>спостерігалось вагітними самками та самцями щурів.</p> <p>Підшкірне ведення інклісірану починаючи з 6 дня вагітності і до 20 дня лактації добре переносилося самками щурів F0 без ознак токсичності для матері або впливу на продуктивність матері в дозі до 150 мг/кг/д. Жодного впливу на розвиток покоління F1 не спостерігалось, включаючи виживання, ріст, фізичний і рефлексологічний розвиток, поведінку та репродуктивну функцію. Відповідно, NOAEL для материнської токсичності, продуктивності матері та розвитку покоління F1 становив 150 мг/кг/д. Інклісіран виділявся в молоко щурів у період лактації з співвідношенням в молоці до плазми від 0,4 до 1,8 разів. Рівні у плазмі дитинчат покоління F1 були нижчими за LLOQ.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Спеціальні дослідження місцевої переносимості не проводились. Проте, під час всіх ключових токсикологічних досліджень на щурах і мавпах було проведено оцінку Дрейза, а також макроскопічний і мікроскопічний аналіз місць введення. Застосовувана схема дозування запобігає повторним ін'єкціям в один і той же бік. Загалом інклісіран добре переносився у місцях введення, незважаючи на досить високі залишки препарату. Відзначалися одиничні випадки локальної еритеми та набряку зі зміною кольору, ступінь тяжкості яких варіювався від дуже незначного до помірного. Ці випадки були самообмежуваними та не спостерігалися після періодів відновлення. Під час 29-тижневого дослідження у щурів спостерігалися мікроскопічні знахідки в місці введення, включаючи мінімальні або помірні периваскулярні мононуклеарні клітинні інфільтрати та/або кровотечі у самців і самок при дозі ≥ 50 мг/кг. Після періоду відновлення ці ефекти майже повністю минали. Під час досліджень на мавпах жодних мікроскопічних знахідок у місці введення не виявлялось. За умови використання різних боків для ін'єкції в клінічній практиці, явних місцевих ефектів не очікується.</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	<p>Відсутність спеціальних досліджень домішок належним чином обґрунтовано. Домішки можна вважати кваліфікованими на підставі досліджень токсичності повторних доз.</p>

антигенність (утворення антитіл)	<p>Токсикокінетичний аналіз показав, що інклісіран мав відносно короткий період напіввиведення в плазмі, що коливався від 0,76 години до 7,65 години у щурів і від 1,8 години до 16,5 години (18,6 лише у самок) у мавп. Жодних гендерних відмінностей у ТК параметрах не було. Експозиція мала тенденцію до збільшення пропорційно дозі. Накопичення інклісірану в плазмі після повторного введення дози не спостерігалось. Під час обмеженого аналізу тканин інклісіран було виявлено переважно в печінці, яка є органом-мішенню, а потім у нирках, які є основним органом виведення. Інклісіран був присутній у вищих концентраціях і демонстрував довший період напіввиведення в печінці та нирках, ніж у плазмі. Спостерігалось пов'язане з дозою збільшення експозиції на тканини, але насичення цільового органу (печінки) не спостерігалось навіть у мишей, яким інклісіран вводили у дозі до 1500 мг/кг. Під час 15-тижневих і 40-тижневих токсикологічних досліджень на мавпах у тварин спостерігалися одиничні випадки виникнення антитіл до препарату (АП) наприкінці періоду дозування. У 5 тварин у 15-тижневому дослідженні та 3 тварин в 40-тижневому дослідженні розвинулись низькі титри АП. Через технічні проблеми набір даних щодо 40-тижневого дослідження занадто обмежений, щоб зробити висновок про утворення антитіл і токсикокінетичні параметри. Однак жодних ознак нейтралізуючої дії цих АП не було, оскільки впливу на ФК (плазма або тканини) або ФД (PCSK9 і зниження ліпідів) параметри не спостерігалось.</p>
імунотоксичність	<p>Імунотоксичність вивчали на яванських макаках під час 85-денного дослідження токсичності. У цьому дослідженні інклісіран не впливав на вироблення TDAR після імунізації KLH під час введення дози або періодів відновлення. Титри антитіл IgM та IgG до KLH для первинної та вторинної відповідей у тварин, які отримували інклісіран, у всіх групах були подібними до контрольного. Крім того, у цьому ж дослідженні імунофенотипування методом проточної цитометрії показало, що інклісіран не впливає на загальну кількість Т-лімфоцитів (CD45+/CD3+), Т-хелперних (Th) лімфоцитів (CD45+/CD3+/CD4+), Т-цитотоксичних (Tc) лімфоцитів (CD45+/CD3+/CD8+), В-лімфоцитів</p>

	(CD45+/CD3-/CD20+) і природних клітин-кілерів (NK) (CD45+/CD3-/CD16+).
дослідження механізмів дії	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
лікарська залежність	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
токсичність метаболітів	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
токсичність домішок	Відсутність спеціальних досліджень домішок належним чином обґрунтовано. Домішки можна вважати кваліфікованими на підставі досліджень токсичності повторних доз.
інше	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фармакологія, фармакологія безпеки, фармакокінетика та токсикологія інклісірану оцінювались в серії неклінічних досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. Стратегія неклінічного тестування інклісірану відповідає існуючим регуляторним настановам і науковим рекомендаціям, отриманим у процесі розробки. Усі основні дослідження були проведені відповідно до вимог Належної лабораторної практики (GLP).</p> <p>Фармакодинаміка інклісірану була продемонстрована на трансгенних мишах і мавпах. Чотири види тварин, які використовувались для доклінічних досліджень, особливо загальної і репродуктивної токсичності, вважаються відповідними. Доклінічні фармакокінетичні дослідження показали, що після підшкірного введення препарат переважно поглинається печінкою, що є передбачуваним місцем дії інклісірану. У щурів були досліджені місця підшкірного введення; найвища концентрація була продемонстрована саме для цієї тканини. Це явище не є видоспецифічним.</p> <p>Дослідження токсичності не виявили явної токсичності. Інклісіран не демонстрував репродуктивної токсичності. Розраховані межі безпеки ґрунтуються на найвищій застосованій дозі та на NOAEL під час основних досліджень хронічної токсичності. Ці значення є 99-кратними та 101-кратними на основі C_{max} і 48,9-кратними та 99,6-кратними на основі AUC у щурів та мавп відповідно порівняно з клінічною дозою 300 мг для</p>

людини. Межі безпеки, отримані в дослідженнях репродуктивної токсичності, є трохи нижчими, але достатніми. Дані граничні значення безпеки ґрунтуються на експозиції, отриманій під час досліджень дозування один раз на місяць. Заявник зазначає, що вони охоплюють значно частіші введення, ніж рекомендований режим дозування 300 мг спочатку, знову через 3 місяці, а потім кожні 6 місяців.

Режим дозування, який використовується в доклінічних токсикологічних дослідженнях, обумовлює стійке зниження ліпідного профілю, що відповідає ефектам, встановленим у людей при призначеній схемі клінічного застосування. Враховуючи цей аспект, дані підтверджують проведення 11 ін'єкцій, що дорівнює більше ніж 4 рокам клінічного використання. Відповідно, високі залишкові концентрації інклісірану в місцях введення можуть бути важливими. Однак за умови використання різних боків для ін'єкції в клінічній практиці, явних місцевих ефектів не очікується.

Інклісіран не продемонстрував явної токсичності в дослідженнях токсичності повторних доз на щурах і мавпах. Інклісіран не виявляв репродуктивної токсичності. Інклісіран не був генотоксичним *in vitro* та *in vivo*, а також не виявляв канцерогенного потенціалу у щурів і мишей.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Плис І.В.

(П. І. В.)

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 1, рандомізоване, одноразове сліпе, плацебо-контрольоване дослідження одноразової зростаючої дози (ОЗД) та багаторазових доз (БД) для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки підшкірного введення ALN PCSSC у суб'єктів із підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької густини ALN-PCSSC-001 Протокол № ALN-PCSSC-001 від 10.10.2014 (останнє оновлення від 30.03.2015)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1

7. Період проведення клінічного випробування	з Грудня 2014 по Листопад 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
9. Кількість досліджуваних	76 (запланована) 70 (фактична)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та переносимість інклісірану при підшкірному введенні одноразової дози або багаторазових доз суб'єктам із підвищеним рівнем холестерину холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС-ЛПНГ).
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: одинарне (учасник) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Вік від 18 років до 60 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: так. <u>Критерії включення:</u> Адекватний розгорнутий аналіз крові, функції печінки та нирок. Суб'єкти жіночої статі не повинні мати дітородного потенціалу; наприклад постменопауза або пременопауза з хірургічною стерилізацією. Чоловіки погоджуються використовувати відповідну контрацепцію. Готовність надати письмову інформовану згоду та готовність виконувати вимоги дослідження. Некурці та люди, які не вживають нікотину, принаймні за 90 днів до скринінгу. На стабільному одночасному лікуванні статинами [тільки для призначених когорт багаторазових доз].
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна або декілька доз ALN-PCSSC (інклісіран) шляхом підшкірної ін'єкції
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Фізіологічний розчин (стерильний; 0,9 %) підшкірна ін'єкція фізіологічного розчину у об'ємі, що співпадає з об'ємом досліджуваного лікарського засобу
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика (ФК) ALN-PCSSC

	<p>(Cmax, tmax, AUC, t1/2) [Часові рамки: Частина 1 (ОЗД) фаза: перед дозуванням, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 годин; 7, 14, 21, 28, 42, 56 днів після введення дози; Частина 2 (БД) фаза: до дози, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 години; 7, 14, 21, 28, 29, 35, 42, 56, 84 дні після введення дози]</p> <p>Вплив ALN-PCSSC на рівні ХС-ЛПНГ у сироватці [Часові рамки: через останній контрольний візит або через 180 днів після останньої дози]</p> <p>Вплив ALN-PCSSC на рівні PCSK9 у плазмі [Часові рамки: через останній контрольний візит або через 180 днів після останньої дози]</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека ALN-PCSSC оцінюється за часткою суб'єктів, у яких виникли побічні явища (ПЯ), серйозні побічні явища (СПЯ) і ПЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату [Часові рамки: Частина 1 (фаза ОЗД): до 180 дня; Фаза частини 2 (БД): до дня 180 після останньої дози]</p>
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	конфіденційно
20. Результати ефективності	<p><u>Фаза одноразової зростаючої дози (ОЗД)</u> У фазі ОЗД суб'єктів із рівнем ХС-ЛПНГ $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), які не приймали статини, було включено загалом у 6 когорт. Кожна когорта складалася з 4 суб'єктів, рандомізованих 3:1 для отримання однієї дози ALN-PCSSC або плацебо відповідно. Середні (SD) початкові концентрації ХС-ЛПНГ коливалися від 3,50 (0,149) ммоль/л до 4,76 (1,210) ммоль/л у групах лікування. Залежне від дози зниження концентрації ХС-ЛПНГ спостерігалось до 300 мг інклісірану як разової дози, при якому спостерігалось плато ефекту дози, і зберігалось до 180 дня, останнього дня вимірювання, у всіх групах лікування інклісіраном, за винятком дози 25 мг. Найбільше середнє відсоткове зниження від вихідного рівня при індивідуальному найнижчому</p>

рівні спостерігалось при 800 мг інклісірану (-59,2 %) і при найнижчому рівні групи при 500 мг інклісірану (-55,1 % на 98-й день).

Середні (SD) початкові концентрації PCSK9 коливалися від 233,77 (39,167) мкг/л до 342,65 (67,893) мкг/л у групах лікування. Залежне від дози зниження концентрації PCSK9 спостерігалось до 300 мг інклісірану, при якому спостерігалось плато ефекту дози. Зменшення PCSK9 від початкового рівня зберігалось до 180-го дня, останнього дня вимірювання, у всіх групах лікування інклісіраном, за винятком доз 25 мг і 100 мг.

Найбільше середнє відсоткове зниження від вихідного рівня при індивідуальному найнижчому рівні спостерігалось при 800 мг інклісірану (-82,3 %) і при найнижчому рівні групи при 800 мг інклісірану (79,4 % на 98 день).

Фаза багаторазових доз (БД)

У фазі БД суб'єктів із ХС-ЛПНГ $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) було включено в 6 когорт (4 когорти суб'єктів без супутнього лікування статинами, 2 когорти суб'єктів із супутнім лікуванням статинами). Кожна когорта складалася з 8 суб'єктів, рандомізованих 3:1 (у блоках по 4 суб'єкти) для ALN-PCSSC або плацебо відповідно. Середні (SD) вихідні концентрації ХС-ЛПНГ коливалися від 3,35 (0,643) ммоль/л до 3,93 (1,864) ммоль/л у групах лікування. Плато ефекту дози спостерігалось для всіх груп доз інклісірану та частоти доз. Зниження ХС-ЛПНГ від вихідного рівня зберігалось протягом 180 днів після останньої дози для кожної групи лікування інклісіраном.

Найбільший середній відсоток зниження ХС-ЛПНГ від вихідного рівня при індивідуальному найнижчому рівні спостерігався при 300 мг інклісірану без статину (-64,4 %) і при груповому найнижчому рівні при 300 мг інклісірану без статину (55,7 % на 70-й день). Середній відсоток зниження найнижчої дози в окремих і групових групах був подібним у групах 300 мг і 500 мг незалежно від сумісного застосування статинів, а час досягнення найнижчої дози групи був однаковим для кожного рівня дози.

	<p>Середні (SD) вихідні концентрації PCSK9 коливалися від 276,23 (58,686) мкг/л до 460,69 (209,435) мкг/л у групах лікування, включаючи пацієнтів, які отримували плацебо. Плато ефекту дози спостерігалось для всіх груп доз інклісірану та частоти доз. Зменшення PCSK9 від вихідного рівня зберігалось протягом 180 днів після останньої дози для кожної групи лікування інклісіраном.</p> <p>Найбільше середнє відсоткове зниження від вихідного рівня при індивідуальному найнижчому рівні спостерігалось при 500 мг інклісірану зі статином (-88,5 %) і при груповому найнижчому рівні при 500 мг інклісірану зі статином (85,2 % на 84-й день). Середній відсоток зниження в окремих найнижчих дозах був подібним у групах 300 мг і 500 мг, незалежно від сумісного застосування статинів, а час досягнення групового найнижчого рівня був однаковим для кожного рівня дози.</p> <p>В обох фазах введення спостерігалось залежне від дози зниження рівня загального холестерину (ЗХ), холестерину не-ЛПВГ та аполіпопротеїну В (Аро-В), із плато ефектом дози, що спостерігався при дозі 300 мг інклісірану.</p> <p>Також спостерігалось зниження рівня ліпопротеїну (а) [Lp(a)], починаючи з 100 мг інклісірану. Не спостерігалось залежних від дози тенденцій підвищення рівня ХС-ЛПВГ та аполіпопротеїну А1 (Аро-А1), причому максимальне підвищення спостерігалось при дозі 300 мг інклісірану.</p>
21. Результати безпеки	<p>Найчастішими побічними явищами були кашель, біль опорно-рухового апарату, назофарингіт, головний біль, біль у спині та діарея. Усі побічні явища були легкого або середнього ступеня тяжкості. Серйозних побічних ефектів або припинення лікування через побічні ефекти не було. Було одне підвищення рівня γ-глутамілтрансферази 3 ступеня, яке, на думку дослідника, було пов'язане з терапією статинами.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому дослідженні фази 1 серйозних побічних ефектів при застосуванні інклісірану не спостерігалось. Дози 300 мг або більше (одноразово або багаторазово) значно знижували рівні PCSK9 і ХС-ЛПНГ щонайменше на 6 місяців.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Плис І.В.

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження для порівняння ефекту різних доз ALN-PCSSC, введених у вигляді одноразової або багаторазової підшкірної ін'єкції суб'єктам із високим серцево-судинним ризиком і підвищеним рівнем холестерину (ліпопротеїдів низької густини) (LDL-C) (ORION-1) Протокол No.: MDCO-PCS-15-01 EuDRACT No.: 2015-003772-74 Версія протоколу: Уточнення 03: 12.04.2016 Уточнення до Уточнення протоколу 02: 22.03.2016
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2

7. Період проведення клінічного випробування	з Січня 2016 по 7 Червень 2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Німеччина, Нідерланди, Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії, США
9. Кількість досліджуваних	480 (запланована) 501 (фактична)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна ціль:</u> Оцінити вплив лікування ALN-PCSSC на рівні холестерину (ліпопротеїдів низької густини) (ХС-ЛПНГ) на 180-й день.</p> <p><u>Вторинна ціль:</u> Оцінити вплив ALN-PCSSC на наступне: Рівень ХС-ЛПНГ на 90-й день Рівень ХС-ЛПНГ в інші моменти часу Рівень PCSK9 з часом Рівень інших ліпідів, ліпопротеїнів, аполіпопротеїнів Частку учасників, які досягли попередньо визначених глобальних рекомендацій щодо рівня ліпідів Індивідуальну реакцію на різні дози Тривалість гіполіпідемічного ефекту різних доз Профіль безпеки та переносимості ALN-PCSSC</p> <p><u>Дослідницька ціль:</u> Зібрати/оцінити вплив ALN-PCSSC на: Серцево-судинні (СС) події, такі як серцево-судинні смерті, нелетальний інфаркт міокарда, реанімована зупинка серця та нелетальний інсульт (ішемічний та геморагічний) Оцінку антитіл до лікарського засобу для досліджуваного продукту</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: подвійне (учасник, дослідник) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Вік від 18 років до 99 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні. <u>Критерії включення:</u> Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ) або ризику розвитку АСССЗ в анамнезі (симптоматичний атеросклероз, діабет 2 типу, сімейна гіперхолестеринемія, включаючи

	<p>учасників, чий 10-річний ризик серцево-судинних явищ за шкалою ризику Фремінгема (Шкала Ризику Фремінгема > 20%) або еквівалентною має цільовий рівень холестерину (ліпопротеїдів низької густини (ХС-ЛПНГ) <100 мг/дл).</p> <p>ХС-ЛПНГ у сироватці $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) для учасників з АСССЗ або $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) для учасників з еквівалентом ризику АСССЗ під час скринінгу.</p> <p>Тригліцериди натще < 4,52 ммоль/л (< 400 мг/дл) під час скринінгу.</p> <p>Розрахована швидкість клубочкової фільтрації 30 мл/хв або вище, що отримано методом розрахункової швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) із застосуванням стандартизованої місцевої клінічної методики.</p> <p>Учасники, які приймають статини, повинні отримувати максимально переносиму дозу (на розсуд дослідника).</p> <p>Учасники, які отримують ліпідознижувальну терапію (таку як статини та/або езетиміб), повинні приймати стабільну дозу протягом ≥ 30 днів до скринінгу без планового прийому ліків або зміни дози під час участі в дослідженні.</p> <p>Бажання та здатність дати інформовану згоду перед початком будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням, і бажання виконувати всі необхідні процедури дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>ALN-PCSSC (інклісіран), 200 мг (двічі на рік)</u> Одна підшкірна ін'єкція ALN-PCSSC, 200 мг у День 1.</p> <p><u>ALN-PCSSC (інклісіран), 300 мг (двічі на рік)</u> Одна підшкірна ін'єкція ALN-PCSSC, 300 мг у День 1.</p> <p><u>ALN-PCSSC (інклісіран), 500 мг (двічі на рік)</u> Одна підшкірна ін'єкція ALN-PCSSC, 200 мг у День 1.</p> <p><u>ALN-PCSSC (інклісіран), 100 мг (щоквартально)</u> Підшкірні ін'єкції ALN-PCSSC, 100 мг у День 1 та День 90.</p> <p><u>ALN-PCSSC (інклісіран), 200 мг (щоквартально)</u> Підшкірні ін'єкції ALN-PCSSC, 200 мг у День 1 та День 90.</p> <p><u>ALN-PCSSC (інклісіран), 300 мг (щоквартально)</u> Підшкірні ін'єкції ALN-PCSSC, 300 мг у День 1 та День 90.</p>

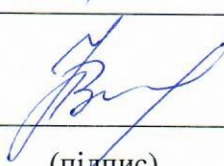
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Фізіологічний розчин (стерильний; 0,9 %) (двічі на рік)</u> Одна підшкірна ін'єкція фізіологічного розчину у День 1 <u>Фізіологічний розчин (стерильний; 0,9 %) (щоквартально)</u> Підшкірні ін'єкції фізіологічного розчину у День 1 та День 90.</p>
15. Супутня терапія	Статини та/або езетиміб.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вимірювання первинних результатів Зміна рівня ХС-ЛПНГ у відсотках від базового рівня до 180-го дня [Часові рамки: вихідний рівень до 180 днів] Відсоткова зміна рівня ХС-ЛПНГ (бета-кількісне визначення) від вихідного рівня до Дня 180 у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування Вимірювання вторинних результатів Зміна рівня ХС-ЛПНГ у відсотках від базового рівня до 90-го дня [Часові рамки: вихідний рівень до 90 днів] Відсоткова зміна рівня ХС-ЛПНГ (бета-кількісне визначення) від вихідного рівня до Дня 90 у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування Зміна рівня ХС-ЛПНГ у відсотках від вихідного рівня на 60-й, 120-й і 210-й день [Часові рамки: вихідний рівень, 60-й день, 120-й день і 210-й день] Цей показник результату оцінював вплив як одноразової, так і подвійної дози інклісірану на рівні ХС-ЛПНГ у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування, від базового рівня до Дня 60, Дня 120 та Дня 210. Кількість учасників із рівнем ХС-ЛПНГ понад 80% від базового значення на 180-й і 210-й день [Часові рамки: вихідний рівень, день 180, день 210] Цей показник результату оцінював кількість учасників (одноразова та подвійна доза) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування з рівнем ХС-ЛПНГ понад 80% від базового значення на 180-й та 210-й день. Кількість учасників з індивідуальною реакцією, виміряною рівнями ХС-ЛПНГ на 90-й і 180-й день [Часові рамки: День 90, День 180] Цей показник результату оцінював індивідуальну реакцію учасників на інклісіран (одноразову та</p>

	<p>подвійну дозу) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування, як визначено рівнем ХС-ЛПНГ <25 мг/дл на 90-й і 180-й день. Кількість учасників зі зниженням рівню ХС-ЛПНГ більше або рівним 50% від вихідного рівня на 180-й день [Часові рамки: вихідний рівень, день 180]</p> <p>Цей показник результату оцінював кількість учасників (одноразова та подвійна доза) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування, зі зниженням рівню ХС-ЛПНГ понад 50% від базового значення на 180-й день.</p> <p>Зміна рівню PCSK9 у відсотках від базового рівня на 180-й день [Часові рамки: базовий рівень, день 180]</p> <p>Цей показник результату оцінював відсоткову зміну рівня PCSK9 від вихідного рівня до 180-го дня в учасників (одноразова та подвійна доза) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування.</p> <p>Зміна рівня інших ліпідів і аполіпропротеїнів у відсотках від вихідного рівня до 180-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 180]</p> <p>Цей показник результату оцінював відсоткову зміну холестерину (загального, ліпопротеїди високої густини [ЛПВГ], не-ЛПВГ) та аполіпропротеїнів (В, А1) в учасників (одноразова та подвійна доза) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування.</p> <p>Кількість учасників, які досягли глобальних цільових показників модифікації ліпідів для рівня ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань [Часові рамки: вихідний рівень, день 180]</p> <p>Цей показник результату оцінював частку учасників (одноразова та подвійна доза) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування, які досягли глобальної цілі модифікації ліпідів за базовою групою серцево-судинного ризику, розглядаючи, зокрема, рівні ХС-ЛПНГ (мг/дл) у категорії серцево-судинних захворювань (ССЗ).</p> <p>Серцево-судинні захворювання визначалися як учасник, який мав принаймні одне з наступного: попередній інфаркт міокарда, попереднє черезшкірне коронарне втручання, попереднє аортокоронарне шунтування, попередній інсульт,</p>
--	---

	<p>попередня транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій.</p> <p>Зміна рівня інших ліпідів і маркерів запалення у відсотках від базового рівня до 180-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 180]</p> <p>Цей показник результату оцінював зміну рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ), ліпопротеїну (а) та високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) в учасників (одноразова та подвійна доза) у відсотках від початкового рівня до 180-го дня у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	конфіденційно
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	конфіденційно
20. Результати ефективності	<p><u>Група одноразової дози</u></p> <p>Результати дослідження ORION-1 у групах одноразової дози для первинної кінцевої точки показали середнє відсоткове зниження рівня ХС-ЛПНГ на 27,9 %, 38,4 % і 41,9 % після одноразових доз 200 мг, 300 мг і 500 мг інклісірану відповідно порівняно зі збільшенням на 2,1 % у групі плацебо (всі $p < 0,0001$) у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування.</p> <p>Результати вторинних кінцевих точок відсоткової зміни рівня ХС-ЛПНГ від базового рівня до днів 14, 30, 60, 90, 104, 120, 150, 210, 240, 270, 300, 330 і 360 показали зниження рівня ХС-ЛПНГ у всі часові точки з усіма дозами інклісірану. Середнє зниження LS (Least Squares) від початкового рівня в певні моменти часу (30, 60, 90, 120, 150 і 180 дні) коливалось від 27,93 % до 44,33 % після одноразової дози 200 мг, від 38,39 % до 50,62 % після одноразової дози 300 мг і від 41,10 % до 50,87 % після одноразової дози 500 мг. У групі плацебо середні зміни LS від вихідного рівня варіювались між збільшенням на 2,13 % і зменшенням на 3,73 % з часом, а середній відсоток зниження від вихідного рівня на 360-й день становив 29,8 % після одноразової дози 200 мг, 29,5 % після одноразової дози 300 мг і 28,4 % після одноразової дози 500 мг. У групі плацебо середній</p>

	<p>відсоток зниження від вихідного рівня на 360-й день становив 13,4 %.</p> <p>Подібним чином рівні PCSK9 були знижені до Дня 360 (середнє зниження на 33,4 %, 36,5 % і 39,2 % при 200 мг, 300 мг і 500 мг інклісірану відповідно). Рівні PCSK9 не змінювалися в групі плацебо до Дня 360.</p> <p><u>Група подвійної дози</u></p> <p>Результати для первинної кінцевої точки в групах подвійної дози дослідження ORION-1 показали середнє відсоткове зниження ХС-ЛПНГ на 35,5 %, 44,9 % і 52,6 % після двох доз 100 мг, 200 мг і 300 мг інклісірану відповідно порівняно зі збільшенням на 1,8 % у групі плацебо (всі $p < 0,0001$) у модифікованої популяції пацієнтів, які почали лікування.</p> <p>Результати для відсоткової зміни вторинної кінцевої точки рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до днів 30, 60, 90, 120, 150 і 180 показали зниження середнього значення LS порівняно з вихідним рівнем у діапазоні від 34,09 % до 40,99 % з двома дозами по 100 мг, з 43,91 % до 50,18 % при двох дозах по 200 мг і від 44,19 % до 54,87 % при двох дозах по 300 мг. У групі плацебо середні зміни LS порівняно з початковим рівнем коливалися між збільшенням на 1,82 % та зменшенням на 3,66 % з часом.</p> <p>Максимальне зниження середнього рівня ЛПНГ на 54,87 % спостерігалось на 150-й день після введення 300 мг інклісірану на 1-й і 90-й день. Хоча відбулося деяке повернення до початкових значень групи, середнє відсоткове зниження від вихідного рівня на 360-й день після двох доз 100 мг становили 17,6 %, після двох доз 200 мг 32,3 %, а після двох доз 300 мг 33,8 %. У групі плацебо середній відсоток зниження від вихідного рівня на 360-й день становив 10,9 %.</p> <p>Рівні PCSK9 були знижені до Дня 360 (середнє зниження на 22,6 %, 44,6 % і 40,6 % при дозах 100 мг, 200 мг і 300 мг відповідно). Рівні PCSK9 не змінювалися в групі плацебо до Дня 360.</p>
21. Результати безпеки	конфіденційно
22. Висновок (заклучення)	Максимальне зниження PCSK9 і ХС-ЛПНГ, що спостерігалось в дослідженні ORION-1, було подібним до максимального зниження, що

	<p>спостерігалось в дослідженні ALN-PCSSC-001, причому як PCSK9, так і ХС-ЛПНГ повільно поверталися до вихідного рівня після дози на 90-й день. Зниження ХС-ЛПНГ на 270-й день було подібним до 90-го дня, що свідчить про те, що 6-місячний режим дозування буде достатнім для підтримки ефективності. Доза 300 мг, введена в День 1 і День 90, досягла максимального зниження рівня ХС-ЛПНГ на 56 % і мала більший ефект, ніж дози 100 мг або 200 мг. Ці результати підтвердили, що менш часті дози 300 мг інклісірану натрію достатні для досягнення та підтримки фармакодинамічної відповіді.</p>
--	---

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

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове пілотне дослідження з однією групою для оцінки безпеки, переносимості та ефективності ALN-PCSSC у суб'єктів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (HoFH) ORION-2 MDCO-PCS-16-02 Протокол №: MDCO-PCS- 16-02 "ORION-2" U.S. IND No.: 127589 EudraCT No.: 2016-003376-49 Уточнений протокол від: 07.11.2016 Оригінальний протокол від: 02.09.2016
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	з 13 Грудня 2016 по 8 Жовтень 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди, Південна Африка, США
9. Кількість досліджуваних	10 (запланована)

	9 (фактична)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Охарактеризувати вплив інклісірану, що введено підшкірно, протягом 90 і 180 днів на відсоткову зміну ХС-ЛПНГ з 1-го дня в суб'єктів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: Не стосується Модель втручання: призначення одній групі Маскування: відсутнє (відкрите дослідження) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Вік від 12 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні. <u>Критерії включення:</u> Чоловіки та жінки віком ≥ 12 років з діагнозом гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія за генетичним підтвердженням або клінічним діагнозом, заснованим на анамнезі концентрації ХС-ЛПНГ > 500 мг/дл [13 ммоль/л] разом із ксантомою у віці до 10 років або ознаками гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії в обох батьків. Дотримання дієти з низьким вмістом жиру. Попереднє лікування гіполіпідемічними методами (такими як статини, інгібітори всмоктування холестерину, секвестранти жовчних кислот або їх комбінації) протягом щонайменше 4 тижнів без запланованого прийому ліків або зміни дози протягом усього періоду участі в дослідженні. Концентрація ХС-ЛПНГ у центральній лабораторії натще > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) і концентрація тригліцеридів < 400 мг/дл (4,5 ммоль/л). Маса тіла 40 кг або більше під час перевірки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>ALN-PCSSC (інклісіран)</u> 300 мг підшкірно у День 1. Учасники із середнім рівнем PCSK9 у сироватці крові, що не знижуються на $>70\%$ у День 60 або День 90 порівняно з вихідним рівнем, отримають другу дозу на 90-й або 104-й день, відповідно, на основі рівнів PCSK9 під час попереднього візиту.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній.

15. Супутня терапія	Включено терапію статинами з максимальною переносимістю та/або іншу терапію, що знижує рівень ХС-ЛПНГ.
16. Критерії оцінки ефективності	Відсоткова зміна від Дня 1 до Дня 90 у рівні ХС-ЛПНГ [часові рамки: день 1, день 90] У зв'язку з невеликою кількістю суб'єктів і тим фактом, що дані розподіляються нестандартним чином, дані представлені як описові статистичні дані без висновків і представлені обмежені зведені статистичні дані. Відсоткова зміна від Дня 1 до Дня 180 (або останнього візиту) рівня ХС-ЛПНГ [часові рамки: день 1, день 180 (або останнє відвідування)]
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	Описові статистичні дані
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	конфіденційно
20. Результати ефективності	Лікування підшкірними ін'єкціями інклісірану 300 мг призвело до значного зниження рівня PCSK9 у всіх 4 пацієнтів. У 3 із 4 пацієнтів також спостерігалось значне зниження рівня ХС-ЛПНГ, у той час як у 1 пацієнта не спостерігалось значного зниження рівня ХС-ЛПНГ. Середній відсоток зниження ХС-ЛПНГ від початкового рівня становив 12,3 % і 21,0 % на 90-й і 180-й день відповідно. Максимальне зниження ХС-ЛПНГ спостерігалось на 120-й день для двох суб'єктів і на 150-й день для третього суб'єкта. Виходячи з цього, найбільше зниження ХС-ЛПНГ відбулося після другої дози інклісірану. Середній відсоток зниження PCSK9 від вихідного рівня становив 59,0 % і 62,9 % на 90-й і 180-й день відповідно. Зниження рівня інших ліпідів, ліпопротеїнів і аполіпопротеїнів було співмірним зі зниженням рівня ХС-ЛПНГ.
21. Результати безпеки	-
22. Висновок (заключення)	Загалом лікування інклісіраном у вказаній популяції продемонструвало постійне значне зниження рівня PCSK9 та різне зниження рівня ХС-ЛПНГ.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Плис І.В.

(П. І. В.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Плацебо-контрольоване подвійно сліпе рандомізоване дослідження для оцінки ефекту 300 мг інклісірану натрію, введеного у вигляді підшкірних ін'єкцій суб'єктам із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (HeFH) і підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС-ЛПНГ) (ORION-9) (MDCO-PCS-17-03) Протокол №: MDCO-PCS-17-03 (ORION-9) від 31.01.2019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 28 Листопада 2017 по 17 Вересень 2019

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада, Чехія, Данія, Нідерланди, Південна Африка, Іспанія, Швеція
9. Кількість досліджуваних	400 (запланована) 482 (фактична)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив лікування інклісіраном на: рівні ХС-ЛПНГ на 510-й день і скориговану за часом відсоткову зміну рівнів ХС-ЛПНГ від вихідного рівня між рівнями на 90-й день і на 540-й день.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: подвійне (учасник; особа, що проводить лікування) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Вік: 18 років та старше. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні. <u>Критерії включення:</u> НеFH в анамнезі з діагнозом НеFH за допомогою генетичного тестування; та/або задокументована історія нелікованого ХС-ЛПНГ >190 мг/дл, сімейна гіперхолестеринемія, підвищений рівень холестерину або рання хвороба серця, що може свідчити про сімейну гіперхолестеринемію. Сироватковий ХС-ЛПНГ \geq 2,6 мілімоль (ммоль)/літр (л) (\geq 100 мг/дл) під час скринінгу. Тригліцериди натще <4,52 ммоль/л (<400 мг/дл) під час скринінгу. Учасники, які приймають статини, повинні отримувати максимально переносиму дозу. Учасники, які не приймають статини, повинні мати задокументовані докази непереносимості всіх доз принаймні 2 різних статинів. Учасники, які отримують ліпідознижувальну терапію (таку як статини та/або езетиміб), повинні приймати стабільну дозу протягом \geq 30 днів до скринінгу без планового прийому ліків або зміни дози під час участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інклісіран Учасники отримують підшкірні ін'єкції інклісірану 300 мг у день 1, день 90; після чого кожні 6 місяців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (Фізіологічний розчин (стерильний; 0,9 %)) Учасники отримують підшкірні ін'єкції плацебо у день 1, день 90; після чого кожні 6 місяців.

15. Супутня терапія	Статини та/або езетиміб
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Вимірювання первинних результатів</u> Відсоткова зміна рівню ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 510] Скоригована за часом відсоткова зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня [Часові рамки: базовий рівень, день 90] Оцінювання, виконане на базовому рівні, 90-й день, 540-й день, повідомлено про скориговану за часом відсоткову зміну на 90-й день</p> <p><u>Вимірювання вторинних результатів</u> Абсолютна зміна рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510] Скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня і до 540-го дня [Часові рамки: базовий рівень, день 90] Оцінки, виконані на базовому рівні, день 90, день 540, абсолютна зміна повідомлена на день 90 Відсоткова зміна пропротеїнконвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) від базового рівня до 510-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 510] Відсоткова зміна загального холестерину від базового рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510] Відсоткова зміна аполіпопротеїну В (Аpo-B) від вихідного рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510] Відсоткова зміна холестерину ліпопротеїнів невисокої густини (ХС-нелПВГ) від вихідного рівня до дня 510 [Часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p>
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	конфіденційно
20. Результати ефективності	<p><u>Абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до дня 510</u> Скоригована на плацебо абсолютна зміна рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня становила - 68,9 мг/дл ($p < 0,0001$)</p>

	<p><u>Скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня</u> Порівняно з плацебо, скоригована за часом абсолютна зміна від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня становила - 62,7 мг/дл (p<0,0001)</p> <p><u>Відсоткова зміна PCSK9 від базової лінії до дня 510</u> Скоригована на плацебо відсоткова зміна PCSK9 від вихідного рівня до 510-го дня становила -78,3% (p<0,0001)</p> <p><u>Відсоткова зміна загального холестерину від вихідного рівня до дня 510</u> Скоригована на плацебо відсоткова зміна загального холестерину від вихідного рівня до 510-го дня становила -31,8% (p<0,0001)</p> <p><u>Відсоткова зміна Аро-В від вихідного рівня до дня 510</u> Скоригована на плацебо відсоткова зміна Аро-В від вихідного рівня до 510-го дня становила -36,1% (p<0,0001)</p> <p><u>Відсоткова зміна ХС-неЛПВГ від вихідного рівня до дня 510</u> Скоригована на плацебо відсоткова зміна ХС-неЛПВГ від вихідного рівня до 510-го дня становила -42,4% (p<0,0001)</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Набір даних щодо безпеки в основному базується на об'єднаних результатах безпеки з підтверджувальних, рандомізованих, подвійних сліпих, 18-місячних, плацебо-контрольованих досліджень фази III ORION-[гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH)], ORION-10 [Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ)] та ORION-11 (АСССЗ та еквіваленти ризику АСССЗ), охоплюючи близько 3600 суб'єктів, які отримували лікування протягом більше року. Таким чином, експозиція пацієнтів у базових дослідженнях вважається великою, що включає близько 1700 суб'єктів у кожній групі інклісірану та плацебо, які отримували лікування протягом 18 місяців.</p> <p>Вибування було низьким у групі інклісірану, а також у групі плацебо: 94,4% і 92,8% відповідно завершили дослідження фази III та 90,9% і 90,6% відповідно, які отримали всі 4 дози досліджуваного препарату. Демографічні характеристики, відповідні фактори ризику серцево-судинних захворювань та інші супутні захворювання,</p>

використання ліпідомодифікуючої терапії та зареєстровані попередні та супутні ліки, які приймалися під час рандомізації, були достатньо збалансовані між групами лікування. Приблизно одна третина суб'єктів, включених до пулу безпеки, були жінки.

Загалом у дослідженнях III фази частота та тип поширених побічних ефектів були порівнянними в групі плацебо та інклісірану.

Кількість і відсоток смертей у групі плацебо та інклісірану були порівнянними, але цифри занадто малі, щоб робити чіткі висновки.

Частота важких побічних реакцій була вищою при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні інклісірану (15,3% проти 13,0%); найпоширенішими тяжкими ПР були гострий інфаркт міокарда (1,5%, 0,8%), ішемічна хвороба серця (0,9%, 1,0%) та застійна серцева недостатність (0,6%, 0,4%). Подібним чином загальні серйозні побічні ефекти виникали частіше в групі плацебо, ніж у групі інклісірану, але чітких відмінностей у частоті чи характері побічних ефектів між групами не було. Серйозні ПР були переважно серцево-судинними подіями, і приблизно половина з них вважалася серйозними.

Найпоширенішими побічними ефектами, які виникали частіше при застосуванні інклісірану, ніж при застосуванні плацебо, були цукровий діабет, назофарингіт, артралгія, біль у спині, інфекція сечовивідних шляхів, діарея, бронхіт, кашель, головний біль, стенокардія, запаморочення, біль у кінцівках, задишка та реакція у місці ін'єкції, в той час як остеоартрит, підвищення рівня креатинфосфокінази крові, несерцевий біль у грудній клітині та грип виникали частіше у групі плацебо, ніж у групі інклісірану. Однак, за винятком побічних ефектів у місці ін'єкції (плацебо 1,8%; інклісіран 8,2%), ці відмінності між групами були невеликими.

ПР у місці ін'єкції були локалізованими, переважно легкими або іноді помірними, тимчасовими та зникали без наслідків; жоден суб'єкт, який отримував інклісіран, не мав важкого або серйозного небажаного явища у місці ін'єкції.

Загалом побічні ефекти, пов'язані з розвитком або погіршенням цукрового діабету, були збалансовані

між інклісіраном і плацебо. Трохи більше побічних ефектів підвищення HbA1c (плацебо 0,2%, інклісіран 0,5%) та гіперглікемії (0,8%, 1,4%) виникали в групі інклісірану порівняно з групою плацебо, але цукровий діабет 2 типу виникав частіше у групі плацебо (1,2%), ніж у групі інклісірану (0,8%). Результати для суб'єктів із цукровим діабетом на початковому рівні були порівнянними між групою інклісірану та плацебо, тоді як у суб'єктів без цукрового діабету на початковому рівні кількісно трохи більше в групі плацебо (4,7%), ніж у групі інклісірану (4,4%), де була побічна реакція під час лікування пов'язана з розвитком цукрового діабету. Не було чітких клінічно значущих відмінностей між суб'єктами, які отримували плацебо та інклісіран, щодо зміни рівня контролю глюкози натщесерце, HbA1c та категорії контролю глюкози з використанням останніх значень лікування, але трохи більше суб'єктів у групі інклісірану порівняно з плацебо показали зрушення в бік гіршого результату. У суб'єктів, у яких початково не було діабету, новий початок цукрового діабету спостерігався у 4,7% пацієнтів, які отримували плацебо, та 4,3% пацієнтів, які отримували інклісіран. У суб'єктів з порушенням толерантності до глюкози на початку дослідження цукровий діабет уперше виник у 13,8% пацієнтів, які приймали плацебо, і у 14,6% пацієнтів, які приймали інклісіран. Час до появи нового діабету був порівнянним у групах плацебо та інклісірану.

Загалом, жодних клінічно значущих змін у біохімічних маркерах функції печінки не виявлено в жодній групі; відсоток суб'єктів із клінічно значущим підвищенням цих маркерів був порівнянним між групами, і в обох групах більшість підвищених лабораторних рівнів повернулися до початкових рівнів при продовженні лікування інклісіраном або плацебо. Проте відсоток суб'єктів із потенційно клінічно значущим підвищенням ALT, а також AST був вищим у групі інклісірану, ніж у групі плацебо (19,7% проти 13,6% та 17,2% проти 11,1% відповідно). Випадків, що відповідають визначенню закону Хаю, не було.

Побічні ефекти, пов'язані з безпекою для печінки, виявляються збалансованими між групою плацебо та групою інклісірану.

Що стосується біохімічних маркерів міопатії, клінічно значущих змін або значних дисбалансів не спостерігалось. Трохи більше суб'єктів у групі інклісірану, ніж у групі плацебо, мали рівень креатинінкінази $>5 \times \text{ВМН}$, $>5 \times$ і $\leq 10 \times \text{ВМН}$ і >10 і $\leq 20 \times \text{ВМН}$, але кількість була невеликою, і жоден суб'єкт у групі інклісірану не мав підвищення $>20 \times \text{ВМН}$ порівняно з 4 у групі плацебо. Крім того, 1 суб'єкт у групі плацебо мав асоційовану побічну реакцію під час лікування (міалгію), порівняно з жодним суб'єктом у групі інклісірану. Більшість суб'єктів із нормальними вихідними значеннями залишалися в межах норми (65,6% інклісірану, 64% плацебо).


Не спостерігалось суттєвих відмінностей між групою плацебо та групою інклісірану щодо кардіологічного профілю безпеки, щодо неврологічних подій та нейрокогнітивних розладів, офтальмологічних побічних ефектів, побічних ефектів, пов'язаних із безпекою для нирок, біохімічних маркерів ниркової функції, змін hsCRP або зсувів середнього та медіанного hsCRP значеннями, змінами гематологічних чи коагуляційних параметрів, а також між попередньо наповненим шприцом у комерційній формі та флаконом і шприцом, які використовувалися в попередніх клінічних дослідженнях.

Що стосується безпеки в особливих популяціях, суттєвих відмінностей у побічних реакціях під час лікування та серйозних побічних реакціях під час лікування, пов'язаних із віком або статтю, не виявлено, а аналіз підгруп за расовою/етнічною приналежністю не виявив суттєвих відмінностей для попередньо визначених груп, але наразі кількість суб'єктів у підгрупах, окрім «білих» обмежена. Аналіз підгруп за нормальною, легкою та помірною нирковою недостатністю не виявив суттєвих відмінностей між плацебо та інклісіраном; для підгрупи тяжкої ниркової недостатності кількість досліджуваних занадто мала для однозначного висновку. Аналіз побічних ефектів за функцією печінки для пулу безпеки базується на post-hoc класифікації функції печінки суб'єктів у

	<p>пулі безпеки фази III на основі системи оцінки функції печінки Чайлда-П'ю, оскільки стан функції печінки не оцінювався як частина протоколу дослідження для ключових досліджень фази III. Аналіз побічних ефектів за функцією печінки згідно з цією ретроспективною класифікацією не виявив істотних відмінностей між суб'єктами, які отримували інклісіран, і плацебо, хоча інтерпретація обмежена post-hoc призначенням балів, а також низькою кількістю суб'єктів, що мали бал за Чайлд-П'ю >5; пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не досліджували, що відображено в узгодженій інформації про продукт. Антитіла до ліків (ADA) спостерігалися з низькою частотою і були порівнянними до і після введення дози. Жодних зв'язків між ADA та ПР, змінами рівня ХС-ЛПНГ або рівня PCSK9 виявлено не було. Крім того, при введенні інклісірану не спостерігалось системних алергічних реакцій або ознак або симптомів, що вказують на системні алергічні реакції. Побічні реакції під час лікування, пов'язані з гіперчутливістю, не вказують на відмінності між групами, за винятком подій у місці ін'єкції.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Інклісіран продемонстрував тривалий і стійкий ефект на зниження рівня PCSK9 із подальшим зниженням рівня ХС-ЛПНГ протягом 18 місяців терапії. Більшість учасників завершили дослідження ефективності лише з кількома припиненнями. Сильний позитивний ефект можна спостерігати за всіма первинними та вторинними клінічними кінцевими точками. Більше даних про довгострокову ефективність і безпеку буде отримано з поточних довгострокових досліджень. Учасники, які були досліджені в програмі III фази, належним чином представляють цільову популяцію для інклісірану як доповнення до фонові гіполіпідемічної терапії у суб'єктів, які потребують подальшого зниження рівня ХС-ЛПНГ. Схоже, що профіль безпеки інклісірану та плацебо порівнянний, якщо застосовувати його на додаток до максимально переносимої терапії статинами (включаючи відсутність статинів у разі непереносимості статинів) і стандартного лікування у включених групах пацієнтів (гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія), атеросклеротичні</p>

	<p>серцево-судинні захворювання, еквіваленти ризику атеросклеротичних (серцево-судинних захворювань). Набір даних про безпеку є великим і включає близько 1700 суб'єктів у кожній групі інклісірану та плацебо, які отримували лікування протягом 18 місяців; Зараз оцінюється безпека інклісірану, який призначається протягом більше ніж 18 місяців лікування, включаючи випробування серцево-судинних результатів. Прихильність до лікування в 3 основних дослідженнях III фази була високою, а кількість тих, хто відмовився від лікування, була низькою.</p> <p>На даний момент не було виявлено жодних ознак несприятливого впливу інклісірану на серцево-судинну захворюваність або смертність. Кількість побічних ефектів, пов'язаних із серцево-судинною захворюваністю та смертністю, низька; відповідні клінічні випробування тривають, і результати будуть надані пізніше.</p> <p>Кількість смертей була низькою та порівнянною в обох групах. Важкі та серйозні побічні явища виникали дещо частіше в групі плацебо, ніж у групі інклісірану, але чітких відмінностей у частоті чи характері побічних ефектів між групами не було.</p> <p>Загалом у дослідженнях III фази частота та тип поширених побічних ефектів були порівнянними між групою плацебо та інклісіраном, а відмінності між групами були невеликими, за винятком побічних ефектів у місці ін'єкції (плацебо 1,8%; інклісіран 8,2%). ПР у місці ін'єкції були локалізованими, переважно легкими або іноді помірними, тимчасовими та зникали без наслідків; жоден суб'єкт, який отримував інклісіран, не мав тяжкої або серйозної ПР у місці ін'єкції.</p> <p>Не було виявлено значних впливів інклісірану на відомі проблеми безпеки, виявлені в інших гіполіпідемічних методах лікування, таких як розлади печінки, нирок, діабет і порушення опорно-рухового апарату, але дещо більше суб'єктів в інклісірані порівняно з групою плацебо показали зрушення в бік гірший результат при побічних ефектах, пов'язаних із розвитком або погіршенням цукрового діабету та потенційно клінічно значущим підвищенням ALT (19,7% проти 13,6%) або AST (17,2% проти 11,1%).</p>
--	--

	<p>Не було виявлено суттєвих відмінностей у побічних реакція під час лікування та серйозних побічних реакція під час лікування, пов'язаних із віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю та безпечністю для печінки чи нирок.</p> <p>Антитіла до ліків (ADA) спостерігалися з низькою частотою і були порівнянними до і після введення дози. Жодних зв'язків між ADA та побічними ефектами, змінами рівня ХС-ЛПНГ або PССК9 виявлено не було.</p> <p>Загалом, виходячи з наданих даних, профіль безпеки інклісірану вважається прийнятним.</p>
--	---

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

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

ЗВІТ про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Плацебо-контрольоване, подвійно сліпе, рандомізоване дослідження для оцінки ефекту 300 мг інклісірану натрію, введеного у вигляді підшкірних ін'єкцій суб'єктам з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ) і підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС-ЛПНГ) (ORION-10) (MDCO-PCS-17-04) Протокол №.: MDCO-PCS-17-04 (ORION-10) від 31.01.2019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3

7. Період проведення клінічного випробування	з 21 Грудня 2017 по 17 Вересень 2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	1500 (запланована) 1561 (фактична)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив лікування інклісіраном на: рівні ХС-ЛПНГ на 510-й день і скориговану за часом відсоткову зміну рівнів ХС-ЛПНГ від вихідного рівня між рівнями на 90-й день і на 540-й день.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: подвійне (учасник; особа, що проводить лікування) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Вік: 18 років та старше. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні. <u>Критерії включення:</u> Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ) в анамнезі (ішемічна хвороба серця [ІХС], серцево-судинне захворювання [ССЗ] або захворювання периферичних артерій [ЗПА]). Рівень ХС-ЛПНГ у сироватці $\geq 1,8$ мілімоль (ммоль)/літр (л) (≥ 70 мг/дл). Рівень тригліцеридів натще $< 4,52$ ммоль/л (< 400 мг/дл) під час скринінгу. Учасники, які приймають статини, повинні отримувати максимально переносиму дозу. Учасники, які не приймають статини, повинні мати задокументовані докази непереносимості всіх доз принаймні 2 різних статинів. Суб'єкти, які отримують ліпідознижувальну терапію (таку як статини та/або езетиміб), повинні приймати стабільну дозу протягом ≥ 30 днів до скринінгу без планового прийому ліків або зміни дози під час участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інклісіран Учасники отримують підшкірні ін'єкції інклісірану 300 мг у день 1, день 90; після чого кожні 6 місяців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (Фізіологічний розчин (стерильний; 0,9 %))

	Учасники отримають підшкірні ін'єкції плацебо у день 1, день 90; після чого кожні 6 місяців.
15. Супутня терапія	Статини та/або езетиміб
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Вимірювання первинних результатів</u></p> <p>1. Відсоткова зміна рівню ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p> <p>2. Скоригована за часом відсоткова зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня [Часові рамки: базовий рівень, день 90] Оцінювання, виконане на базовому рівні, день 90, день 540, повідомлено про скориговану за часом відсоткову зміну на день 540.</p> <p><u>Вимірювання вторинних результатів</u></p> <p>1. Абсолютна зміна рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p> <p>2. Скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня і до 540-го дня [Часові рамки: базовий рівень, день 90] Оцінювання, виконане на базовому рівні, день 90, день 540, повідомлено про скориговану за часом відсоткову зміну на день 540.</p> <p>3. Відсоткова зміна пропротеїнконвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) від базового рівня до 510-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p> <p>4. Відсоткова зміна загального холестерину від базового рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p> <p>5. Відсоткова зміна аполіпопротеїну В (Аpo-B) від вихідного рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p> <p>6. Відсоткова зміна холестерину ліпопротеїнів невисокої густини (ХС-нелПВГ) від вихідного рівня до дня 510 [Часові рамки: вихідний рівень, день 510]</p>
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	конфіденційно
20. Результати ефективності	<u>Абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до дня 510</u>

	<p>Скоригована на плацебо абсолютна зміна рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня становила - 54,1 мг/дл ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня</u></p> <p>Порівняно з плацебо, скоригована за часом абсолютна зміна від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня становила - 53,3 мг/дл ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна PCSK9 від базової лінії до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна PCSK9 від вихідного рівня до 510-го дня становила - 83,3% ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна загального холестерину від вихідного рівня до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна загального холестерину від вихідного рівня до 510-го дня становила - 33,1% ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна Аро-В від вихідного рівня до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна Аро-В від вихідного рівня до 510-го дня становила - 43,1% ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна ХС-неЛПВГ від вихідного рівня до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна ХС-неЛПВГ від вихідного рівня до 510-го дня становила 47,4% ($p < 0,0001$)</p>
21. Результати безпеки	<p>Набір даних щодо безпеки в основному базується на об'єднаних результатах безпеки 3 підтверджувальних, рандомізованих, подвійних сліпих, 18-місячних, плацебо-контрольованих досліджень фази III ORION-9 [гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH)], ORION-10 [Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ)] та ORION-11 (АСССЗ та еквіваленти ризику АСССЗ), охоплюючи близько 3600 суб'єктів, які отримували лікування протягом більше року. Таким чином, експозиція пацієнтів у базових дослідженнях вважається великою, що включає близько 1700 суб'єктів у кожній групі інклісірану та плацебо, які отримували лікування протягом 18 місяців.</p> <p>Вибування було низьким у групі інклісірану, а також у групі плацебо: 94,4% і 92,8% відповідно завершили дослідження фази III та 90,9% і 90,6% відповідно, які отримали всі 4 дози досліджуваного</p>

	<p>препарату. Демографічні характеристики, відповідні фактори ризику серцево-судинних захворювань та інші супутні захворювання, використання ліпомодифікуючої терапії та зареєстровані попередні та супутні ліки, які приймалися під час рандомізації, були достатньо збалансовані між групами лікування. Приблизно одна третина суб'єктів, включених до пулу безпеки, були жінки.</p> <p>Загалом у дослідженнях III фази частота та тип поширених побічних ефектів були порівнянними в групі плацебо та інклісірану.</p> <p>Кількість і відсоток смертей у групі плацебо та інклісірану були порівнянними, але цифри занадто малі, щоб робити чіткі висновки.</p> <p>Частота важких побічних реакцій була вищою при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні інклісірану (15,3% проти 13,0%); найпоширенішими тяжкими ПР були гострий інфаркт міокарда (1,5%, 0,8%), ішемічна хвороба серця (0,9%, 1,0%) та застійна серцева недостатність (0,6%, 0,4%). Подібним чином загальні серйозні побічні ефекти виникали частіше в групі плацебо, ніж у групі інклісірану, але чітких відмінностей у частоті чи характері побічних ефектів між групами не було. Серйозні ПР були переважно серцево-судинними подіями, і приблизно половина з них вважалася серйозними.</p> <p>Найпоширенішими побічними ефектами, які виникали частіше при застосуванні інклісірану, ніж при застосуванні плацебо, були цукровий діабет, назофарингіт, артралгія, біль у спині, інфекція сечовивідних шляхів, діарея, бронхіт, кашель, головний біль, стенокардія, запаморочення, біль у кінцівках, задишка та реакція у місці ін'єкції, в той час як остеоартрит, підвищення рівня креатинфосфокінази крові, несерцевий біль у грудній клітині та грип виникали частіше у групі плацебо, ніж у групі інклісірану. Однак, за винятком побічних ефектів у місці ін'єкції (плацебо 1,8%; інклісіран 8,2%), ці відмінності між групами були невеликими.</p> <p>ПР у місці ін'єкції були локалізованими, переважно легкими або іноді помірними, тимчасовими та зникали без наслідків; жоден суб'єкт, який</p>
--	---

отримував інклісіран, не мав важкого або серйозного небажаного явища у місці ін'єкції. Загалом побічні ефекти, пов'язані з розвитком або погіршенням цукрового діабету, були збалансовані між інклісіраном і плацебо. Трохи більше побічних ефектів підвищення HbA1c (плацебо 0,2%, інклісіран 0,5%) та гіперглікемії (0,8%, 1,4%) виникали в групі інклісірану порівняно з групою плацебо, але цукровий діабет 2 типу виникав частіше у групі плацебо (1,2%), ніж у групі інклісірану (0,8%). Результати для суб'єктів із цукровим діабетом на початковому рівні були порівнянними між групою інклісірану та плацебо, тоді як у суб'єктів без цукрового діабету на початковому рівні кількісно трохи більше в групі плацебо (4,7%), ніж у групі інклісірану (4,4%), де була побічна реакція під час лікування пов'язана з розвитком цукрового діабету. Не було чітких клінічно значущих відмінностей між суб'єктами, які отримували плацебо та інклісіран, щодо зміни рівня контролю глюкози натщесерце, HbA1c та категорії контролю глюкози з використанням останніх значень лікування, але трохи більше суб'єктів у групі інклісірану порівняно з плацебо показали зрушення в бік гіршого результату. У суб'єктів, у яких початково не було діабету, новий початок цукрового діабету спостерігався у 4,7% пацієнтів, які отримували плацебо, та 4,3% пацієнтів, які отримували інклісіран. У суб'єктів з порушенням толерантності до глюкози на початку дослідження цукровий діабет уперше виник у 13,8% пацієнтів, які приймали плацебо, і у 14,6% пацієнтів, які приймали інклісіран. Час до появи нового діабету був порівнянним у групах плацебо та інклісірану.

Загалом, жодних клінічно значущих змін у біохімічних маркерах функції печінки не виявлено в жодній групі; відсоток суб'єктів із клінічно значущим підвищенням цих маркерів був порівнянним між групами, і в обох групах більшість підвищених лабораторних рівнів повернулися до початкових рівнів при продовженні лікування інклісіраном або плацебо. Проте відсоток суб'єктів із потенційно клінічно значущим підвищенням ALT, а також AST був вищим у групі інклісірану, ніж у групі плацебо (19,7% проти

13,6% та 17,2% проти 11,1% відповідно). Випадків, що відповідають визначенню закону Хаю, не було. Побічні ефекти, пов'язані з безпекою для печінки, виявляються збалансованими між групою плацебо та групою інклісірану.

Що стосується біохімічних маркерів міопатії, клінічно значущих змін або значних дисбалансів не спостерігалось. Трохи більше суб'єктів у групі інклісірану, ніж у групі плацебо, мали рівень креатинінкінази $>5 \times \text{ВМН}$, $>5 \times$ і $\leq 10 \times \text{ВМН}$ і >10 і $\leq 20 \times \text{ВМН}$, але кількість була невеликою, і жоден суб'єкт у групі інклісірану не мав підвищення $>20 \times \text{ВМН}$ порівняно з 4 у групі плацебо. Крім того, 1 суб'єкт у групі плацебо мав асоційовану побічну реакція під час лікування (міалгію), порівняно з жодним суб'єктом у групі інклісірану. Більшість суб'єктів із нормальними вихідними значеннями залишалися в межах норми (65,6% інклісірану, 64% плацебо).

Не спостерігалось суттєвих відмінностей між групою плацебо та групою інклісірану щодо кардіологічного профілю безпеки, щодо неврологічних подій та нейрокогнітивних розладів, офтальмологічних побічних ефектів, побічних ефектів, пов'язаних із безпекою для нирок, біохімічних маркерів ниркової функції, змін hsCRP або зсувів середнього та медіанного hsCRP значеннями, змінами гематологічних чи коагуляційних параметрів, а також між попередньо наповненим шприцом у комерційній формі та флаконом і шприцом, які використовувалися в попередніх клінічних дослідженнях.

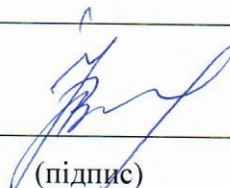
Що стосується безпеки в особливих популяціях, суттєвих відмінностей у побічних реакціях під час лікування та серйозних побічних реакціях під час лікування, пов'язаних із віком або статтю, не виявлено, а аналіз підгруп за расовою/етнічною приналежністю не виявив суттєвих відмінностей для попередньо визначених груп, але наразі кількість суб'єктів у підгрупах, окрім «білих» обмежена. Аналіз підгруп за нормальною, легкою та помірною нирковою недостатністю не виявив суттєвих відмінностей між плацебо та інклісіраном; для підгрупи тяжкої ниркової недостатності кількість досліджуваних занадто мала для однозначного висновку. Аналіз побічних ефектів за

	<p>функцією печінки для пулу безпеки базується на post-hoc класифікації функції печінки суб'єктів у пулі безпеки фази III на основі системи оцінки функції печінки Чайлда-П'ю, оскільки стан функції печінки не оцінювався як частина протоколу дослідження для ключових досліджень фази III. Аналіз побічних ефектів за функцією печінки згідно з цією ретроспективною класифікацією не виявив істотних відмінностей між суб'єктами, які отримували інклісіран, і плацебо, хоча інтерпретація обмежена post-hoc призначенням балів, а також низькою кількістю суб'єктів, що мали бал за Чайлд-П'ю >5; пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не досліджували, що відображено в узгодженій інформації про продукт. Антитіла до ліків (ADA) спостерігалися з низькою частотою і були порівнянними до і після введення дози. Жодних зв'язків між ADA та ПР, змінами рівня ХС-ЛПНГ або рівня PCSK9 виявлено не було. Крім того, при введенні інклісірану не спостерігалось системних алергічних реакцій або ознак або симптомів, що вказують на системні алергічні реакції. Побічні реакції під час лікування, пов'язані з гіперчутливістю, не вказують на відмінності між групами, за винятком подій у місці ін'єкції.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Інклісіран продемонстрував тривалий і стійкий ефект на зниження рівня PCSK9 із подальшим зниженням рівня ХС-ЛПНГ протягом 18 місяців терапії. Більшість учасників завершили дослідження ефективності лише з кількома припиненнями. Сильний позитивний ефект можна спостерігати за всіма первинними та вторинними клінічними кінцевими точками. Більше даних про довгострокову ефективність і безпеку буде отримано з поточних довгострокових досліджень. Учасники, які були досліджені в програмі III фази, належним чином представляють цільову популяцію для інклісірану як доповнення до фонові гіполіпемічної терапії у суб'єктів, які потребують подальшого зниження рівня ХС-ЛПНГ.</p> <p>Схоже, що профіль безпеки інклісірану та плацебо порівнянний, якщо застосовувати його на додаток до максимально переносимої терапії статинами (включаючи відсутність статинів у разі</p>

	<p>непереносимості статинів) і стандартного лікування у включених групах пацієнтів (гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія), атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, еквіваленти ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань). Набір даних про безпеку є великим і включає близько 1700 суб'єктів у кожній групі інклісірану та плацебо, які отримували лікування протягом 18 місяців; Зараз оцінюється безпека інклісірану, який призначається протягом більше ніж 18 місяців лікування, включаючи випробування серцево-судинних результатів. Прихильність до лікування в 3 основних дослідженнях III фази була високою, а кількість тих, хто відмовився від лікування, була низькою.</p> <p>На даний момент не було виявлено жодних ознак несприятливого впливу інклісірану на серцево-судинну захворюваність або смертність. Кількість побічних ефектів, пов'язаних із серцево-судинною захворюваністю та смертністю, низька; відповідні клінічні випробування тривають, і результати будуть надані пізніше.</p> <p>Кількість смертей була низькою та порівнянною в обох групах. Важкі та серйозні побічні явища виникали дещо частіше в групі плацебо, ніж у групі інклісірану, але чітких відмінностей у частоті чи характері побічних ефектів між групами не було.</p> <p>Загалом у дослідженнях III фази частота та тип поширених побічних ефектів були порівнянними між групою плацебо та інклісіраном, а відмінності між групами були невеликими, за винятком побічних ефектів у місці ін'єкції (плацебо 1,8%; інклісіран 8,2%). ПР у місці ін'єкції були локалізованими, переважно легкими або іноді помірними, тимчасовими та зникали без наслідків; жоден суб'єкт, який отримував інклісіран, не мав тяжкої або серйозної ПР у місці ін'єкції.</p> <p>Не було виявлено значних впливів інклісірану на відомі проблеми безпеки, виявлені в інших гіполіпідемічних методах лікування, таких як розлади печінки, нирок, діабет і порушення опорно-рухового апарату, але дещо більше суб'єктів в інклісірані порівняно з групою плацебо показали зрушення в бік гірший результат при побічних ефектах, пов'язаних із розвитком або погіршенням цукрового діабету та потенційно</p>
--	--

	<p>клінічно значущим підвищенням ALT (19,7% проти 13,6%) або AST (17,2% проти 11,1%). Не було виявлено суттєвих відмінностей у побічних реакція під час лікування та серйозних побічних реакція під час лікування, пов'язаних із віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю та безпечністю для печінки чи нирок. Антитіла до ліків (ADA) спостерігалися з низькою частотою і були порівнянними до і після введення дози. Жодних зв'язків між ADA та побічними ефектами, змінами рівня ХС-ЛПНГ або PССК9 виявлено не було. Загалом, виходячи з наданих даних, профіль безпеки інклісірану вважається прийнятним.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Плис І.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 № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмБХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Плацебо-контрольоване, подвійно сліпе, рандомізоване дослідження для оцінки ефекту 300 мг інклісірану натрію, введеного у вигляді підшкірних ін'єкцій суб'єктам з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ) або еквівалентами ризику АСССЗ та підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНГ) (ORION-11) (MDCO-PCS-17-08) Протокол №.: MDCO-PCS-17-08 від 31.01.2019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 1 Листопада 2017 по 27 Серпень 2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чехія, Німеччини, Угорщина, Польща, Південна Африка, Україна, Великобританія

9. Кількість досліджуваних	1500 (запланована) 1617 (фактична)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив лікування інклісіраном на: рівні ХС-ЛПНГ на 510-й день і скориговану за часом відсоткову зміну рівнів ХС-ЛПНГ від вихідного рівня між рівнями на 90-й день і на 540-й день.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: подвійне (учасник; особа, що проводить лікування) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Вік: 18 років та старше. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні. <u>Критерії включення:</u> АСССЗ в анамнезі (ішемічна хвороба серця [ІХС], серцево-судинне захворювання [ССЗ] або захворювання периферичних артерій [ЗПА]). Рівень ХС-ЛПНГ у сироватці $\geq 1,8$ мілімоль (ммоль)/літр (л) (≥ 70 мг/дл). Тригліцериди натще $< 4,52$ ммоль/л (< 400 мг/дл) під час скринінгу. Розрахована швидкість клубочкової фільтрації > 30 мл/хв за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) із застосуванням стандартизованої клінічної методології. Учасники, які приймають статини, повинні отримувати максимально переносиму дозу. Учасники, які не приймають статини, повинні мати задокументовані докази непереносимості всіх доз принаймні 2 різних статинів. Суб'єкти, які отримують ліпідознижувальну терапію (таку як статини та/або езетиміб), повинні приймати стабільну дозу протягом ≥ 30 днів до скринінгу без планового прийому ліків або зміни дози під час участі в дослідженні. Суб'єкти були готові та здатні дати інформовану згоду перед початком будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням, і готові дотримуватися всіх необхідних процедур дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інклісіран Учасники отримують підшкірні ін'єкції натрію інклісірану 300 мг у 1.5 мл розчину (що

	еквівалентно 284 мг інклісірану) у день 1, день 90; після чого кожні 6 місяців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (Фізіологічний розчин (стерильний; 0,9 %)) Учасники отримують підшкірні ін'єкції плацебо (1,5 мл) у день 1, день 90; після чого кожні 6 місяців.
15. Супутня терапія	Статини та/або езетиміб
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Вимірювання первинних результатів</u> Відсоткова зміна рівню ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 510] Скоригована за часом відсоткова зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня [Часові рамки: базовий рівень, день 90] <u>Вимірювання вторинних результатів</u> Абсолютна зміна рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510] Скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня і до 540-го дня [Часові рамки: базовий рівень, день 90] Відсоткова зміна пропротеїнконвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) від базового рівня до 510-го дня [часові рамки: вихідний рівень, день 510] Відсоткова зміна загального холестерину від базового рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510] Відсоткова зміна аполіпопротеїну В (Аpo-B) від вихідного рівня до 510-го дня [Часові рамки: вихідний рівень, день 510] Відсоткова зміна холестерину ліпопротеїнів невисокої густини (ХС-нелПВГ) від вихідного рівня до дня 510 [Часові рамки: вихідний рівень, день 510]
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	конфіденційно
20. Результати ефективності	<u>Абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до дня 510</u>

	<p>Скоригована на плацебо абсолютна зміна рівня ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня становила - 51,9 мг/дл ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня</u></p> <p>Порівняно з плацебо, скоригована за часом абсолютна зміна від вихідного рівня після 90 дня і до 540 дня становила - 48,9 мг/дл ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна PCSK9 від базової лінії до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна PCSK9 від вихідного рівня до 510-го дня становила - 79,3% ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна загального холестерину від вихідного рівня до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна загального холестерину від вихідного рівня до 510-го дня становила - 29,8% ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна Аро-В від вихідного рівня до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна Аро-В від вихідного рівня до 510-го дня становила - 38,9% ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Відсоткова зміна ХС-неЛПВГ від вихідного рівня до дня 510</u></p> <p>Скоригована на плацебо відсоткова зміна ХС-неЛПВГ від вихідного рівня до 510-го дня становила - 43,3% ($p < 0,0001$)</p>
21. Результати безпеки	<p>Набір даних щодо безпеки в основному базується на об'єднаних результатах безпеки з підтверджувальних, рандомізованих, подвійних сліпих, 18-місячних, плацебо-контрольованих досліджень фази III ORION-9 [гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH)], ORION-10 [Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (ASCVD)] та ORION-11 (ASCVD та еквіваленти ризику ASCVD), охоплюючи близько 3600 суб'єктів, які отримували лікування протягом більше року. Таким чином, експозиція пацієнтів у базових дослідженнях вважається великою, що включає близько 1700 суб'єктів у кожній групі інклісірану та плацебо, які отримували лікування протягом 18 місяців.</p> <p>Вибування було низьким у групі інклісірану, а також у групі плацебо: 94,4% і 92,8% відповідно завершили дослідження фази III та 90,9% і 90,6% відповідно, які отримали всі 4 дози досліджуваного</p>

препарату. Демографічні характеристики, відповідні фактори ризику серцево-судинних захворювань та інші супутні захворювання, використання ліпомодифікуючої терапії та зареєстровані попередні та супутні ліки, які приймалися під час рандомізації, були достатньо збалансовані між групами лікування. Приблизно одна третина суб'єктів, включених до пулу безпеки, були жінки.

Загалом у дослідженнях III фази частота та тип поширених побічних ефектів були порівнянними в групі плацебо та інклісірану.

Кількість і відсоток смертей у групі плацебо та інклісірану були порівнянними, але цифри занадто малі, щоб робити чіткі висновки.

Частота важких побічних реакцій була вищою при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні інклісірану (15,3% проти 13,0%); найпоширенішими тяжкими ПР були гострий інфаркт міокарда (1,5%, 0,8%), ішемічна хвороба серця (0,9%, 1,0%) та застійна серцева недостатність (0,6%, 0,4%). Подібним чином загальні серйозні побічні ефекти виникали частіше в групі плацебо, ніж у групі інклісірану, але чітких відмінностей у частоті чи характері побічних ефектів між групами не було. Серйозні ПР були переважно серцево-судинними подіями, і приблизно половина з них вважалася серйозними.

Найпоширенішими побічними ефектами, які виникали частіше при застосуванні інклісірану, ніж при застосуванні плацебо, були цукровий діабет, назофарингіт, артралгія, біль у спині, інфекція сечовивідних шляхів, діарея, бронхіт, кашель, головний біль, стенокардія, запаморочення, біль у кінцівках, задишка та реакція у місці ін'єкції, в той час як остеоартрит, підвищення рівня креатинфосфокінази крові, несерцевий біль у грудній клітині та грип виникали частіше у групі плацебо, ніж у групі інклісірану. Однак, за винятком побічних ефектів у місці ін'єкції (плацебо 1,8%; інклісіран 8,2%), ці відмінності між групами були невеликими.

ПР у місці ін'єкції були локалізованими, переважно легкими або іноді помірними, тимчасовими та зникали без наслідків; жоден суб'єкт, який

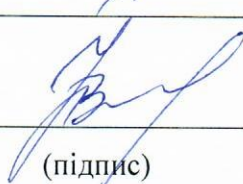
	<p>отримував інклісіран, не мав важкого або серйозного небажаного явища у місці ін'єкції.</p> <p>Загалом побічні ефекти, пов'язані з розвитком або погіршенням цукрового діабету, були збалансовані між інклісіраном і плацебо. Трохи більше побічних ефектів підвищення HbA1c (плацебо 0,2%, інклісіран 0,5%) та гіперглікемії (0,8%, 1,4%) виникали в групі інклісірану порівняно з групою плацебо, але цукровий діабет 2 типу виникав частіше у групі плацебо (1,2%), ніж у групі інклісірану (0,8%). Результати для суб'єктів із цукровим діабетом на початковому рівні були порівнянними між групою інклісірану та плацебо, тоді як у суб'єктів без цукрового діабету на початковому рівні кількісно трохи більше в групі плацебо (4,7%), ніж у групі інклісірану (4,4%), де була побічна реакція під час лікування пов'язана з розвитком цукрового діабету. Не було чітких клінічно значущих відмінностей між суб'єктами, які отримували плацебо та інклісіран, щодо зміни рівня контролю глюкози натщесерце, HbA1c та категорії контролю глюкози з використанням останніх значень лікування, але трохи більше суб'єктів у групі інклісірану порівняно з плацебо показали зрушення в бік гіршого результату. У суб'єктів, у яких початково не було діабету, новий початок цукрового діабету спостерігався у 4,7% пацієнтів, які отримували плацебо, та 4,3% пацієнтів, які отримували інклісіран. У суб'єктів з порушенням толерантності до глюкози на початку дослідження цукровий діабет уперше виник у 13,8% пацієнтів, які приймали плацебо, і у 14,6% пацієнтів, які приймали інклісіран. Час до появи нового діабету був порівнянним у групах плацебо та інклісірану.</p> <p>Загалом, жодних клінічно значущих змін у біохімічних маркерах функції печінки не виявлено в жодній групі; відсоток суб'єктів із клінічно значущим підвищенням цих маркерів був порівнянним між групами, і в обох групах більшість підвищених лабораторних рівнів повернулися до початкових рівнів при продовженні лікування інклісіраном або плацебо. Проте відсоток суб'єктів із потенційно клінічно значущим підвищенням ALT, а також AST був вищим у групі інклісірану, ніж у групі плацебо (19,7% проти</p>
--	--

	<p>13,6% та 17,2% проти 11,1% відповідно). Випадків, що відповідають визначенню закону Хаю, не було. Побічні ефекти, пов'язані з безпекою для печінки, виявляються збалансованими між групою плацебо та групою інклісірану.</p> <p>Що стосується біохімічних маркерів міопатії, клінічно значущих змін або значних дисбалансів не спостерігалось. Трохи більше суб'єктів у групі інклісірану, ніж у групі плацебо, мали рівень креатинінкінази $>5 \times \text{VMH}$, $>5 \times i \leq 10 \times \text{VMH}$ і >10 і $\leq 20 \times \text{VMH}$, але кількість була невеликою, і жоден суб'єкт у групі інклісірану не мав підвищення $>20 \times \text{VMH}$ порівняно з 4 у групі плацебо. Крім того, 1 суб'єкт у групі плацебо мав асоційовану побічну реакція під час лікування (міалгію), порівняно з жодним суб'єктом у групі інклісірану. Більшість суб'єктів із нормальними вихідними значеннями залишалися в межах норми (65,6% інклісірану, 64% плацебо).</p> <p>Не спостерігалось суттєвих відмінностей між групою плацебо та групою інклісірану щодо кардіологічного профілю безпеки, щодо неврологічних подій та нейрокогнітивних розладів, офтальмологічних побічних ефектів, побічних ефектів, пов'язаних із безпекою для нирок, біохімічних маркерів ниркової функції, змін hsCRP або зсувів середнього та медіанного hsCRP значеннями, змінами гематологічних чи коагуляційних параметрів, а також між попередньо наповненим шприцом у комерційній формі та флаконом і шприцом, які використовувалися в попередніх клінічних дослідженнях.</p> <p>Що стосується безпеки в особливих популяціях, суттєвих відмінностей у побічних реакціях під час лікування та серйозних побічних реакціях під час лікування, пов'язаних із віком або статтю, не виявлено, а аналіз підгруп за расовою/етнічною приналежністю не виявив суттєвих відмінностей для попередньо визначених груп, але наразі кількість суб'єктів у підгрупах, окрім «білих» обмежена. Аналіз підгруп за нормальною, легкою та помірною нирковою недостатністю не виявив суттєвих відмінностей між плацебо та інклісіраном; для підгрупи тяжкої ниркової недостатності кількість досліджуваних занадто мала для однозначного висновку. Аналіз побічних ефектів за</p>
--	--

	<p>функцією печінки для пулу безпеки базується на post-hoc класифікації функції печінки суб'єктів у пулі безпеки фази III на основі системи оцінки функції печінки Чайлда-П'ю, оскільки стан функції печінки не оцінювався як частина протоколу дослідження для ключових досліджень фази III. Аналіз побічних ефектів за функцією печінки згідно з цією ретроспективною класифікацією не виявив істотних відмінностей між суб'єктами, які отримували інклісіран, і плацебо, хоча інтерпретація обмежена post-hoc призначенням балів, а також низькою кількістю суб'єктів, що мали бал за Чайлд-П'ю >5; пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не досліджували, що відображено в узгодженій інформації про продукт. Антитіла до ліків (ADA) спостерігалися з низькою частотою і були порівнянними до і після введення дози. Жодних зв'язків між ADA та ПР, змінами рівня ХС-ЛПНГ або рівня PCSK9 виявлено не було. Крім того, при введенні інклісірану не спостерігалось системних алергічних реакцій або ознак або симптомів, що вказують на системні алергічні реакції. Побічні реакції під час лікування, пов'язані з гіперчутливістю, не вказують на відмінності між групами, за винятком подій у місці ін'єкції.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Інклісіран продемонстрував тривалий і стійкий ефект на зниження рівня PCSK9 із подальшим зниженням рівня ХС-ЛПНГ протягом 18 місяців терапії. Більшість учасників завершили дослідження ефективності лише з кількома припиненнями. Сильний позитивний ефект можна спостерігати за всіма первинними та вторинними клінічними кінцевими точками. Більше даних про довгострокову ефективність і безпеку буде отримано з поточних довгострокових досліджень. Учасники, які були досліджені в програмі III фази, належним чином представляють цільову популяцію для інклісірану як доповнення до фонові гіполіпідемічної терапії у суб'єктів, які потребують подальшого зниження рівня ХС-ЛПНГ.</p> <p>Схоже, що профіль безпеки інклісірану та плацебо порівнянний, якщо застосовувати його на додаток до максимально переносимої терапії статинами (включаючи відсутність статинів у разі</p>

	<p>непереносимості статинів) і стандартного лікування у включених групах пацієнтів (гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія), атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, еквіваленти ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань). Набір даних про безпеку є великим і включає близько 1700 суб'єктів у кожній групі інклісірану та плацебо, які отримували лікування протягом 18 місяців; Зараз оцінюється безпека інклісірану, який призначається протягом більше ніж 18 місяців лікування, включаючи випробування серцево-судинних результатів. Прихильність до лікування в 3 основних дослідженнях III фази була високою, а кількість тих, хто відмовився від лікування, була низькою. На даний момент не було виявлено жодних ознак несприятливого впливу інклісірану на серцево-судинну захворюваність або смертність. Кількість побічних ефектів, пов'язаних із серцево-судинною захворюваністю та смертністю, низька; відповідні клінічні випробування тривають, і результати будуть надані пізніше.</p> <p>Кількість смертей була низькою та порівнянною в обох групах. Важкі та серйозні побічні явища виникали дещо частіше в групі плацебо, ніж у групі інклісірану, але чітких відмінностей у частоті чи характері побічних ефектів між групами не було. Загалом у дослідженнях III фази частота та тип поширених побічних ефектів були порівнянними між групою плацебо та інклісіраном, а відмінності між групами були невеликими, за винятком побічних ефектів у місці ін'єкції (плацебо 1,8%; інклісіран 8,2%). ПР у місці ін'єкції були локалізованими, переважно легкими або іноді помірними, тимчасовими та зникали без наслідків; жоден суб'єкт, який отримував інклісіран, не мав тяжкої або серйозної ПР у місці ін'єкції.</p> <p>Не було виявлено значних впливів інклісірану на відомі проблеми безпеки, виявлені в інших гіполіпідемічних методах лікування, таких як розлади печінки, нирок, діабет і порушення опорно-рухового апарату, але дещо більше суб'єктів в інклісірані порівняно з групою плацебо показали зрушення в бік гірший результат при побічних ефектах, пов'язаних із розвитком або погіршенням цукрового діабету та потенційно</p>
--	--

	<p>клінічно значущим підвищенням ALT (19,7% проти 13,6%) або AST (17,2% проти 11,1%).</p> <p>Не було виявлено суттєвих відмінностей у побічних реакція під час лікування та серйозних побічних реакція під час лікування, пов'язаних із віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю та безпечністю для печінки чи нирок.</p> <p>Антитіла до ліків (ADA) спостерігалися з низькою частотою і були порівнянними до і після введення дози. Жодних зв'язків між ADA та побічними ефектами, змінами рівня ХС-ЛПНГ або PССК9 виявлено не було.</p> <p>Загалом, виходячи з наданих даних, профіль безпеки інклісірану вважається прийнятним.</p>
--	---

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

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 7

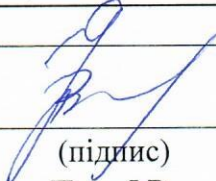
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите однодозове дослідження у паралельних групах для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки та безпеки інклісірану у пацієнтів із порушеннями функції печінки порівняно з пацієнтами із нормальною функцією печінки MDCO-PCS-18-02 (Протокол № MDCO-PCS-18-02 від 14.092018)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	від 14 листопада 2018 р. до 24 травня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	28 пацієнтів завершили дослідження; 10 пацієнтів із печінковою недостатністю класу А за Чайлд-П'ю (легка печінкова недостатність), 6 пацієнтів із печінковою недостатністю класу В за Чайлд-П'ю (помірна печінкова недостатність) та 12 пацієнтів із контрольної групи (з нормальною функцією печінки)

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основа мета дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> Кількісно оцінити вплив різних ступенів печінкової недостатності (клас А та В за Чайлд-П'ю порівняно зі здоровими пацієнтами) на фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) інклісірану з метою розробки рекомендацій щодо дозування у пацієнтів із печінковою недостатністю <p>Додаткова мета дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінка безпеки та переносимості інклісірану з метою розробки рекомендацій щодо дозування у пацієнтів із печінковою недостатністю
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, однодозове відкрите дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<p>Чоловіки або жінки віком від 18 до 79 років включно, які важили щонайменше 50 кг (110 фунтів) та мали індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 40 кг/м² на момент скринінгу. Жінки не були вагітними, не годували груддю, використовували подвійний бар'єрний метод контрацепції, перебували в постменопаузі або були хірургічно стерильними. Учасники з нормальною функцією печінки були здорові. Пацієнти були розподілені на три паралельні дослідницькі групи залежно від функції печінки під час скринінгу. Учасники з нормальною функцією печінки отримували препарат після завершення прийому пацієнтами з печінковою недостатністю, щоб забезпечити порівнянність демографічних показників щодо віку (± 10 років), ІМТ ($\pm 20\%$), статі та расової приналежності (за можливості).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ін'єкція інклісірану (Ін'єкція «Сібрави») Доза = Натрію Інклісіран 300 мг/1,5 мл (еквівалентно 284 мг інклісірану) вводився у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції у перший день Разова доза</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакодинаміка: У ході фармакодинамічних досліджень вимірювали вплив інклісірану на загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), розраховували рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ, бета-кількісне визначення проводилося, якщо рівень ТГ був високим або ХС ЛПНГ був низьким), а також рівні білка пропротеїнконвертази 9-го</p>

	<p>субтилізин-кексинового типу (PCSK9) на початку лікування, через 4 години, 48 годин, 96 годин (5-й день), 144 години після прийому дози (7-й день), на 30-й день (± 3 дні) та 60-й день (± 3 дні).</p> <p>Фармакокінетика: Серійні зразки крові для аналізу ФК відбирали за 0 годин до введення інклісірану та через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96 і 144 години, на 14-й день і 30-й день після введення препарату. Об'єднані зразки сечі відбирали через 0-6, 6-12, 12-24 та 24-48 годин після введення препарату. Концентрації інклісірану в плазмі та сечі вимірювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з часопрелітним мас-спектрометром.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека: Збиралися дані про небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ), показники життєдіяльності, електрокардіограми (ЕКГ), результати фізикального обстеження та клініко-лабораторні показники.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розмір вибірки з мінімум 18-24 учасників дослідження (по 6 у кожній групі з порушенням функції печінки та 6-12 учасників із нормальною функцією печінки) був обраний на основі доцільності та клінічної оцінки для забезпечення достатньої точності опису впливу печінкової недостатності на ФК інклісірану.</p> <p>Первинний аналіз, запланований для цього дослідження, полягав в оцінці ФК інклісірану після введення одноразової дози у пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки (контрольна група). Первинні параметри ФК були проаналізовані для оцінки співвідношення середніх геометричних значень і відповідного 90% довірчого інтервалу (ДІ) співвідношення між кожним рівнем порушення функції печінки порівняно з контрольною групою. Крім того, було проведено математичне моделювання взаємозв'язків між функцією печінки та відповідними параметрами ФК.</p> <p>Концентрації в плазмі та параметри ФК були узагальнені за показниками печінкової функції з використанням описової статистики (кількість, середнє арифметичне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації [CV%], середнє геометричне, геометричний CV%, медіана, мінімум і максимум).</p> <p>Для демографічних та вихідних параметрів були надані описові статистичні дані. Описова</p>

	<p>статистика включала середні значення, медіани, стандартні відхилення, мінімум і максимум для неперервних змінних, а також частоту і відсоток для категоріальних змінних. Перевірка статистичних гіпотез для демографічних і вихідних параметрів не планувалася. Однак, коли це було доречно, р-значення та двосторонні 95% ДІ могли бути оцінені для параметрів, не пов'язаних із ФК.</p> <p>Надано зведені таблиці та переліки даних з безпеки, включаючи НЯ, результати лабораторних досліджень, дані ФК, дані ФД, ЕКГ та показники життєдіяльності.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Н/Д</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо фармакодинаміки: ХС ЛПНГ, PCSK9 і ТГ знизилися від вихідного рівня до 60-го дня в усіх групах. Зниження було менш вираженим у групі пацієнтів із помірною печінковою недостатністю. Серед пацієнтів із помірною печінковою недостатністю найменшу відповідь на інклісіран мали пацієнти з найвищим рівнем недостатності (9 балів за шкалою ЧП). Зміни рівня ТГ від вихідного рівня до 60-го дня були різними у трьох групах, а рівень ХС ЛПВГ підвищився у всіх групах. Загалом, вплив інклісірану на показники ФД зменшувався при помірній печінковій недостатності.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики: Системна експозиція інклісірану (максимальна концентрація в плазмі крові [C_{max}] та площа під кривою «концентрація-час» [AUC]) загалом була вищою у пацієнтів із печінковою недостатністю порівняно з учасниками з нормальною функцією печінки, причому найвищі значення спостерігалися у пацієнтів із помірним порушенням функції печінки. У пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності середнє геометричне значення C_{max}, AUC_{last} та AUC_{inf} інклісірану було в 1,07, 1,24 та 1,33 рази більшим порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, відповідно. У пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки середнє геометричне значення C_{max}, AUC_{last} та AUC_{inf} інклісірану було у 2,11, 2,03 та 2,04 рази більшим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки, відповідно.</p> <p>Період напіввиведення та час досягнення C_{max} (T_{max}) були відносно однаковими у групах</p>

	<p>пацієнтів із різними показниками функції печінки і становили від 7,01 до 9,38 год та від 4,0 до 6,0 год, відповідно, без явної тенденції до зміни залежно від ступеня печінкової недостатності. Загалом, як середні значення CL/F, так і Vd/F інклісірану знижувалися зі збільшенням ступеня печінкової недостатності.</p> <p>Порівняння CLR інклісірану (6,59 л/год) із загальним кліренсом (CL/F) інклісірану (37,6 л/год) у пацієнтів із нормальною функцією печінки вказує на те, що приблизно 82,5 % елімінації інклісірану з плазми зумовлено печінковим поглинанням. Інклісіран не визначався в плазмі крові у більшості пацієнтів через 48 годин, незалежно від стану печінки.</p> <p>При дослідженні взаємозв'язку між параметрами ФК інклісірану (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, CL/F та Vd/F) та функцією печінки (шкала ЧП, міжнародне нормалізоване відношення, альбумін, білірубін, протромбіновий час, аспартат-амінотрансфераза та аланінамінотрансфераза) було виявлено сильну позитивну кореляцію між AUC_{last} та AUC_{inf} та шкалою ЧП (R = 0,713 і R = 0,735 відповідно) та між AUC_{last} і AUC_{inf} і вихідним рівнем білірубіну (R = 0,735 і R = 0,776 відповідно). Крім того, сильна негативна кореляція спостерігалася між AUC_{inf} та альбуміном (R = -0,721). Інших сильних кореляцій не спостерігалось.</p>
21. Результати безпеки	<p>Летальних випадків та НЯ, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні, не спостерігалось.</p> <p>Повідомлялося, що всі НЯ були транзиторними. Повідомлялося про одне серйозне НЯ – судоми – у пацієнта з помірною печінковою недостатністю. Серйозне НЯ минуло і було розцінене як таке, що не пов'язане з досліджуваним препаратом. Повідомлялося про одне НЯ середнього ступеня тяжкості (блювання). Всі інші НЯ були легкого ступеня тяжкості.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про кашель (3 випадки: 2 – у 2/10 (20,0%) пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності та 1 – у 1/6 (16,7%) пацієнтів із помірним ступенем печінкової недостатності).</p> <p>Іншими поширеними НЯ були цукровий діабет (2 випадки, про які повідомляли 2/10 [20,0%] пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки); дизурія (2 випадки, про які повідомляли 1/10 [10,0%] пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки та 1/12 [8,3%] пацієнтів із нормальною функцією печінки); біль у місці ін'єкції (2 випадки, про які повідомили 2/10 [20%]</p>

	<p>пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності); генералізований свербіж (2 випадки, про 1 випадок повідомили 1/10 [10%] пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності та 1 випадок – 1/6 [16,7%] пацієнтів із помірним ступенем печінкової недостатності); блювання (2 випадки, про які повідомили 2/10 [20,0%] пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності).</p> <p>Усі пов'язані з лікуванням НЯ були легкого ступеня тяжкості та виникали у пацієнтів із легким або помірним ступенем печінкової недостатності.</p> <p>Хоча у кількох пацієнтів були зареєстровані клінічно значущі (КЗ) результати клінічних лабораторних досліджень, жоден з результатів не призвів до НЯ.</p> <p>Не повідомлялося про виявлення КЗ результатів на ЕКГ або в життєво важливих показниках. Незвичайних або неочікуваних НЯ не спостерігалось.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами дослідження не рекомендовано коригувати дозу інклісірану для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого або помірною ступеня тяжкості. Загалом інклісіран добре переносився при одноразовому підшкірному введенні дози 300 мг пацієнтам із легким ступенем печінкової недостатності, помірним ступенем печінкової недостатності та з нормальною функцією печінки.</p> <p>У пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності Смах інклісірану була подібною до Смах інклісірану та в 1,33 рази вищою за AUCinf інклісірану порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. У пацієнтів із помірним ступенем печінкової недостатності Смах інклісірану була у 2,1 рази вищою, а AUCinf – у 2,04 рази вищою порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Інклісіран не визначався в плазмі крові у більшості пацієнтів через 48 годин, незалежно від стану печінки.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">  <hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black;"/> (підпис) Плис І.В. <hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black;"/> (П. І. Б.) </p>

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 8

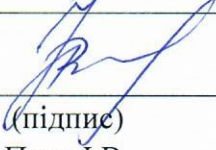
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите однодозове дослідження у паралельних групах для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки та безпеки інклісірану у пацієнтів із порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок (ORION-7) MDCO-PCS-16-03 (Протокол № MDCO-PCS-16-03 від 06.12.2017 (останнє уточнення))
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	від 01 червня 2017 р. до 04 квітня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нова Зеландія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: від 24 до 32 пацієнтів (від 6 до 8 пацієнтів у групі) Проаналізовано: 31 пацієнт Усі пацієнти, які взяли участь у дослідженні, були включені в основну популяцію, популяцію для оцінки безпеки та популяцію для оцінки ФД.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кількісно оцінити вплив різних ступенів ниркової недостатності на фармакокінетику (ФК) інклісірану • Оцінити безпеку та переносимість з метою розробки рекомендацій щодо дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю <p>Додаткові цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Додатковою метою цього дослідження було оцінити вплив інклісірану на ліпіди, ліпопротеїни (загальний холестерин [ЗХС], тригліцериди [ТГ], холестерин ліпопротеїдів високої густини [ХС ЛПВГ], розрахований та виміряний за допомогою бета-кількісного визначення холестерину ліпопротеїдів низької густини [ХС ЛПНГ]), а також рівні білка пропротеїнконвертази 9-го субтилізин-кексинового типу (PCSK9), виміряні у відсотках зміни порівняно з вихідним рівнем
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите однодозове дослідження I фази для оцінки безпеки, переносимості, ФК та фармакодинаміки (ФД) разової дози 300 мг натрію інклісірану, що вводилася підшкірно (SC).</p> <p>Скринінгові дослідження проводилися протягом 30 днів до введення препарату. Відповідні учасники були прийняті в клінічне відділення дослідження за день до введення препарату (День -1) і перебували в ньому щонайменше 24 години після введення препарату. Кожному суб'єкту вводили разову дозу 300 мг натрію інклісірану. Зразки плазми та загальні аналізи сечі відбирали в період від 0 годин до 48 годин після введення дози для визначення ФК інклісірану.</p> <p>Остаточна оцінка безпеки була проведена під час останнього візиту для оцінки безпеки на 60-й день. Спостереження за пацієнтами продовжували до тих пір, поки рівень ХС ЛПНГ не повертався до рівня в межах 50 % від вихідного рівня або до 180-го дня, залежно від того, що наставало раніше. Під час кожного візиту збирали дані про рівні ХС ЛПНГ, небажані явища (НЯ), серйозні НЯ (СНЯ), супутні препарати та лабораторні оцінки безпеки.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки та жінки віком від 18 до 80 років. Учасники повинні були відповідати критеріям включення на основі розрахункових діапазонів CrCl для групи з нормальною функцією нирок та груп з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Доза = Натрію Інклісіран 300 мг/1,5 мл (еквівалентно 284 мг інклісірану) вводився у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції. Разова доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика: Первинними кінцевими точками цього дослідження були: Оцінка ФК інклісірану, діючої речовини препарату, що вимірюється за такими показниками: максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) час досягнення C_{max} (T_{max}) площа під кривою концентрації в плазмі від часу 0 годин до 24 годин (AUC₀₋₂₄) площа під кривою концентрації в плазмі крові від часу 0 годин до 48 годин (AUC₀₋₄₈) площа під кривою «концентрація-час», розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій від часу нуль до часу t, де t - час останнього вимірювання концентрації (AUC_{0-t}) площа під кривою концентрації в плазмі крові від часу 0 годин до нескінченності (AUC_{inf}) константа уявної швидкості термінального виведення, розрахована за допомогою лінійної регресії термінальної лінійної частини кривої залежності концентрації від часу (λ_z) період напіввиведення (t_{1/2}) уявний кліренс препарату (CL/F) уявний об'єм розподілу (V_d/F) загальна кількість досліджуваного лікарського засобу, що виводиться з сечею (A_e) протягом 48 годин після введення досліджуваного препарату швидкість виведення з сечею протягом певного інтервалу збору, фракція, що виводиться (F_e) нирковий кліренс, пов'язаний з різними ступенями ниркової недостатності (CLR)</p> <p>Фармакодинаміка: Додатковими кінцевими точками цього дослідження були: оцінка ФД, виміряна за відсотком зміни від вихідного рівня ліпідів, ліпопротеїдів (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВГ розрахований і виміряний за методом бета-кількісного визначення (beta-quant) ХС ЛПНГ) через 4 год, 48 год, на 4-й день, 7-й день, 30-й день, 60-й день, 120-й день і 180-й день (якщо застосовно).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Параметрами безпеки були НЯ, оцінка життєво важливих показників, фізикальні обстеження,

	електрокардіограми та клініко-лабораторні оцінки.
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки: 31 пацієнт.</p> <p>Популяції для аналізу: Популяції для оцінки ФК та ФД включали усіх учасників дослідження, які отримували досліджуваний препарат і мали 1 або більше оцінюваних параметрів ФК або ФД відповідно. Популяція для оцінки безпеки складалася з усіх учасників дослідження, які отримали принаймні 1 дозу інклісірану.</p> <p>Аналізи фармакокінетики: Зразки крові для аналізу концентрації інклісірану в плазмі відбирали в учасників дослідження натще перед ін'єкцією, через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 і 48 годин, а також на 4, 7, 14 і 30-й день після введення дози. Аналіз концентрації інклісірану також проводився на об'єднаних зразках сечі, зібраних від 0 до 6 годин, від 6 до 12 годин, від 12 до 24 годин та від 24 до 48 годин після введення дози. Параметри ФК плазми та сечі розраховували з використанням некомпартментних підходів за допомогою програм Phoenix WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation) та SAS версії 9.3 (SAS Institute, Inc), відповідно.</p> <p>Аналізи безпеки: Усі результати щодо безпеки були отримані на основі популяції для оцінки безпеки. Статистичних порівнянь між показниками функції нирок для даних з безпеки не проводилося.</p> <p>Усі таблиці НЯ були виконані за функцією нирок та загалом і включали кількість та відсоток пацієнтів.</p> <p>Аналізи фармакодинаміки: Надано перелік часу відбору зразків ФД та результати. Отримані значення, зміна від вихідних значень та відсоток зміни від вихідних значень у кінцевих точках ФД були узагальнені за функцією нирок та візитом з використанням описової статистики для популяції для оцінки ФД.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	<p>Результати щодо фармакокінетики: AUC_{0-inf} для інклісірану збільшувалася зі збільшенням ступеня ниркової недостатності. Максимальна концентрація в плазмі крові також збільшувалася зі збільшенням ступеня ниркової недостатності, з більш ніж 4-кратним збільшенням при тяжкому ступені ниркової недостатності. Однак інклісіран не визначався в</p>

	<p>плазмі крові жодної з досліджуваних груп через 48 годин.</p> <p>Результати щодо фармакодинаміки: ФД вплив інклісірану був подібним у пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із нормальною функцією нирок як за величиною, так і за тривалістю впливу на рівні PCSK9 та ХС ЛПНГ. Вища експозиція інклісірану не корелювала з ФД відповіддю.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати щодо безпеки: Не було відзначено помітних відмінностей у результатах щодо безпеки серед учасників дослідження, які отримували інклісіран.</p> <p>Реакції у місці ін'єкції були рідкісними, транзиторними та мали легкий або помірний ступінь тяжкості.</p> <p>Інклісіран добре переносився, при цьому не спостерігалось відмінностей між групами з нормальною функцією нирок та легкими, помірними або важкими порушеннями функції нирок.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>У пацієнтів із нирковою недостатністю, які отримують лікування інклісіраном, спостерігається більша експозиція препарату в плазмі крові, але це не впливає на ФД відповідь на інклісіран з точки зору досягнутого рівня ХС ЛПНГ, зниження рівня PCSK9 або тривалості ефекту. Більше того, ці результати свідчать про те, що інклісіран може безпечно застосовуватися у пацієнтів із легкою, помірною або важкою нирковою недостатністю без необхідності коригування дози або режиму дозування у пацієнтів, які мають встановлене ССЗ атеросклеротичного генезу і високий ризик подальших серйозних серцево-судинних ускладнень.</p>

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

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СІБРАВА, розчин для ін'єкцій, 284 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ, Швейцарія Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія
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 (автономним досьє); нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження з подвійною імітацією та контролем за плацебо і позитивним контролем для оцінки електрокардіографічних ефектів інклісірану у здорових добровольців (ORION-12) MDCO-PCS-17-09 Протокол MDCO-PCS-17-09 (останнє уточнення від 07.09.2018)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	від 24 вересня 2018 р. до 16 квітня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Було включено 48 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Основна мета полягала в оцінці впливу надтерапевтичної дози інклісірану на серцеву реполяризацію, що оцінювалася за інтервалом QT

	<p>(QTc), скоригованим з урахуванням частоти серцевих скорочень (ЧСС) з корекцією за формулою Фрідерічіа (QTcF).</p> <p>Додаткові цілі:</p> <p>Додаткові кінцеві точки включали інші параметри ЕКГ, включаючи частоту серцевих скорочень, інтервал PR та інтервал QRS, а також взаємозв'язок між ddQTcF та концентраціями інклісірану в плазмі крові.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, подвійне сліпе, тристороннє перехресне дослідження I фази кардіальної безпеки із подвійною імітацією та контролем за плацебо і позитивним контролем із використанням надтерапевтичної дози інклісірану за участю здорових добровольців.</p> <p>Пацієнти були рандомізовані для отримання всіх 3 наступних варіантів лікування, які застосовувалися перехресним методом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Надтерапевтична доза натрію інклісірану (900 мг [3 підшкірних ін'єкції по 300 мг в 1,5 мл кожна]) та 1 доза плацебо, що відповідає таблетці моксифлоксацину, вкритій оболонкою, для перорального застосування • Розчин плацебо, що відповідає інклісірану (3 підшкірних ін'єкції по 1,5 мл) та 1 доза плацебо, що відповідає таблетці моксифлоксацину, вкритій оболонкою, для перорального застосування • Позитивний контроль моксифлоксацином (пероральна таблетка, вкрита оболонкою, 400 мг) та розчин плацебо, що відповідає інклісірану (3 підшкірних ін'єкції по 1,5 мл кожна). <p>Кожен пацієнт був рандомізований для отримання однієї з шести послідовностей лікування з мінімальним 7-денним періодом вимивання між курсами.</p> <p>Зразки крові для аналізу фармакокінетики (ФК) були узгоджені за часом із записами ЕКГ і відбиралися за 60, 45 і 30 хв до прийому препарату та через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 і 48 годин після прийому препарату.</p> <p>Безперервний моніторинг ЕКГ проводили щонайменше за 60 хв до введення до 48 год (+30 хв) після введення за допомогою ЕКГ у 12-ти відведеннях (Mortara Surveyor; Mortara Instrument, Inc., Milwaukee, WI). Три записи (з інтервалом ~1 хв) були вилучені з телеметричних даних протягом 5-хвилинного вікна за 60, 45 і 30 хв до введення дози та через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 і 48 год після введення дози, з узгодженим за часом відбором зразків ФК. Кожному вікну зняття ЕКГ передував період спокою в положенні лежачи на спині тривалістю ~10 хв. ЕКГ зчитувалися централізовано за допомогою</p>

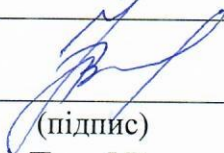
	ручного екранного вимірювача високої роздільної здатності з анотаціями. Витягнуті записи ЕКГ зчитувалися кардіологами централізованої лабораторії, які були засліплені щодо ідентифікаторів лікування, часу та дня дослідження. Рівні ХС ЛПНГ і PCSK9 вимірювали під час скринінгу та на 1, 9, 17, 19, 30, 90 і 180-й дні дослідження.
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь здорові добровольці чоловічої або жіночої статі віком 18-60 років з індексом маси тіла 18-33 кг/м ² та масою тіла ≥ 45 кг. Учасники не повинні були мати клінічно значущих даних в історії хвороби, фізикальному обстеженні, клінічних лабораторних дослідженнях або ЕКГ у 12-ти відведеннях на момент скринінгу, а також не повинні були вживати нікотинові продукти протягом щонайменше 90 днів до скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ін'єкція інклісірану, надтерапевтична доза 900 мг (3 підшкірні ін'єкції по 300 мг в 1,5 мл кожна)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин плацебо, що відповідає ін'єкції інклісірану (3 підшкірних ін'єкції по 1,5 мл) Позитивний контроль моксифлоксацином, таблетка, вкрита оболонкою, 400 мг для перорального застосування Таблетка плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: Усім суб'єктам проводили безперервне моніторування ЕКГ. Наступні кінцеві точки ФД були розраховані з використанням середнього значення триразового безперервного ЕКГ у 12-ти відведеннях: • dQTcF: QTcF з поправкою на вихідний рівень • ddQTcF: QTcF, скоригований за часом, плацебо та вихідним рівнем Первинною кінцевою точкою ФД був ddQTcF. Розраховували вторинні кінцеві точки для ЧСС та інтервалів PR, RR та QRS (скориговані з урахуванням вихідного рівня ЧСС [dHR], інтервал PR [dPR], інтервал RR [dRR] та інтервал QRS [dQRS], а також скориговані за часом, плацебо та вихідним рівнем ЧСС [ddHR], інтервал PR [ddPR], інтервал RR [ddRR] та інтервал QRS [ddQRS]). Додаткові кінцеві точки ФД включали: Категоріальний аналіз абсолютного QTcF (>450, >480 та >500 мсек) Категоріальний аналіз dQTcF (>30 і >60 мсек)

	<p>Категоріальні відхилення для ЧСС, інтервалів PR та QRS</p> <p>Зміни (або зсуви) від вихідного рівня в появі або погіршенні морфології сегмента ST-, зубців T- і U</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміни ХС ЛПНГ та PCSK9 порівняно з вихідним рівнем <p>Також була досліджена дослідницька кінцева точка взаємозв'язку між ddQTcF та концентрацією інклісірану в плазмі крові.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>За допомогою некомпартментного підходу були розраховані наступні параметри ФК інклісірану:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC0-24: площа під кривою «концентрація-час» (AUC) у плазмі крові від часу 0 (до введення) до 24 годин після введення • AUC0-48: AUC від 0 до 48 годин після введення • AUC0-t: AUC від часу 0 до останньої кількісно вимірюваної концентрації • AUC0-inf: AUC від часу 0, екстрапольована до нескінченності • AUCext: відсоток AUC0-inf, отриманий шляхом екстраполяції • Cmax: максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові • Tmax: час досягнення Cmax • λz: константа уявної швидкості елімінації • t1/2: термінальний період напіввиведення • CL/F: кліренс • Vd/F: об'єм розподілу <p>Кінцеві точки ФК включали ці параметри ФК, за винятком AUCext.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Кінцеві точки безпеки включали небажані явища (НЯ), фізикальні обстеження, життєві показники, лабораторні оцінки та параметри ЕКГ (ЧСС, інтервали PR та RR, тривалість QRS, морфологія сегмента ST-, зубців T- та U, а також інтервали QT, скориговані на частоту серцевих скорочень за допомогою поправки Bazett, якщо QTcF не піддавався адекватній корекції).</p>
18. Статистичні методи	<p>Для оцінки первинної кінцевої точки була використана модель змішаних ефектів, яка включала параметри послідовності, лікування (інклісіран, плацебо або моксифлоксацин), періоду дослідження, часових точок оцінки ЕКГ після введення та взаємодії досліджуваного препарату з часовими точками післядозової ЕКГ як фіксовані ефекти, а також добровольців, вкладених у послідовність, як випадковий ефект. Вихідний QTcF був включений в модель як коваріата. Визначали середній та верхній односторонній 95% довірчий інтервал (ДІ;</p>

	<p>дорівнює верхній межі двостороннього 90% ДІ скоригованої з урахування вихідного рівня різниці між QTcF для груп інклісірану та плацебо (ddQTcF). Якщо верхній односторонній 95% ДІ для середньої різниці в кожній часовій точці після введення дози між групами інклісірану та плацебо становив <10 мс, було зроблено висновок, що клінічно значущого подовження інтервалу QTc не відбулося. Аналогічні аналізи були повторені для вторинних кінцевих точок ЕКГ з використанням двосторонніх 95% ДІ.</p> <p>Для оцінки взаємозв'язку між dQTcF та концентрацією інклісірану в плазмі крові було проведено аналіз змішаних ефектів зміни QTcF (dQTcF) від вихідного рівня порівняно з концентрацією інклісірану в плазмі крові. Модель змішаних ефектів включала dQTcF як залежну змінну та вихідний QTcF з випадковим впливом на вільний коефіцієнт і криву, лікування, часову точку і концентрацію в плазмі як незалежні змінні. Ця модель була використана для оцінки прогнозованого середнього популяційного значення ddQTcF та його відповідного верхнього одностороннього 95% ДІ (еквівалентно верхньому двосторонньому 90% ДІ) при середній арифметичній максимальній концентрації препарату в плазмі (C_{max}).</p> <p>Параметри, ФК, ХС ЛПНГ і PCSK9 були узагальнені описово за лікуванням і часовими точками з використанням абсолютної та відсоткової зміни від вихідного рівня.</p> <p>Кінцеві точки безпеки включали небажані явища (НЯ), фізикальні обстеження, життєві показники, лабораторні оцінки та параметри ЕКГ (ЧСС, інтервали PR і RR, тривалість QRS, морфологія сегмента ST-, зубців T- та U та інтервали QT, скориговані на частоту серцевих скорочень за допомогою поправки Bazett, якщо QTcF не піддавався адекватній корекції).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Н/Д</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Усі 48 добровольців завершили дослідження до кінцевого візиту на 30-й день і були включені в початково призначені їм групи при проведенні аналізів ФК, ЕКГ, фармакодинаміки (ФД) та безпеки.</p> <p>Результати щодо фармакодинаміки:</p> <p>Як і очікувалося, показник QTcF, скоригований на плацебо та вихідний рівень, значно збільшився після прийому позитивного контролю, моксифлоксацину.</p>

	<p>Середнє арифметичне значення C_{max} інклісірану, що спостерігалось у дослідженні (2888 нг/мл), було вищим за середнє значення C_{max}, що спостерігалось у попередньому дослідженні (ALN-PCSSC-001) при терапевтичній дозі 300 мг підшкірно та приблизно у 1,6 рази вищим за середнє значення C_{max} (1760 нг/мл), що спостерігалось у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю у дослідженні серед пацієнтів із нирковою недостатністю (ORION-7) при аналогічному терапевтичному рівні дозування.</p> <p>Не спостерігалось клінічно значущих змін частоти серцевих скорочень, інтервалу PR або інтервалу QRS. Крім того, не спостерігалось клінічно значущого впливу на морфологію сегмента ST- або зубця T. Очевидно, інклісіран не має клінічно або статистично значущого впливу на ЕКГ у людей у надтерапевтичній дозі.</p> <p>Середня зміна від вихідного рівня рівнів PCSK9 та ХС ЛПНГ у плазмі крові після прийому разової дози натрію інклісірану 900 мг становила -77,5% та -42,0% відповідно на 30-й день (через 29 днів після прийому дози натрію інклісірану). Зниження рівнів PCSK9 і ХС ЛПНГ зберігалось до 90-го дня (-79,7% і -47,0% відповідно) і 180-го дня (-75,7% і -44,8% відповідно). Представлені тут результати ФД узгоджуються з результатами попередніх досліджень, які також показали, що прийом другої дози на 90-й день знижує рівень ХС ЛПНГ нижче надіру, досягнутого після прийому одноразової дози.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики:</p> <p>Після прийому надтерапевтичної дози інклісірану пікова середньоарифметична (C_{max}) C_{max} інклісірану становила 2888 (1350) нг/мл. Середній час досягнення C_{max} становив ~4 години після прийому дози. Середнє арифметичне значення (SD) періоду напіввиведення становило ~6,09 (19,8) год, а середнє арифметичне значення (SD) кліренсу з часом - 22,39 (5,29) л/год. Концентрації піддавалися кількісному визначенню для всіх добровольців протягом 24 годин після введення і були нижче нижньої межі кількісного визначення у більшості суб'єктів (27 з 48 добровольців) через 48 годин.</p>
21. Результати безпеки	<p>П'ятнадцять із 48 добровольців (31,3%) повідомили щонайменше про одне НЯ на фоні лікування (НЯЛ), причому більший відсоток добровольців повідомив про НЯЛ після прийому моксифлоксацину (14,6%; n = 7) порівняно з інклісіраном (10,4%; n = 5) або плацебо (6,3%;</p>

	<p>n = 3). П'ять добровольців (10,4%; 4 отримували моксифлоксацин і один – інклісіран) повідомили про НЯЛ, які, на думку дослідника, могли бути спричинені досліджуваним препаратом з обґрунтованою ймовірністю. Загалом, серед НЯЛ, про які повідомили більше одного добровольця, були діарея, відчуття жару, головний біль, нудота та реакція у місці введення препарату. Про біль у місці ін'єкції повідомив один доброволець (2,1%), який отримував інклісіран. Один доброволець (2,1%), який отримував моксифлоксацин, повідомив про кропив'янку, яка була помірного ступеня тяжкості. Всі інші НЯЛ були легкого ступеня тяжкості. Не спостерігалось тяжких НЯЛ, летальних випадків, серйозних НЯ, що виникли під час лікування, або НЯЛ, що призвели до припинення дослідження. Не спостерігалось клінічно значущих змін у клінічних лабораторних показниках (у тому числі не було підтверджено позитивних результатів на антилікарські антитіла), показниках життєво важливих функцій або параметрах ЕКГ.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Інклісіран не мав клінічно значущого впливу на інтервал QT у дозі, що в 3 рази перевищувала клінічну. • Інклісіран також не мав клінічно значущого впливу на інші інтервали ЕКГ або діагностичні висновки, в тому числі пов'язані з морфологією сегмента ST і зубця T. • Надтерапевтична доза (900 мг) ін'єкцій натрію інклісірану була безпечною і добре переносилася здоровими дорослими пацієнтами в цьому дослідженні.

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