

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 № 10

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите випробування з двома групами переривчастого перорального дозування ASP1517 у пацієнтів з анемією, що вимагає стимуляції еритропоезу (без гемодіалізу), з хронічною хворобою нирок, №1517-CL-0308
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 2 червня 2016 року по 12 грудня 2017 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 70 Фактична: 75
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку і ефективність перорального ASP1517 у пацієнтів з нирковою анемією, які перебувають на гемодіалізі, які не отримували стимулятор еритропоезу (ESA) після початку діалізу.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, з 2-ма групами, відкрите.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з хронічним захворюванням нирок, які отримували гемодіаліз один раз на тиждень або частіше на попередніх обстеженнях, у віці 20 років і старше на момент отримання інформованої згоди, які не отримували ESA після початку діалізу. Середнє значення двох останніх значень рівнів гемоглобіну (Hb) пацієнта

	<p>безпосередньо перед реєстрацією (перед діалізом після найтривалішого інтервалу діалізу) протягом періоду скринінгу задовольняли наступним умовам (необхідно було виміряти 2 рівня Hb з інтервалом не менше тижня): середнє значення двох рівнів $\leq 10,0$ г/дл і абсолютна різниця $\leq 1,0$ г/дл між двома рівнями.</p> <p>Пацієнти мали або сатурацію трансферину $\geq 5\%$, або ферритин сироватки ≥ 30 нг/мл протягом періоду скринінгу, та вони отримували гемодіаліз через артеріовенозну фістулу або трансплантат або підшкірно фіксовану поверхневу артерію при попередніх оцінках.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Роксадустат був представлений у вигляді таблеток для перорального прийому в початковій дозі 50 мг або 70 мг три рази на тиждень протягом максимум 24 тижнів з подальшою підтримуючою дозою, яку можна було скорегувати через 4 тижні. При реєстрації пацієнти були рандомізовані в групу, яка приймала 50 або 70 мг при реєстрації.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Не застосовується.</p>
15. Супутня терапія	<p>Заборонені супутні лікарські засоби. Забороняється використовувати такі супутні препарати після початку діалізу до закінчення оцінок ефективності на 24 тижні (або під час скасування). ESA Забороняється використовувати такі супутні препарати за 6 тижнів до попередньої оцінки до кінця оцінки ефективності на 24-му тижні (або під час скасування). Білковий анаболічний гормон Тестостерону енантат Мепітіостан</p> <p>Заборонені супутні методи лікування Забороняється використовувати такі супутні методи лікування за 4 тижні до попередньої оцінки до кінця оцінки ефективності на 24-му тижні (або під час скасування). Переливання еритроцитів (за винятком випадків невідкладного лікування симптоматичної анемії). Вважається, що хірургічна процедура сприяє розвитку анемії (за винятком операції з відновлення шунта). Забороняється переходити на перитонеальний діаліз з попередньої оцінки до її закінчення на 24-му тижні (або під час скасування терапії).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: Hb $\geq 10,0$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з вихідним рівнем). Середній рівень гемоглобіну на 18-24 тижні. Зміна середнього рівня гемоглобіну з 18 по 24 тижні в порівнянні з вихідним рівнем. Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів).</p>

	<p>Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) з 0 тижня до найбільш ранньої дати 4 тижні, часу скасування або часу коригування дози.</p> <p>Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл) після досягнення Hb 10,0 г/дл у кожного пацієнта.</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня.</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл), та час, необхідний для досягнення цього.</p> <p>Зміна рівня гемоглобіну з 0 тижня на кожен тиждень.</p> <p>Гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), залізо (Fe), феритин, трансферин, загальна залізо-зв'язувальна здатність (ТІВС), розчинний рецептор трансферину (sTfR), насичення трансферину (TSAT) і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr).</p> <p>Дослідження якості життя (FACT-An, EQ-5D-5L).</p> <p>Частота (кількість) госпіталізацій і тривалість госпіталізації.</p>										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні ефекти (НЯ/ПР)</p> <p>Лабораторні оцінки, за винятком Hb, Ht, Ret, Fe, феритину, трансферину, ТІВС, sTfR, TSAT і CHr.</p> <p>Життєво важливі ознаки (частота пульсу і артеріальний тиск у положенні лежачи на спині).</p> <p>Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/</p>										
18. Статистичні методи	<p>95% довірчий інтервал (ДІ) показників відповіді був розрахований з використанням методу Клоппера-Пірсона.</p> <p>Була розрахована частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл) щотижня на 1-му тижні і після неї, та був побудований графік Каплана-Мейера на основі 0-го тижня (дата першого прийому досліджуваного лікарського засобу), при цьому перше досягнення мети розглядається як подія.</p> <p>Решта результатів були узагальнені описовою статистикою.</p> <p>Дані щодо безпеки узагальнені описовою статистикою.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>55 (74,3%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>19 (25,7%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>66,2 (12,1)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>74 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	74	Чоловіки	55 (74,3%)	Жінки	19 (25,7%)	Середній вік (SD)	66,2 (12,1)	Монголоїдна раса	74 (100%)
Всього	74										
Чоловіки	55 (74,3%)										
Жінки	19 (25,7%)										
Середній вік (SD)	66,2 (12,1)										
Монголоїдна раса	74 (100%)										
20. Результати ефективності	<p>Частота відповіді від вихідного рівня на ЕОТ склала 86,5 (71,2, 95,5)%, 89,2 (74,6, 97,0)% і 87,8 (78,2, 94,3)% в групах ASP1517 50 мг, 70 мг і загальної, відповідно.</p> <p>Середнє значення (SD) середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижні склало 10,96 (0,78) г/дл, 10,90 (0,81) г/дл і 10,93 (0,79) г/дл в групах ASP1517 50 мг, 70 мг, та всього відповідно.</p> <p>Середнє (стандартне відхилення) зміни середніх рівнів гемоглобіну з 18 по 24 тижні від вихідного рівня склало 2,29 (1,05) г/дл, 2,24 (1,01) г/дл і 2,26 (1,02) г/дл в тесті ASP1517 групи 50 мг, 70 мг і всього відповідно.</p>										

	<p>Частота належної підтримки (95% ДІ) протягом 18-24 тижнів становила 75,7 (58,8, 88,2)%, 70,3 (53,0, 84,1)% і 73,0 (61,4, 82,6)% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно. У пацієнтів хоча б з одним значенням Hb протягом 18-24 тижнів підтримуючої частоти (95% ДІ) склала 84,8 (68,1, 94,9)%, 81,3 (63,6, 92,8)% і 83,1 (71,7, 91,2)% ASP1517 в групі пацієнтів 50 мг, 70 мг групи і всього відповідно.</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл), збільшувалася з 1 по 16 тиждень, а потім ставала стабільною до 24 тижня і/або ЕОТ в обох групах лікування.</p> <p>Середня (SD) швидкість підвищення рівня гемоглобіну з 0-го тижня до самої ранньої дати 4-го тижня, часу припинення прийому або часу коригування дози становила 0,297 (0,337) г/дл/тиждень, 0,238 (0,368) г/дл/тиждень і 0,268 (0,352) г/дл/тиждень ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно. Частка пацієнтів, у яких швидкість підвищення гемоглобіну перевищувала 0,5 г/дл/тиждень, становила 16,2%, 18,9% і 17,6% ASP1517 в групах, які отримували 50 мг, 70 мг і в цілому, відповідно. Частка пацієнтів з негативною швидкістю зростання ($\leq 0,1$ г/дл/тиждень) становила 27,0% і 35,1% ASP1517 в групах 50 мг і 70 мг, відповідно.</p> <p>Середня (SD) частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня Hb після досягнення Hb 10,0 г/дл у кожного пацієнта, склала 79,75 (25,24)%, 74,86 (30,35)% і 77,27 (27,84)% ASP1517 в групах 50 мг і 70 мг і всього відповідно. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл), збільшувалася з 1 по 18 тиждень, а потім стабілізувалася до 24 тижня і/або ЕОТ в обох групах лікування.</p> <p>Середні (SD) зміни рівнів гемоглобіну з 0 тижні до кожного тижня збільшувалися з 1 по 16 тиждень, а потім ставали стабільними протягом 24 тижнів і/або ЕОТ між групами лікування.</p> <p>Середні значення Ht, ретикулоцитів/еритроцитів, трансферину, TIBC, sTfR збільшилися після прийому ASP1517. Середні значення насичення феритину і трансферину в групах лікування знизилися після прийому ASP1517. Вказані зміни клінічно відповідали сталому еритропоезу, стимулюється лікуванням роксадустатом.</p> <p>Частка пацієнтів, госпіталізованих в період лікування, склала 32,4% (24/74 пацієнта). Середнє (SD) кількості госпіталізацій в цілому склало 0,5 (0,8) рази. Середня (SD) загальної тривалості госпіталізації склала 11,8 (18,4) днів всього. Середня тривалість кожної госпіталізації склала 8,88 (16,19) днів загалом.</p>
21. Результати безпеки	<p>Частота ТЕАЕ становила 86,5% (32/37 пацієнтів), 94,7% (36/38 пацієнтів) і 90,7% (68/75 пацієнтів) в групах, які отримували ASP1517 в дозі 50 мг, 70 мг, відповідно. Розподіл загальних (частота $\geq 5\%$) ТЕАЕ включає назофарингіт (20,0%), контактний дерматит (13,3%), оклюзію шунта (9,3%), закреп, стеноз шунта і</p>

гіперфосфатемію (по 6,7%), і діарею, блювоту, екзему, контузію, болі в спині та безсоння (по 5,3%). Розподіл за ступенем тяжкості загальних ТЕАЕ складало 69,3% (52/75 пацієнтів) для легких ТЕАЕ, 18,7% (14/75 пацієнтів) для ТЕАЕ середнього ступеня і 2,7% (2/75 пацієнтів) для важких ТЕАЕ.

Частота ТЕАЕ, пов'язаних з прийомом лікарських препаратів, в цілому склала 21,3% (16/75 пацієнтів). Найбільш частими (частота $\geq 2\%$) пов'язаними з лікуванням ТЕАЕ, пов'язаними з лікарськими препаратами, в цілому були оклюзія шунта і підвищення ліпази (по 2,7% кожен). Розподіл за тяжкістю загальних ТЕАЕ, пов'язаних з лікарськими препаратами, склало 18,7% (14/75 пацієнтів) для легких ТЕАЕ, 2,7% (2/75 пацієнтів) для ТЕАЕ середнього ступеня, та важких ТЕАЕ, пов'язаних з лікарськими засобами, нічого не повідомлялося.

В цілому частота серйозних ТЕАЕ склала 29,3% (22/75 пацієнтів). Серйозні ТЕАЕ, які спостерігаються в багатьох випадках, включали оклюзію шунта 6,7% (5/75 пацієнтів) і застійну серцеву недостатність 2,7% (2/75 пацієнтів). В цілому частота серйозних ТЕАЕ, пов'язаних з прийомом ЛЗ, склала 4,0% (3/75 пацієнтів) загалом. Серйозних ТЕАЕ, пов'язаних з ЛЗ, які спостерігалися в багатьох випадках, не спостерігалося.

Частота виникнення ТЕАЕ, що призвели до скасування лікування, склала в цілому 4,0% (3/75 пацієнтів) загалом. Розладами ТЕАЕ були гострий коронарний синдром, кровотеча з нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, інтерстиціальне захворювання легенів (1,3%, 1/75 пацієнтів, кожен). ТЕАЕ, що призводять до припинення лікування більш ніж в одному випадку, не спостерігалося. Частота пов'язаних з ЛЗ ТЕАЕ, що призводять до припинення лікування, в цілому склала 1,3% (1/75 пацієнтів, інтерстиціальні захворювання легенів).

Летальних наслідків не спостерігалося.

Частота ТЕАЕ до 8 тижнів в цілому склала 63,9% (39/61 пацієнта) в підгрупі «швидкість підвищення рівня гемоглобіну $\leq 0,5$ » і 53,8% (7/13 пацієнтів) у групі «швидкість підвищення рівня гемоглобіну $>0,5$ » відповідно.

Що стосується частоти ТЕАЕ, ніяких помітних змін, що залежать в цілому від тимчасових інтервалів, не спостерігалося. Частота виникнення ТЕАЕ при ASP1517 в групі 70 мг була вище, ніж в групі 50 мг в кожному часовому інтервалі, крім тимчасового інтервалу «від 12 до 18 тижнів».

В результаті клінічної лабораторної оцінки середні значення еритроцитів і церулоплазміну в кожній групі лікування збільшилися після прийому ASP1517. Середні значення загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та холестерину ліпопротеїнів високої щільності в кожній групі лікування знизилися після прийому ASP1517. У жодного пацієнта не було аланінамінотрансферази і/або аспартатамінотрансферази > 3 x верхньої межі норми (ULN) і/або загального білірубину > 2 x ULN в комбінації значень, виміряних в одному зразку. Не було виявлено клінічно значущих змін середніх значень в порівнянні з тижнем 0 для інших гематологічних і біохімічних змінних в групах лікування при кожному відвідуванні та ЕОТ.

В результаті оцінки показників життєво важливих функцій не було виявлено клінічних значущих змін середніх значень змінних показників життєдіяльності (систоличний та діастолічний артеріальний тиск і частота пульсу) в порівнянні з тижнем 0 в групах лікування при кожному відвідуванні та ЕОТ.

	<p>В результаті оцінки електрокардіограм не було виявлено клінічно значущих відмінностей в залежності від часу вимірювання. Група з початковою дозою 70 мг, як правило, була пов'язана з чисельно більш високою частотою НЯ в порівнянні з групою з початковою дозою 50 мг.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Ефективність ASP1517 була продемонстрована як встановлений факт корекції рівнів гемоглобіну і підтримки в межах цільового діапазону гемоглобіну, а препарат ASP1517 показав хорошу переносимість і прийнятний профіль безпеки, демонструючи профіль небажаних явищ, аналогічний профілем основної популяції пацієнтів з анемією і СКД.</p> <p>Що стосується профілю ефективності та профілю безпеки, не було виявлено клінічно значущих відмінностей між групами початкової дози.</p>

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

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

Звіт про клінічне випробування № 11

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування.	Фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, випробування конверсії активного компаратора (дарбепоетин альфа) при переривчастому пероральному прийомі ASP1517 у недіалізних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією №1517-CL-0310
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 січня 2017 року по 26 березня 2020 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 325 Фактична: 334
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність та безпека роксадустату після перетворення рекомбінантного людського еритропоетину (rHuEPO) або дарбепоетину альфа в роксадустат були вивчені в порівнянні з дарбепоетину альфа як засіб порівняння у пацієнтів з недіаліз-залежною хронічною хворобою нирок (NDD-CKD) з нирковою анемією. Досліджували не меншу ефективність роксадустату в порівнянні з препаратом порівняння. Ефективність та безпека роксадустату після перетворення епоетину бета пегол в роксадустат вивчались у пацієнтів з NDD-CKD з нирковою анемією. Було вивчено безпеку тривалого прийому роксадустату.

11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, частково рандомізоване, контрольоване дарбепоєтину альфа, відкрите			
12. Основні критерії включення	Пацієнти, яким був поставлений діагноз NDD-СКД, при попередньому скринінгу була передбачувана швидкість клубочкової фільтрації (рСКФ) ≤ 89 мл/хв/1,73 м ² ; і для яких замісна ниркова терапія (наприклад, діаліз, трансплантація нирок) вважалася непотрібною протягом періоду дослідження; пацієнти з нирковою анемією, які отримували підшкірне лікування препаратом, що стимулює еритропоез (ESA), в дозах, затверджених в Японії, принаймні за 8 тижнів до попередньої оцінки, та вважалася що мають стабільний рівень гемоглобіну (Hb); середнє значення двох останніх рівнів гемоглобіну у пацієнта безпосередньо перед реєстрацією під час періоду скринінгу має становити від 10,0 до 12,0 г/дл; і пацієнти з насиченням трансферину (TSAT) $\geq 20\%$ або ферритином в сироватці ≥ 100 нг/мл протягом періоду скринінгу.			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат був представлений у вигляді таблеток для прийому всередину. Початкова доза визначалася на основі середньої тижневої дози пацієнта rHuEPO або дарбепоєтину альфа протягом 4 тижнів до реєстрації для пацієнтів, які отримували rHuEPO або дарбепоєтин альфа в якості попереднього лікування, та пацієнти з середньою дозою за 4 тижні протягом 8 тижнів до реєстрації, для пацієнтів, які отримували епоєтин бета пегол, відповідно до наступного:			
	rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоєтин альфа (мкг/тиждень)	Еопетін бета пегол (мкг/4 тижні)	роксадустат (мг/час)
	< 4500	< 20	≤ 100	70
	≥ 4500	≥ 20	> 100	100
Пацієнти, які були рандомізовані або включені до групи лікування роксадустатом, отримували роксадустат 3 рази на тиждень протягом до 52 тижнів. Починаючи з запланованого візиту на 4-й тиждень, доза може бути скоригована.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дарбепоєтин альфа (препарат порівняння) вводили підшкірно під час планових відвідувань кожні 2 тижні протягом 24 тижнів. Початкова доза визначалася на основі середньої тижневої дози rHuEPO або дарбепоєтину альфа пацієнта протягом 4 тижнів до реєстрації для пацієнтів, які були рандомізовані в групу лікування дарбепоєтину альфа у відповідності з наступним:			
	rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоєтин альфа (мкг/тиждень)	Компаратор (дарбепоєтин альфа) (мкг/ 2 тижні)	
	≤ 1500	< 11,25	15	
	від > 1500 до < 6000	від $\geq 11,25$ до < 22,5	30	
≥ 6000	від $\geq 22,5$ до < 37,5	60		

			від $\geq 37,5$ до $<52,5$	90
			від $\geq 52,5$ до <75	120
			≥ 75	180
	Починаючи з запланованого візиту на 4-й тиждень, доза може бути скоригована.			
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені: Білковий анаболічний гормон Тестостерон енантат Мепітіостан</p> <p>Крім того, будь-який ESA (за винятком компаратора в цьому дослідженні) було заборонено з 0-го тижня до кінця оцінок на 52-му тижні (24-й тиждень в разі групи лікування дарбепоєтину альфа) або під час припинення лікування.</p> <p>Забороненими супутніми видами терапії за 4 тижні до попередньої оцінки до кінця оцінки на 52 тижні були: Переливання еритроцитів (за винятком випадків невідкладного лікування симптоматичної анемії). Вважається, що хірургічна процедура сприяє розвитку анемії Офтальмологічна хірургія</p>			
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка: Зміна рівнів гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду оцінки (період оцінки: 18-24 тижні). Вихідний рівень гемоглобіну був визначений як середній рівень гемоглобіну в сумі 3 бали, таким чином 2 останніх рівня гемоглобіну пацієнта безпосередньо перед реєстрацією і рівень гемоглобіну на нульовийому тижні.</p> <p>Вторинні кінцеві точки в кінці 24 тижня: Середній рівень гемоглобіну на 18-24 тижні. Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів). Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня. Зміна рівня гемоглобіну з 0 тижня на кожному тижні. Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 18 по 24 тижні. Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) з 0 тижня до самої ранньої дати 4 тижні, часу скасування або часу коригування дози. Гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), залізо (Fe), феритин, трансферин, загальна залізо-зв'язувальна здатність (ТІВС), розчинний рецептор трансферину (sTfR), TSAT і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr). Обстеження якості життя (QOL) (SF-36, EQ-5D-5L, WPAI: ANS і FACT-An).</p>			

	<p>Частота (кількість) госпіталізацій і тривалість госпіталізації.</p> <p>Вторинні кінцеві точки в кінці 52 тижня: Середній рівень гемоглобіну на 44-52 тижні. Зміна середнього рівня гемоглобіну в порівнянні з вихідним протягом тижня з 44 по 52. Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 44-52 тижнів). Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня. Зміна рівня гемоглобіну з 0 тижня на кожен тиждень. Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 44 по 52 тижні. Ht, Ret, Fe, феритин, трансферин, TIBC, sTfR, TSAT і CHr. Опитування QOL (SF-36, EQ-5D-5L, WPAI: ANS і FACT- An). Частота (кількість) госпіталізацій і тривалість госпіталізації.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Життєво важливі ознаки (артеріальний тиск, частота пульсу). Маса тіла. Побічні ефекти (НЯ/ПР). Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/. Лабораторні дані (за винятком Hb, Ht, Ret, Fe, феритину, трансферину, TIBC, sTfR, TSAT і CHr). Офтальмологічне обстеження (фотографія очного дна, оптична когерентна томографія [ОКТ], гострота зору) (тільки для пацієнтів, які використовували rHuEPO або дарбепоетин альфа як ESA до конверсії).</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз первинної кінцевої точки був виконаний в наборі протоколів (PPS). Ефективність роксадустату була підтверджена, якщо двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) середнього рівня Hb (середнього з використанням рівнів Hb, виміряних з 18 по 24 тижні) в період оцінки знаходився в цільовому діапазоні від 10,0 до 12,0 г/dL в групі лікування роксадустатом, перетвореної з rHuEPO або дарбепоетину альфа. Щоб підтвердити не меншу ефективність роксадустату в порівнянні з дарбепоетину альфа, двосторонній 95% довірчий інтервал різниці між роксадустатом і дарбепоетину альфа (роксадустат - дарбепоетин альфа) зі зміни рівнів Hb в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду оцінки було проаналізовано за допомогою змішаної моделі повторних вимірювання з неструктурованою ковариационною матрицею у пацієнтів. У моделі враховувалися групи рандомізації (група лікування роксадустатом, переведена з rHuEPO або дарбепоетину альфа; група лікування дарбепоетину альфа), час відвідування (номер візиту), вихідний рівень гемоглобіну, доза ESA безпосередньо перед реєстрацією, попереднє або супутнє судинне захворювання сітківки, цукровий діабет в якості незалежних змінних, за допомогою моделювання групи рандомізації. Не менша ефективність була підтверджена, якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці була повністю вищою -0,75 г/дл. Подібні аналізи були проведені з повним набором аналізів (FAS) для вторинного моделювання в порівнянні з дозою ESA безпосередньо перед реєстрацією, попереднє або супутнє судинне захворювання сітківки, цукровий діабет і відвідування за допомогою взаємодії групи рандомізації в якості незалежних змінних. Не менша ефективність була підтверджена, якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці був повністю вище -0,75 г/дл. Подібні аналізи були проведені з повним набором аналізів (FAS) в якості вторинного аналізу в порівнянні з первинним аналізом.</p>

	<p>Крім того, зміна середнього рівня гемоглобіну протягом 18-24 тижнів у порівнянні з вихідним рівнем і його 95% ДІ були підсумовані описовою статистикою за групами лікування, в PPS і FAS. Різниця між групами рандомізації в зміні середнього рівня гемоглобіну і його 95% довірчому інтервалі розраховувалася в PPS і FAS. Щоб проаналізувати чутливості первинного аналізу проводився коваріаційний аналіз (ANCOVA) і аналіз з урахуванням декількох механізмів пропущених даних. Щоб вивчити ефективність тривалого прийому роксадустату, середні рівні гемоглобіну і зміна середнього рівня гемоглобіну протягом тижнів з 44 по 52 від вихідного рівня і його 95% довірчий інтервал також були підсумовані за допомогою описової статистики. Дані щодо безпеки узагальнені описовою статистикою.</p>										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>332</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>193 (58,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>139 (41,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (стандартне відхилення)</td> <td>69,9 (10,8)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>332 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	332	Чоловіків	193 (58,1%)	Жінок	139 (41,9%)	Середній вік (стандартне відхилення)	69,9 (10,8)	Монголоїдна раса	332 (100%)
Всього	332										
Чоловіків	193 (58,1%)										
Жінок	139 (41,9%)										
Середній вік (стандартне відхилення)	69,9 (10,8)										
Монголоїдна раса	332 (100%)										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У PPS середнє значення (SE) середніх рівнів Hb протягом 18-24 тижнів в групі роксадустату (порівняльній) становило 11,14 (0,07) г/дл з 95% довірчим інтервалом від 11,01 до 11,27 г/дл, що було в межах цільового значення діапазону від 10,0 до 12,0 г/дл. Таким чином, ефективність роксадустату була підтверджена.</p> <p>У PPS середнє значення найменших квадратів (LS) зміни середніх рівнів Hb протягом 18-24 тижнів у порівнянні з вихідним рівнем склало 0,15 (0,06) г/дл в групі роксадустату (порівняльній) і 0,22 (0,06) г/дл в групі дарбепоетин альфа (порівняльна). Розрахункова різниця між групами роксадустату (порівняльній) і дарбепоетину альфа (порівняльна) в середньому LS зміни середніх рівнів гемоглобіну протягом 18-24 тижнів у порівнянні з вихідним рівнем склала -0,07 г/дл з нижньою межею 95% ДІ -0,23 г/дл, що було вище визначеної маржі неефективності, що дорівнює -0,75 г/дл. Таким чином, була підтверджена не менша ефективність роксадустату перед дарбепоетину альфа.</p> <p>Результати вторинного аналізу та аналізу чутливості показали, що нижні межі 95% ДІ різниці між групами роксадустату (порівняльна) і дарбепоетин альфа (порівняльна) в середньому зміну середніх рівнів гемоглобіну протягом 18-24 тижнів у порівнянні з вихідним рівнем були вищими - 0,75 г/дл, що підтвердило надійність результатів первинного аналізу.</p> <p>У когорті FAS (пацієнти, для яких були виконані всі аналізи) середнє (SD) середнього рівня гемоглобіну протягом 18-24 тижнів становила 11,11 (0,81) г/дл в групі роксадустату (порівняльна), 11,23 (0,65) г/дл в групі дарбепоетину альфа (порівняльна), та 11,08 (0,66) г/дл в групі роксадустату (референтна). Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату (порівняльна) і дарбепоетину альфа (порівняльна) в середніх рівнях Hb протягом 18-24 тижнів склала -0,13 (-0,31, 0,06) г/дл.</p> <p>У FAS середнє (SD) середній рівень гемоглобіну протягом тижнів з 44 по 52 становив 10,99 (0,66) г/дл в об'єднаній групі роксадустату (11,05 [0,68] г/дл в групі роксадустату [порівняльній] і 10,87 [0,61] г/дл в [референтній] групі роксадустату).</p>										

У FAS середнє (SD) зміна середніх рівнів гемоглобіну з 44 по 52 тижні від вихідного рівня складала -0,08 (0,71) г/дл в об'єднаній групі роксадустану (0,03 [0,74] г/дл, в групі роксадустану [порівняльний аналіз] та -0,26 [0,63] г/дл в групі роксадустану [референтна]).

У FAS частота підтримки (95% ДІ) цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) протягом 18-24 тижнів складала 77,1 (68,9, 84,0)% в групі роксадустану (порівняльна), 85,5 (78,3, 91,0)% в групі дарбепоетину альфа (порівняльна) і 84,3 (73,6, 91,9)% в групі роксадустану (референтна). Різниця (95% ДІ) між групами роксадустану (порівняльна) і дарбепоетину альфа (порівняльна) в швидкості підтримки цільового рівня гемоглобіну складала -8,4 (-18,5, 1,8)%. У пацієнтів з рівнем гемоглобіну не менше 1 протягом 18-24 тижнів підтримуюча частота (95% ДІ) протягом 18-24 тижнів складала 87,8 (80,4, 93,2)% в групі роксадустану (порівняльна), 88,9 (82,1, 93,8)% в групі дарбепоетину альфа (порівняльна) і 89,4 (79,4, 95,6)% в групі роксадустану (референтна). Різниця (95% ДІ) між групами роксадустану (порівняльна) і дарбепоетину альфа (порівняльна) коефіцієнту підтримання цільового рівня Hb становила -1,1 (-10,0, 7,9)%.

У FAS частота підтримки (95% ДІ) цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) протягом тижнів з 44 по 52 становила 68,2 (61,2, 74,5)% в об'єднаній групі роксадустану (64,9 [56,1, 73,0]% в групі роксадустану [порівняльна] і 74,3 [62,4, 84,0]% в [референтній] групі роксадустану). У пацієнтів з рівнем гемоглобіну не менше 1 протягом тижнів з 44 по 52, частота підтримки (95% ДІ) цільового рівня гемоглобіну протягом тижнів з 44 по 52 становила 90,7 (84,9, 94,8)% в об'єднаній групі роксадустану (89,5 [81,5, 94,8]% і 92,9 [82,7, 98,0]% відповідно).

У FAS частка (95% ДІ) пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) до кінця 24 тижня, складала 69,5 (60,8, 77,2)% в групі роксадустану (порівняльна), 75,6 (67,3, 82,7)% в групі дарбепоетину альфа (порівняльна) і 72,9 (60,9, 82,8)% в групі роксадустану (референтна). Різниця (95% ДІ) між групами роксадустану (порівняльна) і дарбепоетину альфа (порівняльна) в частці пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну до кінця 24 тижня, складала -6,1 (-17,7, 5,4)%. У групах роксадустану (порівняльна і референтна) частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну, тимчасово знизилася з 2-го по 6-ий або 8-й тиждень, а потім збільшилася на 10-й або на 12-му тижні, а потім стала стабільною на 24-му тижні і/або в кінці 24 тижня. У групі дарбепоетину альфа, частка пацієнтів, які досягнули цільового рівня Hb, загалом була стабільною на 24 тиждень та/або кінець 24 тижня.

У FAS частка (95% ДІ) пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) до кінця лікування, складала 77,1 (70,7, 82,7)% в об'єднаній групі роксадустану (76,3 [68,1, 83,3]% в групі роксадустану [порівняльна] і 78,6 [67,1, 87,5]% в групі роксадустану [референтна]). Після закінчення 24-го тижня частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну, залишалася стабільною протягом 52 тижня і/або закінчення лікування в об'єднаній групі роксадустану.

	<p>У FAS середні значення Hb підтримувалися в межах цільового рівня Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл) у всіх 3 групах лікування до 24 тижнів і/або до кінця 24-го тижня. Середні значення Hb в групах роксадустату незначно збільшилася до 8 тижня, в той час як ніяких помітних змін не спостерігалось в групі дарбепоетину альфа (порівняльна). Різниця в зміні рівнів гемоглобіну з 0-го тижня між групою роксадустату (порівняльна) і дарбепоетину альфа (порівняльна) становила від 0,39 до 0,64 г/дл протягом 2-8 тижнів через тимчасове збільшення рівнів гемоглобіну з 0 тижня в групах роксадустату (порівняльна), але в іншому невелика (від -0,18 до 0,11 г/дл) до 24 тижня і/або до кінця 24 тижня. Частка пацієнтів з рівнем гемоглобіну <10,0 г/дл, ≥ 10,0 г/дл до ≤ 12,0 г/дл і > 12,0 г/дл в кінці 24-го тижня були 14,5%, 69,5% і 16,0%, відповідно в групі роксадустату (порівняльній) 8,4%, 75,6% та 16,0% відповідно у групі дарбепоетину альфа (порівняльна), і 11,4%, 72,9% і 15,7%, відповідно в групі роксадустату (референтній).</p> <p>У FAS після закінчення 24 тижнів середні значення Hb підтримувалися в межах цільового рівня Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл) в об'єднаній групі роксадустату до 52 тижня і/або до кінця лікування. Частка пацієнтів з рівнем гемоглобіну <10,0 г/дл, від ≥ 10,0 г/дл до ≤ 12,0 г/дл і > 12,0 г/дл в кінці лікування становила 12,9%, 77,1% і 10,0%, відповідно, в об'єднаній групі роксадустату (12,2%, 76,3% і 11,5%, відповідно, в групі роксадустату [порівняльній] і 14,3%, 78,6% і 7,1 %, відповідно, в групі роксадустату [референтній]).</p> <p>У FAS середня (SD) частка точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 18 по 24 тижні, склала 77,75 (27,08)% в групі роксадустату (порівняльній), 80,89 (27,57)% в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 81,82 (25,02)% в групі роксадустату (референтній). Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату (порівняльній) і дарбепоетину альфа (порівняльній) в частці точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням гемоглобіну, склала -3,13 (-10,08, 3,81)%.</p> <p>У FAS середнє (SD) частка точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 44 по 52 тижні, склала 84,88 (27,24)% в об'єднаній групі роксадустату (85,09 [27,12]% в групі роксадустату [порівняльній] і 84,53 [27,68]% в групі роксадустату [референтній]).</p> <p>У FAS середнє (SD) швидкість підвищення рівня гемоглобіну з 0-го тижня до самої ранньої дати 4-го тижня, часу скасування або коригування дози становила 0,302 (0,252) г/дл/тиждень в групі роксадустату (порівняльній) і 0,206 (0,273) г/дл/тиждень в групі роксадустату (референтній). Частка пацієнтів, у яких швидкість підвищення рівня гемоглобіну перевищувала 0,5 г/дл/тиждень, склала 14,8% (19/128 пацієнтів) в групі роксадустату (порівняльній) і 11,4% (8/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). Вказані аналізи були виконані тільки для груп роксадустату.</p>
--	---

У групах роксадустату (порівняльній та референтній) FAS середнє значення Ht, ретикулоцитів/еритроцитів, трансферину, TIBC і sTfR збільшувалася після прийому роксадустату. Середні значення феритину знижувалися з тижня 0 до тижня 2, а потім ставали стабільними на 24 тижні і/або в кінці тижня 24. Відповідно до стабільних рівнів заліза і підвищених TIBC, середні значення TSAT зменшувалися з тижня 0 до тижня 2, а потім збільшувалися з 4-го по 8-й тиждень, а потім стали стабільними до 24-го тижня і/або до кінця 24-го тижня. Не спостерігалось помітних змін в середніх значеннях CHr. У групі дарбепоетину альфа (порівняльній) середні значення Ht, ретикулоцитів/еритроцитів і sTfR збільшувалися після введення дарбепоетину альфа. Середні значення феритину знижувалися з 0 тижня до 2 тижня, а потім стабілізується до 24 тижня та/або кінця 24 тижня. Немає помітних змін середнього рівня заліза, спостерігали зміни значення трансферину, TIBC, TSAT та CHr.

У FAS після кінця 24 тижня середні значення Ht, ретикулоцитів/еритроцитів, заліза, феритину, трансферину, TIBC, sTfR і TSAT в об'єднаній групі роксадустату в цілому залишалися стабільними до 52 тижня і/або до кінця лікування. Ніяких помітних змін в середніх значеннях CHr не спостерігалось.

У FAS середні зміни на тижні 0, тижні 24 і в кінці 24-го тижня в оцінках SF-36, EQ-5D-5L, WPAI: ANS і FACT-An були невеликими, та клінічно значущих змін не спостерігалось під час дослідження в групі роксадустату (порівняльній та референтній) або групі дарбепоетину альфа (порівняльній). Не було клінічно значущої різниці між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в оцінках SF-36, EQ-5D-5L, WPAI: ANS і FACT-An.

У FAS середні зміни SF-36, EQ-5D-5L, WPAI: ANS і FACT-An на 52 тижні і в кінці лікування були невеликими, та під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін в об'єднаній групі роксадустату.

В кінці 24-го тижня частка пацієнтів FAS, які були госпіталізовані протягом періоду лікування, склала 14,5% (19/131 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній), 7,6% (10/131 пацієнтів) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 12,9% (9/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). Частота госпіталізацій була дещо частіше в групі роксадустату (порівняльній), ніж в групі дарбепоетину альфа (порівняльній). Середня (SD) кількість госпіталізацій складала 0,2 (0,5) рази в групі роксадустату (порівняльній), 0,1 (0,4) рази в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 0,2 (0,5) рази в групі роксадустату (референтній). Середня (SD) загальна тривалість госпіталізації складала 18,8 (19,8) днів в групі роксадустату (порівняльній), 15,6 (11,2) днів в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 10,7 (10,6) днів в групі роксадустату (референтній). Не було явної різниці в кількості госпіталізацій і загальній тривалості госпіталізації між групами роксадустату (порівняльній) та дарбепоетину альфа (порівняльній).

	<p>В кінці 52 тижня частка пацієнтів в FAS, які були госпіталізовані протягом періоду лікування, склала 21,4% (43/201 пацієнт) в об'єднаній групі роксадустату (21,4% [28/131 пацієнт] в групі роксадустату [порівняльній] і 21,4% [15/70 пацієнтів] в [референтній] групі роксадустату). Середнє (SD) кількості госпіталізацій склало 0,3 (0,7) рази в об'єднаній групі роксадустату (0,3 [0,7] і 0,3 [0,7] рази, відповідно). Середня (SD) загальна тривалість госпіталізації склала 17,0 (15,0) днів в об'єднаній групі роксадустату (16,3 [16,6] днів і 18,4 [11,8] днів, відповідно).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В кінці 24-го тижня частота небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (TEAEs), склала 78,6% (103/131 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній), 70,2% (92/131 пацієнти) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 77,1% (54/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). TEAE, що зустрічаються у $\geq 5\%$ пацієнтів в будь-якій групі лікування, включали назофарингіт, хронічне захворювання нирок, гіперкаліємію і гіпертензію. Частота всіх подій в групі роксадустату (порівняльній) була такою ж або нижчою, ніж в групі дарбепоетину альфа (порівняльній).</p> <p>У кінці 52 тижня частота TEAE склала 88,6% (178/201 пацієнта) в об'єднаній групі роксадустату. TEAE, що зустрічаються у $\geq 5\%$ пацієнтів в об'єднаній групі роксадустату, включали назофарингіт, хронічне захворювання нирок, гіперкаліємію, закріп, діарею, біль в спині, нудоту, периферичний набряк, контузію і гіпертензію.</p> <p>У кінці 24-го тижня частота TEAE, пов'язаних з лікарськими препаратами, складала 14,5% (19/131 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній), 10,7% (14/131 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 8,6% (6/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). Пов'язані з лікарськими препаратами TEAE з частотою $\geq 1\%$ в групі роксадустату (порівняльній) мали периферійні набряки і дисгевзію (1,5% [2/131 пацієнти]). У групі дарбепоетину альфа (порівняльній) спостерігалися артеріальна гіпертензія (3,1% [4/131 пацієнта]) і крововилив в сітківку (1,5% [2/131 пацієнта]). У групі роксадустату (референтній) артеріальна гіпертензія (4,3% [3/70 пацієнтів]) була єдиним TEAE, пов'язаним з прийомом препарату, яке спостерігалось у 2 або більше пацієнтів.</p> <p>В кінці 52 тижня частота пов'язаних з лікарськими засобами TEAE склала 17,4% (35/201 пацієнта) в об'єднаній групі роксадустату. Пов'язані з лікарськими препаратами TEAE з частотою $\geq 1\%$ в об'єднаній групі роксадустату включали артеріальну гіпертензію (3,0% [6/201 пацієнтів]), периферичний набряк, дисгевзію, хронічне захворювання нирок і висип (по 1,0% кожен [2/201 пацієнтів]).</p> <p>В кінці 24-го тижня частота серйозних небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (TESAE), склала 17,6% (23/131 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній), 13,0% (17/131 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 12,9% (9/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). Хронічна хвороба нирок була єдиною TESAE, про яку повідомлялося у 2 або більше пацієнтів в групах роксадустату (порівняльній і референтній) (5,3% [7/131 пацієнта] і 4,3% [3/70 пацієнтів], відповідно). У групі дарбепоетину альфа (порівняльній) TESAE, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів, мали хронічні захворювання нирок (3,1% [4/131 пацієнт]) і</p>

	<p>пневмонію (2,3% [3/131 пацієнта]). Частота пов'язаних з лікарськими препаратами TESAE складала 1,5% (2/131 пацієнтів) в групі роксадустату (порівняльній), 0% (0/131 пацієнтів) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 1,4% (1/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). У 2 або більше пацієнтів, що приймали роксадустат, не спостерігалось пов'язане з лікарським засобом TESAE (порівняльні або референтні) групи.</p> <p>В кінці 52 тижня частота TESAE склала 26,4% (53/201 пацієнта) в об'єднаній групі роксадустату. TESAE, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів в об'єднаній групі роксадустату, включали хронічне захворювання нирок (9,0% [18/201 пацієнтів]), застійну серцеву недостатність (2,0% [4/201 пацієнтів]), гіперкаліємію (1,5% [3/201 пацієнтів]), пневмонію, перелом шийки стегнової кістки, гіпоглікемію і ниркову недостатність (по 1,0% [2/201 пацієнта]). Після закінчення 24-го тижня в об'єднаній групі роксадустату не було зареєстровано випадків TESAE, пов'язаних з лікарськими препаратами.</p> <p>В кінці 24 тижня частота пов'язаних з лікуванням ПР, що призвели до скасування лікування, склала 11,5% (15/131 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній), 5,3% (7/131 пацієнтів) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 5,7% (4/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). Хронічна хвороба нирок була єдиною пов'язаною з лікуванням ПР, яка привела до скасування лікування, про яке повідомлялося у 2 або більше пацієнтів в групах роксадустату (порівняльній) і дарбепоетину альфа (порівняльній) (4,6% [6/131 пацієнтів] і 3,1% [4/131 пацієнта], відповідно). У 2 і більше пацієнтів в групі роксадустату (референтній) не було відзначено пов'язаних з лікуванням ПР, що призводять до припинення лікування. Частота пов'язаних з лікарськими препаратами ПР, що призводять до припинення лікування, склала 2,3% (3/131 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній), 0% (0/131 пацієнт) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і 2,9% (2/70 пацієнтів) в групі роксадустату (референтній). Пов'язані з лікарськими засобами ПР, що призводять до припинення лікування, не спостерігалися у 2 або більше пацієнтів в будь-якій групі лікування.</p> <p>В кінці 52 тижня частота пов'язаних з лікуванням ПР, що призвели до скасування лікування, склала 19,9% (40/201 пацієнтів) в об'єднаній групі роксадустату. TEAEs, що призвели до скасування лікування, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів в об'єднаній групі роксадустату, включали хронічне захворювання нирок (10,4% [21/201 пацієнт]), ниркову недостатність і термінальну стадію ниркової недостатності (по 1,0% кожного [2/201 пацієнта]). Частота пов'язаних з лікарськими препаратами пов'язаних з лікуванням ПР, що призводять до припинення лікування, склала 3,5% (7/201 пацієнтів) в об'єднаній групі роксадустату. Пов'язані з лікарськими засобами ПР, що призводять до припинення лікування, спостерігалися у 2 або більше пацієнтів в об'єднаній групі роксадустату з хронічним захворюванням нирок (1,0% [2/201 пацієнтів]).</p> <p>У групі роксадустату (порівняльній) жоден пацієнт не помер під час дослідження. В кінці 24-го тижня повідомлялося про смерть 1 пацієнта (через шлунково-кишковий некроз) в групі дарбепоетину альфа (порівняльній) і у 2 пацієнтів (через тромбоемболії легеневої артерії та ішемії міокарда) в групі роксадустату (референтній). Після закінчення 24-го тижня жоден з пацієнтів не помер під час дослідження в об'єднаній групі роксадустату.</p> <p>В кінці 24 тижня повідомленими НЯ, що представляють особливий інтерес відносно прогресування СКД до термінальної стадії ниркової недостатності (тобто вимагають початку замісної ниркової терапії), були хронічні захворювання нирок.</p>
--	---

	<p>захворювання (3 пацієнта в групі роксадустату [порівняльній], 4 пацієнта в групі дарбепоетину альфа [порівняльній] і 1 пацієнт у групі роксадустату [референтній]), термінальна стадія ниркової недостатності (1 пацієнт у групі роксадустату [порівняльній]), ниркові порушення (1 пацієнт у групі дарбепоетину альфа [порівняльній]), азотемія (1 пацієнт у групі дарбепоетину альфа [порівняльній]) і ниркова недостатність (1 пацієнт у групі роксадустату [порівняльній]). Всі події, крім 1 (хронічна хвороба нирок), були серйозними. Всі явища, крім 1 (ниркова недостатність), призвели до припинення лікування. Два випадки хронічної хвороби нирок і 1 випадок ниркової недостатності були важкими. Всі події не вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>В кінці 52 тижня повідомленими НЯ, що представляють особливий інтерес щодо прогресування ХХН до термінальної стадії ниркової недостатності (тобто вимагають початку замісної ниркової терапії), були хронічна хвороба нирок (16 пацієнтів), термінальна стадія ниркової недостатності і ниркова недостатність (2 пацієнта кожної) і ниркової недостатності (1 пацієнт) в об'єднаній групі роксадустату. Всі події, крім 4 (3 пацієнта з хронічною хворобою нирок і 1 пацієнт з термінальною стадією ниркової недостатності), були серйозними. Всі події призвели до припинення лікування. Три випадки хронічної хвороби нирок і 1 випадок ниркової недостатності були важкими. Всі події не вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>В кінці 24-го тижня крововилив в сітківку було зареєстровано у 2,3% (3/131 пацієнта) в групах роксадустату (порівняльній) і дарбепоетину альфа (порівняльній).</p> <p>В кінці 52 тижня крововилив в сітківку було зареєстровано у 1,5% (3/201 пацієнта) в об'єднаній групі роксадустату. Після закінчення 24 тижня не було зареєстровано ніяких додаткових подій.</p> <p>При аналізі підгруп не було виявлено помітної різниці в частоті виникнення пов'язаних з лікуванням ПР між підгрупами, хоча слід зазначити, що інтерпретація зазначених результатів може бути обмежена через невеликого розміру деяких підгруп. Факторами підгрупи були стать, вік, вага, вихідний рівень гемоглобіну, доза ESA безпосередньо перед реєстрацією, висока чутливість до С-реактивного білка (CRP), що передує або супутне судинне захворювання сітківки, цукровий діабет і розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.</p> <p>За даними клінічних лабораторних досліджень, в групах роксадустату (порівняльних і референтних) спостерігалися зміни деяких змінних з 0-го тижня. Середні значення загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у групах роксадустату знизилися з 0 тижня до 2 або 4 тижнів, а потім трохи збільшилися протягом 8 або 12 тижнів, а потім залишалися стабільними через 52 тижні і/або після закінчення лікування. Середні значення церулоплазміну в групах роксадустату збільшувалися з 0-го тижня до 4-го тижня, а потім трохи знижувалися до 24-го тижня і/або в кінці 24-го тижня. Після закінчення 24 тижнів середні значення церулоплазміну в групах роксадустату в цілому були стабільними до 52 тижня і/або до кінця лікування.</p>
--	--

	<p>В іншому випадку немає клінічно значущих змін в гематології, що стосуються безпеки та біохімічні змінні спостерігалися в будь-якій групі лікування через деякий час.</p> <p>На підставі оцінки показників життєдіяльності та ваги не спостерігалося клінічно значущих змін у важливих для безпеки змінних показників життєво важливих функцій (систоличний артеріальний тиск [САТ], діастолічний артеріальний тиск [ДАТ] і частота пульсу) і ваги не спостерігалося ні в одній групі лікування через деякий час.</p> <p>Судячи з оцінки ЕКГ, не було клінічно значущих змін ні в одній групі лікування через деякий час.</p> <p>За даними офтальмологічного обстеження в кінці 24-го тижня, частка пацієнтів з новими або крововиливами в сітківку, які погіршуються, під час періоду лікування складала 31,4% (38/121 пацієнта) в групі роксадустату (порівняльній) і 39,8% (51/128 пацієнтів) в групі порівняння дарбепоетину альфа (порівняльній). Частка пацієнтів з новими або крововиливами в сітківку, які погіршуються, в групі роксадустату (порівняльній) була дещо нижчою, ніж в групі дарбепоетину альфа (порівняльній). Ніяких клінічно значущих змін товщини сітківки не спостерігалося ні в одній групі лікування при кожному відвідуванні до 24 тижня і/або в кінці 24 тижня.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження досягло своєї мети і підтвердило ефективність роксадустату після переведення з rHuEPO або дарбепоетину альфа і його не меншу ефективність у порівнянні з дарбепоетином альфа з точки зору підтримки рівнів гемоглобіну в межах цільового діапазону у пацієнтів з NDD-CKD з нирковою анемією.</p> <p>Роксадустат добре переносився, а профіль безпеки роксадустату був порівнянний з профілем безпеки дарбепоетину альфа.</p> <p>Частота нових крововиливів в сітківку (або раніше зареєстрованих, які погіршуються), в групі роксадустату була дещо нижчою, ніж в групі дарбепоетину альфа. Не було відмінностей у ризику офтальмологічних аномалій, включаючи крововилив в сітківку, між групами лікування.</p> <p>Це дослідження підтвердило безпеку і ефективність тривалого застосування роксадустату у пацієнтів з нирковою анемією NDD-CKD.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В.
(П. І. Б.)

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

Звіт про клінічне випробування № 12

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, довгострокове випробування переривчастого перорального дозування ASP1517 у гемодіалізних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією, переведених з лікування стимулюючими еритропоез засобами, №1517-CL-0312
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 травня 2016 року по 28 листопада 2017 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 160 Фактична: 164
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність та безпека періодичного прийому ASP1517 (три рази на тиждень) оцінювали у гемодіалізних (HD) пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) з нирковою анемією, яких було переведено з лікарського засобу, що стимулює еритропоез (ESA) на ASP1517. Крім того, оцінювалася безпека ASP1517 при тривалому лікуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите дослідження (без групи порівняння)
12. Основні критерії включення	Пацієнти, у яких була діагностована ХХН, отримували стабільну хронічну підтримуючу HD три рази на тиждень протягом більше 12 тижнів до попередньої оцінки і були заплановані проходити HD три рази на тиждень протягом періоду дослідження.

	<p>Пацієнти з нирковою анемією, які отримували ESA (внутрішньовенне введення) в дозах, затверджених в Японії, більше 8 тижнів до попередньої оцінки.</p> <p>Середнє значення двох останніх рівнів гемоглобіну (Hb) пацієнта безпосередньо перед реєстрацією (перед діалізом після найтривалішого діалізного інтервалу) протягом періоду скринінгу мало становити від 10,0 до 12,0 г/дл (два рівня гемоглобіну необхідно було вимірювати в інтервалі не менше ніж за тиждень).</p> <p>Пацієнти з насиченням трансферину $\geq 20\%$ або ферритином в сироватці ≥ 100 нг/мл протягом періоду скринінгу.</p> <p>Пацієнти у віці 20 років і старше на момент отримання інформованої згоди.</p> <p>Пацієнти отримували HD через артеріовенозну фістулу, трансплантат або підшкірно фіксовану поверхневу артерію.</p>												
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Роксадустат був представлений у вигляді таблеток, що містять 20 мг, 50 мг або 100 мг для прийому всередину. Дозу визначали на підставі середньої тижневої дози протягом 4 тижнів до реєстрації у пацієнтів, які отримували рекомбінантний еритропоетин людини (rHuEPO) або дарбепоетин альфа, або середню 4-тижневу дозу протягом 8 тижнів до реєстрації у пацієнтів, які отримували епоетин бета пегол згідно до наступної зміни дози. Дозування можна було скорегувати через 4 тижні. Роксадустат приймали протягом максимум 52 тижнів.</p> <table border="1" data-bbox="882 920 1505 1205"> <thead> <tr> <th>rHuEPO (МО/тиждень)</th> <th>Дарбепоетину альфа (мкг/тиждень)</th> <th>Епоетину бета пегол (мкг/4 тижні)</th> <th>ASP1517 (мг/год.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 4500</td> <td>< 20</td> <td>≤ 100</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>≥ 4500</td> <td>≥ 20</td> <td>> 100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетину альфа (мкг/тиждень)	Епоетину бета пегол (мкг/4 тижні)	ASP1517 (мг/год.)	< 4500	< 20	≤ 100	70	≥ 4500	≥ 20	> 100	100
rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетину альфа (мкг/тиждень)	Епоетину бета пегол (мкг/4 тижні)	ASP1517 (мг/год.)										
< 4500	< 20	≤ 100	70										
≥ 4500	≥ 20	> 100	100										
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується.</p>												
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені.</p> <p>Забороняється використовувати такі супутні препарати за 6 тижнів до попередньої оцінки до кінця оцінки ефективності на 52 тижні (або під час скасування).</p> <p>Білковий анаболічний гормон Тестостерон енантат Мепітіостан</p> <p>Забороняється використовувати такі супутні препарати з дня візиту на нульовому тижні до закінчення оцінки ефективності на 52 тижні (або під час скасування).</p> <p>ESA</p>												

	<p>Заборолені супутні методи лікування: Забороняється використовувати такі супутні терапії за 4 тижні до попередньої оцінки до кінця оцінки на 52-му тижні (або під час скасування). Переливання еритроцитів (за винятком випадків невідкладного лікування симптоматичної анемії). Вважається, що хірургічна процедура сприяє розвитку анемії (за винятком операції з відновлення шунта). Застосовність зміни умов діалізу з попередніх оцінок під час періоду лікування полягає в наступному. Зміна кількості діалізу на тиждень (3 рази на тиждень) не допускається. По можливості не рекомендується міняти такі параметри: Дні тижня для діалізу (три рази на тиждень). Тип обладнання для діалізу. Тривалість діалізу на тиждень (за рецептом діалізу). Встановити умови кровотоку (призначення діалізу).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів). Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 46-52 тижнів). Середній рівень гемоглобіну на 18-24 тижні. Середній рівень гемоглобіну на 46-52 тижні. Зміна середнього рівня гемоглобіну з 18 по 24 тижні в порівнянні з вихідним рівнем. Зміна середнього рівня гемоглобіну з 46 по 52 тижні в порівнянні з вихідним рівнем. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня. Зміна рівня гемоглобіну з 0 тижня кожен тиждень. Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 18 по 24 тижні. Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 46 по 52 тижні. Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) з 0 тижня до найбільш ранньої дати 4 тижні, часу скасування або часу коригування дози. Гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), залізо (Fe), феритин, трансферин, загальна залізо-зв'язувальна здатність (TIBC), розчинний рецептор трансферину (sTfR), насичення трансферину (TSAT) і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr). Дослідження якості життя (QOL) (SF-36, EQ-5D-5L і FACT-An). Частота (кількість) госпіталізацій і тривалість госпіталізації.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Побічні ефекти (НЯ/ПР). Лабораторні оцінки (за винятком Hb, Ht, Ret, Fe, феритину, трансферину, TIBC, sTfR, TSAT і CHr). Життєво важливі ознаки (частота пульсу і артеріальний тиск у положенні лежачи на спині).</p>

	Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/.										
18. Статистичні методи	Дані про ефективність були узагальнені описовою статистикою. Дані щодо безпеки узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>163</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>98 (60,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>65 (39,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>62,8 (11,8)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>163 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	163	Чоловіки	98 (60,1%)	Жінки	65 (39,9%)	Середній вік (SD)	62,8 (11,8)	Монголоїдна раса	163 (100%)
Всього	163										
Чоловіки	98 (60,1%)										
Жінки	65 (39,9%)										
Середній вік (SD)	62,8 (11,8)										
Монголоїдна раса	163 (100%)										
20. Результати ефективності	<p>З 18 по 24 тижні підтримуюча частота (95% довірчий інтервал [ДІ]) в цілому склала 79,1 (72,1, 85,1)%. У пацієнтів з хоча б одним значенням Hb протягом 18-24 тижнів підтримуюча частота (95% ДІ) в цілому склала 87,2 (80,7, 92,1)%. З 46 по 52 тижні підтримуюча частота (95% ДІ) в цілому склала 71,2 (63,6, 78,0)%. У пацієнтів з хоча б одним значенням Hb протягом 46-52 тижнів підтримуюча частота (95% ДІ) в цілому склала 90,6 (84,2, 95,1)%. З 18 по 24 тижні середній (SD) рівень гемоглобіну в цілому становив 10,93 (0,69) г/дл. З 46 по 52 тижні середнє (SD) середнього рівня гемоглобіну в цілому становив 11,11 (0,67) г/дл. З 18 по 24 тижні середнє (стандартне відхилення) зміни середніх рівнів гемоглобіну в порівнянні з вихідним в цілому склало -0,03 (0,90) г/дл. З 46 по 52 тижні середнє (стандартне відхилення) зміни середніх рівнів гемоглобіну в порівнянні з вихідним в цілому складало 0,12 (0,83) г/дл загалом.</p> <p>З 18 по 24 тижні середня (SD) частка точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл), в цілому склала 82,09 (27,82)% загалом. З 46 по 52 тижні середня (SD) частка точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл), в цілому складала 85,35 (25,52)% загалом. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл), знизилася з 1 по 10 тиждень, а потім збільшилася на 12 тижні, а потім в цілому стабілізувалася до кінця лікування (ЕОТ).</p> <p>Середня (SD) швидкість підвищення рівня гемоглобіну складала 0,078 (0,221) г/дл/тиждень, 0,118 (0,338) г/дл/тиждень і 0,094 (0,267) г/дл/тиждень в ASP1517 групи 70 мг, 100 мг і разом відповідно. Частка пацієнтів, у яких швидкість підвищення гемоглобіну перевищувала 0,5 г/дл/тиждень, складала 3,0% (3/100 пацієнтів), 6,3% (4/63 пацієнта) і 4,3% (7/163 пацієнта) ASP1517 в групі 70 мг, в групі 100 мг і всього відповідно.</p> <p>Ніяких помітних змін в середніх значеннях Hb в цілому не спостерігалось при кожному відвідуванні та ЕОТ.</p> <p>Середні значення феритину в цілому знизилися з 0-го тижня до 2-го тижня, а потім стали стабільними завдяки ЕОТ. Середні значення трансферину і ТІВС в цілому збільшувалися з 0-го тижня до 4-го тижня, а потім стабілізувалися через ЕОТ. Ніяких помітних змін середніх значень в цілому для Fe, sTfR, TSAT і CHr при кожному відвідуванні та ЕОТ не спостерігалось.</p> <p>Частка пацієнтів, госпіталізованих в період лікування, складала 28,2% (46/163 пацієнтів). Середня (SD) кількість госпіталізацій складала 0,4 (0,8) раз.</p>										

	Середня (SD) загальна тривалість госпіталізації склала 14,7 (16,7) днів.
21. Результати безпеки	<p>Частота виникнення небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (TEAEs), в цілому склала 95,7% (156/163 пацієнтів). Найбільш частими (частота $\geq 5\%$) TEAEs в цілому були назофарингіт (52,8%), діарея (11,0%), блювота (10,4%), контузія (9,8%), стеноз шунта, болі в спині (по 7,4% кожен), закріп, оклюзію шунта (по 6,1% кожен), карієс і головний біль (по 5,5% кожен). Розподіл за ступенем тяжкості загальних ПР складало 63,2% (103/163 пацієнта) для легких TEAEs, 27,0% (44/163 пацієнта) для помірних TEAEs і 5,5% (9/163 пацієнтів) для важких TEAEs.</p> <p>В цілому частота TEAEs, пов'язаних з прийомом ЛЗ, склала 27,6% (45/163 пацієнтів) загалом.</p> <p>Частота серйозних небажаних явищ, що виникли після лікування (TESAEs), в цілому склала 28,2% (46/163 пацієнтів). TESAEs, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів, включали оклюзію шунта (5,5%, 9/163 пацієнтів), стенокардію, пневмонію (1,8%, по 3/163 пацієнта кожен), ішемію міокарда, стеноз шунта, коронарну артеріограму, виразки шкіри і периферичних артеріальних судин. оклюзійне захворювання (1,2%, по 2/163 хворих кожен). Частота пов'язаних з прийомом ЛЗ TESAEs склала 6,7% (11/163 пацієнтів) в цілому. Єдиним TESAE, пов'язаних з лікарськими засобами, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів, була оклюзія шунта (2,5%, 4/163 пацієнтів).</p> <p>Частота TEAEs, що призвели до скасування лікування, склала в цілому 10,4% (17/163 пацієнтів). Частота пов'язаних з ЛЗ TEAEs, що призводять до припинення лікування, в цілому склала 8,0% (13/163 пацієнтів).</p> <p>Єдиним TEAE, який привів до скасування лікування у 2 і більше пацієнтів, була оклюзія шунта (1,2%, 2/163 пацієнтів). Загальна частота летальних випадків становила 1,2% (2/163 пацієнта). Обидва випадки вважались не пов'язаними з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Згідно з аналізом виникнення TEAEs з тимчасового інтервалу, не було збільшення частоти TEAEs в залежності від періоду прийому ASP1517.</p> <p>Ні в одному з аналізів підгруп не було виявлено помітних відмінностей між підгрупами відносно частоти TEAEs.</p> <p>В результаті клінічної лабораторної оцінки не було виявлено клінічно значущих змін середніх значень з 0-го тижня для гематологічних та біохімічних змінних при кожному відвідуванні та ЕОТ.</p> <p>В результаті оцінки показників життєво важливих функцій не було виявлено клінічно значущих змін середніх значень показників життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний артеріальний тиск і частота пульсу) в порівнянні з 0-м тижнем при кожному відвідуванні та ЕОТ.</p> <p>В результаті оцінки ЕКГ не було виявлено клінічно значущих відмінностей в залежності від часу вимірювання.</p>
22. Висновок (заключення)	ASP1517 був ефективний при застосуванні протягом 52 тижнів в підтримці рівня Hb у гемодіалізних пацієнтів з ХХН з нирковою анемією, лікування яких було переведено з ESA, з використанням при ESA-залежності початкової дози 70 мг або 100 мг

	<p>(3 рази на тиждень) з подальшим коригуванням дози.</p> <p>При тривалому лікуванні ефективність ASP1517 була продемонстрована сталістю (постійним рівнем) одержаного ефекту щодо цільового рівня гемоглобіну, при цьому препарат ASP1517 добре переносився, демонструючи профіль НЯ, аналогічний профілю основної популяції пацієнтів з анемією і ХХН.</p>
--	--

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

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

Звіт про клінічне випробування № 13

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите випробування з двома групами переривчастого перорального дозування ASP1517 для лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які не отримують лікування, у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які не перебувають на діалізі, №1517-CL-0314
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 11 січня 2017 року по 15 серпня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100 Фактична: 100
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Безпека і ефективність перорального ASP1517 оцінювали у недіалізно-залежних пацієнтів з нирковою анемією, нелікованих препаратами, стимулюючими еритропоез (ЕСС).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, без групи порівняння.
12. Основні критерії включення	Пацієнти у віці 20 років і старше на момент отримання інформованої згоди, яким був поставлений діагноз NDD-CKD, з попереднім скринінгом розрахункової ШКФ (фактичне значення або швидкість) (рСКФ) в межах діапазону, зазначеного нижче, та для яких ниркова замісна терапія (наприклад, діаліз, трансплантація нирки) вважалася непотрібною

	<p>протягом періоду дослідження: рСКФ ≤ 89 мл/хв/1,73 м²; рСКФ розраховувалася за рівнянням для оцінки з використанням креатиніну і віку (при попередніх оцінках), чоловіки: рСКФ (мл/хв/1,73 м²) = 194 x креатинін (Cr)^{-1,094} x вік^{-0,287}, жінки: рСКФ (мл/хв/1,73 м²) = 194 x Cr^{-1,094} x вік^{-0,287} x 0,739. Два останніх рівня гемоглобіну (Hb) пацієнта безпосередньо перед реєстрацією під час періоду скринінгу задовольняють наступній (необхідно вимірювати 2 рівня гемоглобіну з інтервалом не менше тижня): середнє з двох рівнів $\leq 10,5$ г/дл і абсолютна різниця $\leq 1,3$ г/дл між 2 рівнями. Пацієнти з насиченням трансферину $\geq 5\%$ або феритином сироватки ≥ 30 нг/мл протягом періоду скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Пацієнти були рандомізовані в групу по 50 або 70 мг в якості початкових доз. Роксадустат поставлявся у вигляді таблеток для перорального прийому в початковій дозі 50 мг або 70 мг три рази на тиждень протягом до 24 тижнів з подальшою підтримуючою дозою, яку можна було скорегувати через 4 тижні.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Не застосовується</p>
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які приймалися за 6 тижнів до попередніх оцінок до кінця оцінок ефективності на 24-му тижні (або під час скасування): агент, що стимулює еритропоез (ESA) білковий анаболічний гормон тестостерону енантат мепітіостан Заборонялося використовувати такі супутні терапії за 4 тижні до попередньої оцінки до кінця оцінки ефективності на 24-му тижні (або під час скасування). Переливання еритроцитів (за винятком випадків невідкладного лікування симптоматичної анемії). Вважається, що хірургічна процедура сприяє розвитку анемії.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: Hb $\geq 10,0$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з вихідним рівнем). Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: Hb $\geq 10,5$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з вихідним рівнем). Зміна середнього рівня гемоглобіну з 18 по 24 тижні в порівнянні з вихідним рівнем. Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів). Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) з 0 по 4 тиждень, час відміни препарату до 4 тижня або час коригування дози до 4 тижня. Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня Hb від 10,0 до 12,0 г/дл після досягнення Hb 10,0 г/дл у кожного пацієнта.</p>

	<p>Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл щотижня.</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну 10,0 г/дл, та час, необхідний для його досягнення.</p> <p>Частка пацієнтів, у яких було досягнуто рівень гемоглобіну 10,5 г/дл, та час, необхідний для його досягнення.</p> <p>Зміна рівня гемоглобіну з 0 тижня на кожному тижні.</p> <p>Гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), залізо (Fe), феритин, трансферин, загальна залізо-зв'язувальна здатність (ТІВС), розчинний рецептор трансферину (sTfR), насичення трансферину (TSAT) і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr).</p> <p>Дослідження якості життя (QOL) (FACT-An, EQ-5D-5L).</p> <p>Частота (кількість) госпіталізацій і тривалість госпіталізації.</p>										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні ефекти (НЯ/ПР)</p> <p>Лабораторні оцінки, за винятком Hb, Ht, Ret, Fe, феритину, трансферину, ТІВС, sTfR, TSAT і CHr</p> <p>Життєво важливі ознаки (частота пульсу і артеріальний тиск)</p> <p>Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/</p> <p>Маса тіла</p>										
18. Статистичні методи	<p>Дані про ефективність були узагальнені описовою статистикою.</p> <p>Дані щодо безпеки узагальнені описовою статистикою.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>56 (56,6%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>43 (43,4%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>68,8 (11,3)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>99 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	99	Чоловіки	56 (56,6%)	Жінки	43 (43,4%)	Середній вік (SD)	68,8 (11,3)	Монголоїдна раса	99 (100%)
Всього	99										
Чоловіки	56 (56,6%)										
Жінки	43 (43,4%)										
Середній вік (SD)	68,8 (11,3)										
Монголоїдна раса	99 (100%)										
20. Результати ефективності	<p>Частота відповіді (95% ДІ) від вихідного рівня до кінця лікування (ЕОТ) ($Hb \geq 10,0$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл) складала 93,9 (83,1, 98,7)%, 100,0 (92,9, 100,0)% і 97,0 (91,4, 99,4)% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.</p> <p>Частота відповіді (95% ДІ) від вихідного рівня до ЕОТ ($Hb \geq 10,5$ г/дл і збільшення Hb від вихідного рівня на $\geq 1,0$ г/дл) складала 91,8 (80,4, 97,7)%, 98,0 (89,4, 99,9)% і 94,9 (88,6, 98,3)% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.</p> <p>Середнє (стандартне відхилення) середніх рівнів гемоглобіну з 18 по 24 тижні складало 11,12 (0,57) г/дл, 11,23 (0,67) г/дл та 11,17 (0,62) г/дл ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг та всього відповідно.</p> <p>Середнє (SD) зміни середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижнях від вихідного рівня для пацієнтів з мінімумом 1 значенням Hb протягом 18-24 тижнів складало 1,39 (0,93) г/дл, 1,30 (0,80) г/дл та 1,34 (0,86) г/дл ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.</p> <p>Частота підтримки (95% ДІ) цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл) протягом 18-24 тижнів, складала 79,6 (65,7, 89,8)%, 80,0 (66,3, 90,0)% та 79,8 (70,5, 87,2)% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.</p>										

У пацієнтів з рівнем гемоглобіну не менше 1 протягом 18-24 тижнів підтримуюча частота (95% ДІ) складала 88,6 (75,4, 96,2)%, 88,9 (75,9, 96,3)% і 88,8 (80,3, 94,5)% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.

Частка пацієнтів, у яких середній рівень гемоглобіну на 18-24 тижні був поза цільовим діапазоном, становила 2,0%, 2,0% і 2,0% для <10,0 г/дл і 8,2%, 8,0% і 8,1% для > 12,0 г/дл ASP1517 в групах по 50 мг, 70 мг і всього відповідно. У пацієнтів з рівнем гемоглобіну не менше 1 протягом 18-24 тижнів частка пацієнтів, у яких середні рівні гемоглобіну на 18-24 тижні виходили за межі цільового діапазону, становила 2,3%, 2,2% і 2,2% для < 10,0 г/дл, та 9,1%, 8,9% і 9,0% для > 12,0 г/дл ASP1517 в групах по 50 мг, 70 мг і всього відповідно.

Середня (SD) швидкість підвищення рівня гемоглобіну з 0-го тижня до самої ранньої дати 4-го тижня, час припинення прийому до 4-го тижня або час коригування дози до 4-го тижня становило 0,291 (0,197) г/дл/тиждень і 0,373 (0,235) г/дл/тиждень ASP1517 в групах 50 мг і 70 мг відповідно. Частка пацієнтів, у яких швидкість підвищення гемоглобіну перевищувала 0,5 г/дл/тиждень, становила 12,2%, 18,0% і 15,2% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і в цілому, відповідно. Частка пацієнтів, у яких була низька швидкість підвищення ($\leq 0,1$ г/дл/тиждень), становила 14,3%, 12,0% і 13,1% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.

Середня (SD) частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня Hb після досягнення Hb 10,0 г/дл у кожного пацієнта, складала 84,55 (23,25)%, 74,60 (21,29)% і 79,52 (22,72)% ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.

Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл, збільшувалася з 8-го по 18-й тиждень, а потім стабілізувалася на 24-му тижні і/або ЕОТ в обох групах початкової дози.

Частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну 10,0 г/дл, збільшувалася з 2-го по 12-й тиждень, а потім стабілізувалася до 24-го тижня і/або ЕОТ в обох групах початкової дози. Середній (медіанний) час до першого досягнення нижньої межі цільового рівня гемоглобіну 10,0 г/дл становило 25,0 (15,0) дня, 20,3 (15,0) дня і 22,6 (15,0) дня ASP1517 в групі 50 мг, 70 мг і всього відповідно.

Частка пацієнтів, які досягли рівня гемоглобіну 10,5 г/дл, збільшувалася з 2-го по 12-й тиждень, а потім ставала стабільною на 24-му тижні і/або ЕОТ в обох групах початкової дози. Середній (медіанний) час до першого досягнення рівня гемоглобіну 10,5 г/дл складало 31,6 (29,0) днів, 25,5 (15,0) днів і 28,5 (15,0) днів ASP1517 в групах 50 мг, 70 мг і всього відповідно.

Зміни рівнів гемоглобіну з 0-го тижня до кожного тижня збільшувалися з 2 по 12 тиждень, а потім ставали стабільними до 24 тижня і/або ЕОТ в обох початкових дозах групи.

Середні значення Ht, Ret/еритроцитів, трансферину, TIBC і sTfR збільшилися після прийому ASP1517.

	<p>Середні значення феритину знижувалися з 0-го тижня до 8-го тижня, а потім злегка збільшувалися на тижні 24 і/або ЕОТ в обох групах початкової дози. Відповідно до стабільних заліза і підвищених ТІВС, середні значення TSAT знижувалися 0-го тижня до тижня 4, а потім поверталися до початкового рівня до 24-го тижня і/або ЕОТ в обох групах початкової дози. Вказані зміни клінічно відповідали сталому еритропоезу, стимульованого прийманням ASP1517.</p> <p>Середні зміни в порівнянні з вихідним рівнем на 24 тижні в оцінках EQ-5D-5L і FACT-An були невеликими, та не спостерігалось явних змін під час дослідження в обох групах початкової дози.</p> <p>Частка пацієнтів, госпіталізованих в період лікування, склала 12,1% (12/99 пацієнтів). Середня (SD) кількість госпіталізацій складала 0,1 (0,4) рази на пацієнта протягом всього періоду лікування. Середня (SD) загальна тривалість госпіталізації складала 19,3 (23,2) дня. Середня тривалість кожної госпіталізації складала 15,58 (12,21) дня.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не було суттєвої різниці в частоті виникнення небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (TEAE) ASP1517 між групами 50 і 70 мг. Частота TEAE склала 61,2% (30/49 пацієнтів), 64,0% (32/50 пацієнтів) і 62,6% (62/99 пацієнтів) ASP1517 в групах, які отримували 50 мг, 70 мг і в цілому, відповідно. Звичайними (частота $\geq 5\%$) TEAE були назофарингіт (20,2%), гіпертонія (6,1%), діарея і гіперкаліємія (по 5,1% кожна). Розподіл за максимальним ступенем тяжкості загальних TEAE складало 45,5% (45/99 пацієнтів) для легких TEAE, 13,1% (13/99 пацієнтів) для TEAE середнього ступеня і 4,0% (4/99 пацієнтів) для важких TEAE.</p> <p>Частота TEAE, пов'язаних з прийомом ЛЗ, в цілому склала 14,1% (14/99 пацієнтів). Поширеним (частота $\geq 2\%$) TEAE, пов'язаним з прийомом ЛЗ, була артеріальна гіпертензія (2,0%). Розподіл за максимальним ступенем тяжкості загальних TEAE, пов'язаних з лікарськими препаратами, складало 9,1% (9/99 пацієнтів) для легких TEAE, 5,1% (5/99 пацієнтів) для TEAE середнього ступеня і 0% (0/99 пацієнтів) для важких TEAE.</p> <p>В цілому частота серйозних TEAE складала 11,1% (11/99 пацієнтів). Єдиним серйозним TEAE у ≥ 2 пацієнтів було хронічне захворювання нирок (3,0%). Частота серйозних TEAE, пов'язаних з прийомом ЛЗ, в цілому складала 2,0% (2/99 пацієнтів) загалом. Серйозних TEAE, пов'язаних з прийомом препарату, з частотою $\geq 2\%$ не спостерігалось.</p> <p>Частота виникнення TEAE, що призводять до припинення лікування, складала в цілому 6,1% (6/99 пацієнтів). Єдиним TEAE, який призвів до скасування лікування більш ніж у 2 пацієнтів, була хронічна хвороба нирок (2,0%). Частота пов'язаних з ЛЗ TEAE, що призводять до припинення лікування, в цілому склала 2,0% (2/99 пацієнтів). Пов'язані з лікарськими засобами TEAE, що призводять до припинення лікування з частотою $\geq 2\%$, не спостерігалися.</p> <p>Смертей не спостерігалось.</p> <p>Як побічні ефекти, що викликають особливий інтерес щодо прогресування ХХН до термінальної стадії ниркової недостатності (тобто вимагають початку замісної ниркової терапії), хронічного захворювання нирок (1 пацієнт в ASP1517 у групі 50 мг)</p>

	<p>і азотемія (1 пацієнт ASP1517 у групі 70 мг); обидва були серйозними, важкими і призвели до припинення лікування; обидві події не вважали пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>Частота виникнення TEAE до 8 тижня в підгрупі «швидкість підвищення рівня гемоглобіну $\leq 0,5$ г/дл/тиждень» складала 25,6% (11/43 пацієнтів), 36,6% (15/41 пацієнта) і 31,0% (26/84 пацієнта) ASP1517 в групах по 50 мг, 70 мг і всього відповідно. Частота виникнення TEAE до 8 тижнів в підгрупі «швидкість підвищення рівня гемоглобіну $> 0,5$ г/дл/тиждень» складала 16,7% (1/6 пацієнтів), 44,4% (4/9 пацієнтів) і 33,3% (5/15 пацієнтів) ASP1517 в групах по 50 мг, 70 мг і всього відповідно.</p> <p>Помітної зміни частоти TEAE в залежності від тимчасових інтервалів не спостерігалось. Частота виникнення TEAE в кожному часовому інтервалі була порівнянна між обома групами початкової дози, за винятком тимчасового інтервалу «від ≥ 1 дня (0 тижнів) до ≤ 43 днів (6 тижнів)».</p> <p>В результаті клінічної лабораторної оцінки середня кількість еритроцитів в кожній групі з початковою дозою збільшувалася після прийому ASP1517. Середні значення загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у кожній групі з початковою дозою знизилися на 4-му тижні, трохи збільшилися на 12-му тижні, а потім стали стабільними на 24-му тижні і/або ЕОТ. Середні значення церулоплазміну в кожній групі з початковою дозою збільшувалися на 4-му тижні, а потім трохи знижувалися на 24-му тижні і/або ЕОТ. Не було виявлено клінічно значущих середніх змін в порівнянні з 0-им тижнем в інших гематологічних або біохімічних змінних в кожній групі початкової дози при кожному обстеженні та ЕОТ.</p> <p>Аланінамінотрансфераза і/або аспартатамінотрансфераза > 3 x верхню межу норми (ULN) і загальний білірубін > 2 x ULN були зареєстровані у 1 пацієнта (1,0%), у якого під час лікування спостерігався камінь в загальному жовчному протоці і в анамнезі був холелітіаз; лужна фосфатаза $> 1,5$ x ULN була зареєстрована у 3 пацієнтів (3,0%).</p> <p>В результаті показників життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний артеріальний тиск і частота пульсу) і оцінки ваги не було виявлено клінічно значущих середніх змін з 0-го тижня в кожній групі початкової дози при кожному обстеженні та ЕОТ.</p> <p>В результаті оцінки ЕКГ не було виявлено помітних відмінностей в залежності від часу вимірювання.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження підтвердило ефективність ASP1517 (рівні гемоглобіну збільшувалися і підтримувалися в межах цільового діапазону на підставі коригування дози) у пацієнтів з нирковою анемією, які отримували лікування ESA, NDD-CKD.</p> <p>Дослідження не показало різниці між двома групами початкових доз у підтримці рівня гемоглобіну.</p> <p>Дослідження показало залежність ефективності від дози в початковій швидкості підвищення рівня гемоглобіну.</p> <p>Профіль безпеки ASP1517 відповідав наявним на сьогоднішній день даним з безпеки без будь-яких додаткових проблем безпеки.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Барбашева Н.В.
(П. І. Б.)

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

Звіт про клінічне випробування № 14

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза I, відкрите перехресне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу декількох доз гемфіброзилу на фармакокінетику роксадустату у здорових суб'єктів, №1517-CL-0508
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 9 квітня 2015 року по 20 травня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: всього 18 суб'єктів. Фактична: всього 18 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала в тому, щоб визначити вплив багаторазових доз гемфіброзилу на фармакокінетику (ФК) роксадустату. Вторинною ціллю було оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо і в комбінації з декількома дозами гемфіброзилу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однослідовний кросовер.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки або жінки у віці від 18 до 55 років з індексом маси тіла від 18,5 до 29,9 кг/м ² включно.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетки роксадустату містили 100 мг роксадустату, які приймали перорально по 1 таблетці по 100 мг на дозу в дні 1 і 8.</p> <p>Комерційно доступні таблетки гемфіброзилу містили 600 мг активного інгредієнта (гемфіброзилу), які приймалися перорально у вигляді 1 таблетки по 600 мг на дозу в дні з 5 по 13.</p>										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.										
15. Супутня терапія	Всі лікарські засоби, крім досліджуваного препарату, використані під час дослідження, вважалися супутніми препаратами. Єдиними дозволеними ЛЗ під час клінічного випробування був парацетамол в рекомендованих дозах (не більше 2 г/день), прийнятих після схвалення дослідником.										
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки оцінювалися за характером, частоті та тяжкості основних показників життєдіяльності (артеріальний тиск і частота пульсу), небажаним явищам (НЯ/ПР), результатам клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія та аналіз сечі) і рутинним електрокардіограмам /12 відведень/ (ЕКГ).										
18. Статистичні методи	Всі дані з безпеки були узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>8 (44,4%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>10 (55,6%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>41,8 (9,8)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>18 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	18	Чоловіків	8 (44,4%)	Жінок	10 (55,6%)	Середній вік (SD)	41,8 (9,8)	Європеїдна раса	18 (100%)
Всього	18										
Чоловіків	8 (44,4%)										
Жінок	10 (55,6%)										
Середній вік (SD)	41,8 (9,8)										
Європеїдна раса	18 (100%)										
20. Результати ефективності	Не застосовується; ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.										
21. Результати безпеки	<p>Під час проведення цього клінічного випробування не було випадків смерті, серйозних НЯ/ПР або НЯ/ПР, що призвели до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>В цілому, всього 15 небажаних явищ, що виникли в результаті лікування (TEAE), були зареєстровані у 6 (33,3%) суб'єктів (4 TEAE були зареєстровані у 3 [16,7%] суб'єктів після прийому тільки роксадустату, 4 TEAE були зареєстровані у 3 [17,6%] після прийому тільки гемфіброзила і 7 TEAE були зареєстровані у 4 [23,5%] пацієнтів після прийому роксадустату в комбінації з гемфіброзилом (3 періоди режиму не були рівні за тривалістю).</p> <p>В цілому дослідник вважав, що 4 TEAE можуть бути пов'язані з досліджуваним препаратом. Вказані TEAE були зареєстровані для 4 (22,2%) суб'єктів (1 TEAE був зареєстрований для 1 [5,6%] пацієнта після прийому тільки роксадустату, 1 TEAE був зареєстрований для 1 [5,9%] пацієнта після прийому одного гемфіброзила і 2 TEAE були зареєстровані для 2 [11,8%] пацієнтів після прийому роксадустату в поєднанні з гемфіброзилом).</p> <p>В цілому, 8 TEAE, зареєстровані для 1 (5,6%) суб'єкта, були враховані дослідником як легкі за ступенем тяжкості, а 7 TEAE, зареєстровані для 5 (27,8%) суб'єктів, були враховані дослідником як помірні за ступенем тяжкості.</p>										

	<p>В цілому, найбільш часто описуваним ТЕАЕ був головний біль при розладах нервової системи, що відносяться до системного класу органів.</p> <p>У ряду суб'єктів лабораторні показники були вищими або нижчими нормального лабораторного діапазону. Один суб'єкт показав підвищений вміст аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази на 9-й день. Після оцінки всіх доступних даних, на думку дослідника, можна було з упевненістю зробити висновок, що підвищення було пов'язано з впливом тільки гемфіброзилу, а не з роксадустатом або його комбінацією роксадустату і гемфіброзилу. Ніяких інших клінічно значущих змін, що спостерігаються дослідником ні в одному з клінічних лабораторних аналізів (гематологічний, біохімічний або аналіз сечі), не спостерігалось.</p> <p>Не спостерігалось клінічно значущих змін ні в одному з показників життєдіяльності або оцінці ЕКГ /12 відведень/.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Паралельне введення 600 мг гемфіброзила два рази на день з разовою дозою 100 мг роксадустату призвело до помірної взаємодії. Показники AUC_{inf} і C_{max} роксадустату збільшилися в 2,35 і 1,37 рази, відповідно.</p> <p>Загалом, в цьому клінічному випробуванні разові пероральні дози роксадустату 100 мг і багаторазові пероральні дози 600 мг гемфіброзилу, які приймалися здоровими чоловіками та жінками, були визнані безпечними і такими, що добре переносяться без появи ознак сигналів з безпеки.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Барбашева Н.В

(П. І. Б.)

94

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 №15

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛІС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛІС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза I, відкрите перехресне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу множинних доз FG-4592 на фармакокінетику варфарину у здорових суб'єктів, 1517-CL-0509
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 вересня 2013 року по 20 листопада 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: всього 22 учасники. Фактична: всього 22 учасники.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала у тому, щоб визначити вплив багаторазових доз FG-4592 на фармакокінетику (ФК) разової дози варфарину. Вторинні цілі полягали в оцінці безпеки та переносимості варфарину окремо та в комбінації з множинними дозами FG-4592, а також в оцінці впливу множинних доз FG-4592 на фармакодинаміку (ФД) варфарину.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однослідовий кросовер.
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти віком від 18 до 55 років з індексом маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м ² включно.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	FG-4592 приймали перорально у вигляді 2 x 100 мг овальних таблеток, покритих червоною оболонкою. У перший день періоду 1 пацієнти отримали разову пероральну дозу 25 мг варфарину. У 2 періоді суб'єкти отримували багаторазові дози 200 мг FG-4592, що вводяться в дні 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 і 15. На 7 день періоду 2, FG-4592 давали одночасно з 25 мг варфарину. Варфарин натрію (Coumadin®) приймали перорально у вигляді білих круглих таблеток 5×5 мг з граничною лінією з обох боків та цифрою «5» з одного боку.										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.										
15. Супутня терапія	Усі супутні ЛЗ (включаючи вітаміни, оральні контрацептиви або замісну гормональну терапію, натуральні та рослинні засоби, наприклад, звіробій) були заборонені. Прийом обмеженої кількості парацетамолу було дозволено (до 2 г/день) після схвалення дослідником.										
16. Критерії оцінки ефективності	Критерій для оцінки фармакокінетичних взаємодій був визначений наступним чином: «Мають бути відсутні докази взаємодії, якщо межі 90 % ДІ для обох показників AUC_{inf} і C_{max} обох енантіомерів варфарину мають зниження в діапазоні від 80% до 125%»										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки, оцінені у здорових осіб, включаючи характер, частоту та тяжкість побічних явищ (НЯ/ПР), життєві показники (пульс і артеріальний тиск), клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія та аналіз сечі), 12-відвідна електрокардіограма (ЕКГ) та загальне обстеження лікарем.										
18. Статистичні методи	<u>Фармакодинаміка:</u> По можливості, ступінь коагуляції (час згортання) (протромбіновий час [PT] та міжнародне нормалізоване відношення [INR]): $AUC_{PPT, last}$, PT_{max} , $t_{PT, max}$, $AUC_{INR, last}$, INR_{max} та $t_{INR, max}$ були розраховані та занесені до таблиці для кожної людини. Аналіз, описаний для первинного аналізу, також був виконаний $AUC_{PT, last}$, $AUC_{INR, last}$, PT_{max} і INR_{max} , t_{PTmax} та t_{INRmax} порівнювали (варфарин у комбінації з FG-4592 порівняно з одним варфарином) з використанням критерію рангів зі знаком узгоджених пар за Вілкоксоном. Дані INR та PT були оцінені в дослідницьких цілях шляхом побудови 90%-ного довірчого інтервалу навколо середніх геометричних співвідношень для INR_{max} , PT_{max} та AUC (для PT та INR). Безпека: Всі дані безпеки узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>14 (63,6%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>8 (36,4%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>46,0 (8,9)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>22 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	22	Чоловіки	14 (63,6%)	Жінки	8 (36,4%)	Середній вік (SD)	46,0 (8,9)	Європеїдна раса	22 (100%)
Всього	22										
Чоловіки	14 (63,6%)										
Жінки	8 (36,4%)										
Середній вік (SD)	46,0 (8,9)										
Європеїдна раса	22 (100%)										

<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Фармакокінетика:</u> Середні геометричні показники співвідношення LS (%) та 90% ДІ (з/без роксадустату) для показників AUC_{inf} і C_{max} наведено нижче: S-варфарин AUC_{inf}: 111,62% (108,47%, 114,85%) C_{max}: 99,07% (92,96%, 105,58%) R-варфарин AUC_{inf}: 110,77% (107,82%, 113,80%) C_{max}: 101,56% (96,71%, 106,66%)</p> <p><u>Фармакодинаміка:</u> <i>PT та INR</i> Загальні форми профілів середнього PT та INR в залежності від часу були аналогічними за відсутності та у присутності FG-4592. Порівняно з одним варфарином паралельне введення варфарину та FG-4592 збільшувало геометричні середні для $AUC_{PT,last}$ та $AUC_{INR,last}$ на 24,4%. Середні геометричні значення для PT_{max} та INR_{max} були збільшені на 9,33% та 9,57%, відповідно, у присутності FG-4592. 90% ДІ GMR для PT_{max} та INR_{max} були в межах стандартної відсутності ефекту.</p>
	<p>Межі. Медіана t_{max} для PT і INR статистично значимо не відрізнялася за відсутності або у присутності FG-4592.</p> <p>Усього було зареєстровано 9 небажаних явищ, що виникли в результаті лікування (TEAEs), у 6 (27,3%) суб'єктів у період 1 (суб'єкти, які отримували лише варфарин). У 2-му періоді у 12 (57,1%) пацієнтів було зареєстровано 22 TEAE. Шість із зазначених TEAEs були зареєстровані для 3 (14,3%) суб'єктів, які отримували тільки FG-4592, та 16 TEAE були зареєстровані для 9 (42,9%) суб'єктів, які одночасно отримували FG-4592 та варфарин.</p> <p>Загалом дослідник вважав, що 7 TEAEs, про які повідомлялося у 5 (22,7%) суб'єктів у період 1 (суб'єкти, які отримували лише варфарин), були пов'язані з досліджуваним препаратом. У період 2 дослідник вважав, що 16 TEAE, про які повідомлялося у 11 (52,4%) суб'єктів, були пов'язані з досліджуваним препаратом, включаючи:</p> <p>3 TEAEs повідомили про 3 (14,3%) суб'єктів, які отримували тільки FG-4592, та 13 TEAE повідомили про 8 (38,1%) суб'єктів, які одночасно отримували FG-4592 та варфарин.</p> <p>TEAE були переважно легкого ступеня важкості.</p> <p>Під час проведення цього клінічного випробування не було зареєстровано жодного випадку смерті чи НЯ/ПР.</p> <p>Не було виявлено клінічно значущих змін середніх значень у жодному з клінічних лабораторних аналізів (гематологічних, біохімічних чи загальних аналізів сечі). Частота лабораторних значень вище або нижче за нормальний лабораторний діапазон була низькою, та не спостерігалось узгодженої закономірності між окремими суб'єктами та між періодами лікування. Значення для аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази були > 3-кратної верхньої межі норми для 1 суб'єкта (TEAEs у дослідженнях системного класу органів); не спостерігалось супутнього підвищення загального білірубину. На думку дослідника, TEAEs мали помірний ступінь тяжкості і, можливо, були пов'язані з досліджуваним препаратом (FG-4592 та варфарин). Прийом досліджуваного препарату (FG-4592) було припинено.</p>

21. Результати безпеки	<p>Зміни, що відображають нормальні добові коливання, спостерігалися для середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску та пульсу. Не було явних тенденцій, пов'язаних із досліджуваними препаратами, між окремими суб'єктами та між курсами лікування.</p> <p>Відхилення на ЕКГ не показали послідовної картини між окремими суб'єктами та між курсами лікування, та жоден із результатів не був визнаний клінічно значущим.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Паралельне введення 200 мг FG-4592 з разовою дозою 25 мг варфарину не призвело до клінічно значущих змін ФК варфарину. Показники GMR (з/без FG-4592) для C_{max} і AUC_{inf} загального і незв'язаного S-і R-варфарину та пов'язаний 90% ДІ всі знаходилися в межах відсутності ефекту (80,00%, 125,00%). Таким чином, можна зробити висновок, що паралельне введення 200 мг FG-4592 з разовою дозою 25 мг варфарину не призвело до клінічно значущої взаємодії.</p> <p>Виходячи з відсутності змін в експозиції S-варфарину FG-4592 не є інгібітором CYP2C9 <i>in vivo</i>.</p> <p>Паралельне введення 200 мг FG-4592 з разовою дозою 25 мг варфарину не призвело до клінічно значущих змін максимального ефекту на PT та INR та призвело до збільшення (24%) загального ефекту PT (PT та INR AUC_{last}) варфарину.</p> <p>В цілому, у цьому випробуванні багаторазові пероральні дози 200 мг FG-4592, що вводяться одночасно з разовою пероральною дозою 25 мг варфарину здоровим суб'єктам, в цілому вважалися безпечними та добре переносимими.</p>

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

91

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 № 16

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза I, нерандомізоване відкрите випробування разової дози для вивчення фармакокінетики, безпеки та переносимості FG-4592 у суб'єктів з помірним порушенням функції печінки та здорових суб'єктів з нормальною функцією печінки, 1517-CL-0513
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 вересня 2013 року до 20 грудня 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: всього 16 учасників. Фактична: всього 16 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала в тому, щоб визначити вплив помірної печінкової недостатності (<i>HI</i>) на фармакокінетику FG-4592 після перорального прийому 100 мг FG-4592. Вторинною ціллю було оцінити безпеку та переносимість FG-4592 у суб'єктів з помірним <i>HI</i> та здорових людей з контрольної групи.
11. Дизайн клінічного випробування	Нерандомізоване, відкрите дослідження (разові дози)
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки з нормальною функцією печінки або помірним <i>HI</i> , від 18 до 80 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 34,0 кг/м ² включно при масі тіла не менше 50 кг на скринінгу.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Всі суб'єкти отримували разову пероральну дозу 100 мг FG-4592 (одна овальна таблетка 100 мг, покрита червоним покриттям) натще (тобто голодування протягом ночі тривалістю щонайменше 10 годин).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	<p><u>Для пацієнтів із нормальною функцією печінки:</u> Усі супутні ЛЗ (включаючи вітаміни, оральні контрацептиви або препарати замісної гормональної терапії, натуральні та рослинні засоби, наприклад, зв'робій) були заборонені. Прийом обмеженої кількості парацетамолу було дозволено (до 2 г/день) після схвалення дослідником. Якщо стан здоров'я учасника та вимагав використання будь-яких інших ЛЗ, крім парацетамолу, під час дослідження, суб'єкти повинні були бути виключені з дослідження, за винятком випадків, коли після обговорення між дослідником та спонсором було зроблено висновок про те, що необхідні ЛЗ не вплинуть на результат дослідження будь-яким можливим способом.</p> <p><u>Для пацієнтів із порушенням функції печінки:</u> Після схвалення представника спонсора (медичного експерта) перед включенням до клінічного випробування суб'єктам із порушенням функції печінки було дозволено продовжити стандартне лікування без зміни режиму дозування протягом усього клінічного випробування. Якщо стан здоров'я суб'єкта вимагав використання будь-яких заборонених ЛЗ під час клінічного випробування, учасник повинен був бути виключений із дослідження, якщо після обговорення між дослідником та спонсором не було зроблено висновку, що необхідні ЛЗ не мали впливу на результат випробування будь-яким можливим способом.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася. Оцінювали фармакодинаміку (ФД) еритропоєтину (ЕРО).
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища, що виникли у зв'язку з лікуванням (НЯВЛ) (частота, серйозність, зв'язок із досліджуваним препаратом та тяжкість). • Клінічні лабораторні параметри (біохімія [включаючи тести функції печінки (LFT)], гематологія та аналіз сечі). • Показники життєдіяльності (систоличний артеріальний тиск [АТ] (САТ), діастолічний АТ [ДАД] та пульс) • Фізичне обстеження • Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакодинаміка:</u> По можливості наступні параметри ФД для ЕРО в плазмі: E_{max}, AUC_{E, last} і t_{max} були розраховані.</p> <p><u>Безпека:</u> Усі дані щодо безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>10 (62,5%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>6 (37,5%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>55,8 (10,4)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>16 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	16	Чоловіків	10 (62,5%)	Жінок	6 (37,5%)	Середній вік (SD)	55,8 (10,4)	Європеїдна раса	16 (100%)
Всього	16										
Чоловіків	10 (62,5%)										
Жінок	6 (37,5%)										
Середній вік (SD)	55,8 (10,4)										
Європеїдна раса	16 (100%)										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Фармакодинаміка:</u> На основі порівняння разової пероральної дози 100 мг FG-4592 у суб'єктів з помірним <i>HI</i> та аналогічних здорових контрольних суб'єктів було показано, що помірний <i>HI</i> має наступні впливи на параметри ЕРО:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЕРО AUC_{E, last} був аналогічним (співвідношення GM: 100,43%; 90% CI: 66,79%, 151,01%), у той час як E_{max} було на 44% нижче (співвідношення GM: 56,41%; 90% CI: 33,27%, 95,66%). • Після корекції вихідного рівня ЕРО AUC_{E, last} (базова лінія скоригована) та E_{max-baseline} були на 31% (співвідношення GM: 68,95%; 90% CI: 29,29%, 162,29%) і на 48% нижче (співвідношення GM: 52,29%; 90% CI: 28,95%, 94,46%), відповідно. • Міжсуб'єктні варіації параметрів впливу ЕРО (виміряні та скориговані на початковому рівні) були приблизно в 2-3 рази вищими. 										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому випробуванні летальних випадків або SAE не було. Двоє із 8 суб'єктів з помірним <i>HI</i> (25,0%) випробували по 1 ТЕАЕ. Один суб'єкт з помірним <i>HI</i> випробував 1 ТЕАЕ, яке дослідник визнав, можливо, пов'язаним з досліджуваним препаратом. Не повідомлялося про зв'язок з лікуванням ПР для суб'єктів із нормальною функцією печінки.</p> <p>Усього було зареєстровано 2 пов'язаних з лікуванням ПР: 1 випадок нейтропенії та 1 випадок головного болю були зареєстровані двома різними суб'єктами з помірним <i>HI</i>; обидва вказані ТЕАЕ були оцінені як легкі відповідно до критеріїв NCI-CTCAE. Нейтропенія була єдиним пов'язаним з лікуванням ПР, яке, на думку дослідника, могло бути пов'язане з досліджуваним препаратом.</p> <p>Клінічно значимих чи пов'язаних із досліджуваними препаратами тенденцій у результатах лабораторної безпеки не спостерігалось. Один суб'єкт з помірним <i>HI</i> мав важку патологію печінки (наприклад, аланінамінотрансфераза [ALT] або аспартатамінотрансфераза [AST] >3 x верхня межа нормального [ULN] та загального білірубину [TBL] >2 x ULN) на початковому рівні та на 5-й день та помірні порушення функції печінки (наприклад, ALT або AST > 3 x ULN або TBL >2 x ULN) на 2, 3, 7 дні та на ESV. У двох інших суб'єктів з помірним <i>HI</i> були помірні аномалії печінки. Більшість суб'єктів з помірним <i>HI</i> мали підвищені LFT при скринінгу.</p> <p>Жоден учасник з помірним <i>HI</i> не мав значимого збільшення LFT при скринінгу. У жодного пацієнта з нормальною функцією печінки не було серйозних або помірних аномалій печінки.</p> <p>У жодного пацієнта з нормальною функцією печінки не було ні підвищених LFT при скринінгу, ні значимого збільшення LFT при скринінгу.</p>										

	<p>Зміни, що відображають нормальні добові коливання, спостерігалися для середнього САД, ДАТ та середнього пульсу, але не було очевидних клінічно значущих тенденцій, пов'язаних із досліджуваними препаратами. При фізичному огляді не було зроблено жодних відповідних спостережень.</p> <p>Відхилення ЕКГ спостерігалися у кількох суб'єктів з помірним <i>HI</i> та у суб'єктів з нормальною функцією печінки (наприклад, у 1 суб'єкта з помірним <i>HI</i> значення QTcF були >450 мс [<500 мс] у кількох тимчасових точках); проте вказані відхилення ЕКГ не показали послідовної картини, та жодного з результатів не було визнано клінічно значущим.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Було проведено відкрите клінічне випробування для оцінки впливу помірного порушення функції печінки (<i>HI</i>) на ФК, безпеку та переносимість разової дози 100 мг FG-4592 у дорослих чоловіків та жінок.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У суб'єктів з помірним порушенням функції печінки (<i>HI</i>) параметри впливу AUC_{inf} і C_{max} для FG-4592 були відповідно на 23% вищими і на 16% нижчими, ніж у здорових учасників контрольної групи. • У суб'єктів з помірним <i>HI</i>, після корекції вихідного рівня, $ERO AUC_{E, last}$ та E_{max} були відповідно на 31% та 48% нижчими, ніж у здорових учасників контрольної групи. • Разова пероральна доза 100 мг FG-4592 була в цілому безпечною та добре переносимою у суб'єктів з помірним <i>HI</i> та у відповідних нормальних здорових учасників контрольної групи.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)

Барбашева Н.В.

(П. І. Б.)

102

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 № 17

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза I, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, 4-стороннє перехресне випробування для оцінки дозозалежності та фармакокінетики FG-4592 у здорових молодих та літніх чоловіків та жінок, 1517-CL-0525
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 23 вересня 2013 року по 28 листопада 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: всього 48 учасників. Фактична: всього 50 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити фармакокінетику (ФК) після разової дози FG-4592 при трьох рівнях доз у здорових молодих та літніх чоловіків та жінок. Вторинні цілі: оцінити фармакодинаміку (ФД) після разової дози FG-4592 при трьох рівнях доз у здорових молодих та літніх чоловіків та жінок; оцінити ефект разової дози FG-4592 при трьох рівнях доз на життєво важливі ознаки у здорових молодих та літніх чоловіків та жінок; та оцінити безпеку та переносимість разової дози FG-4592 при трьох рівнях доз у здорових молодих та літніх чоловіків та жінок.

11. Дизайн клінічного випробування	Подвійний сліпий, рандомізований, плацебо-контрольований, 4-сторонній кросовер										
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років, включно (молоді люди) та у віці 65 років та старші (літні люди) з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні від 18,5 до 30,0 кг/м ² включно.										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	FG-4592 (таблетки по 50 мг) перорально вводили у вигляді овальних таблеток, покритих червоною оболонкою, натще.										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відповідне плацебо (PTM) для FG-4592 перорально вводили у вигляді овальних таблеток, покритих червоною оболонкою, натще.										
15. Супутня терапія	Усі супутні ЛЗ (включаючи вітаміни, оральні контрацептиви або замісну гормональну терапію, натуральні та рослинні засоби, наприклад, звіробій) були заборонені. Вживання обмеженої кількості парацетамолу було дозволено (до 2 г/день) після схвалення дослідником.										
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася. <u>Фармакодинаміка:</u> дія FG-4592 на еритропоетин (ЕРО), фактор росту ендотелію судин (VEGF), ретикулоцити та гепсидин.										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій у стані спокою, клінічні лабораторні тести (гематологія, біохімія та аналіз сечі), стандартну безпечну електрокардіограму (ЕКГ) /12 відведень/ та середню частоту серцевих скорочень протягом 24 годин від холтерівської ЕКГ у 2 відведеннях.										
18. Статистичні методи	<u>Фармакодинаміка:</u> Отримані параметри ФД узагальнено з використанням описової статистики. Аналіз ФД виконували для кожного з ЕРО, VEGF (зразки плазми) та для кожного з ретикулоцитів та гепсидину (зразки сироватки). Були виконані такі додаткові аналізи: Розрахунок зведеної статистики з лікування, вікової когорти та статі (як і для інших параметрів ФД) для мінімального ефекту, що спостерігається (E_{min}), E_{min} з поправкою на вихідний рівень ($E_{min-baseline}$) і часу до E_{min} ($t_{min, E}$) для гепсидину. <u>Безпека:</u> Усі дані щодо безпеки були узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>29 (58,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>21 (42,0%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>52,9 (20,3)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>50 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	50	Чоловіків	29 (58,0%)	Жінок	21 (42,0%)	Середній вік (SD)	52,9 (20,3)	Європеїдна раса	50 (100%)
Всього	50										
Чоловіків	29 (58,0%)										
Жінок	21 (42,0%)										
Середній вік (SD)	52,9 (20,3)										
Європеїдна раса	50 (100%)										
20. Результати ефективності	<u>Фармакодинаміка:</u> Після разових пероральних дозах 50, 100 та 200 мг FG-4592 у здорових молодих та літніх суб'єктів доза ЕРО збільшувалася залежно від вихідного рівня, досягала піку приблизно через 8 годин після прийому та поверталася до вихідного рівня приблизно через 48 годин після прийому.										

	<p>VEGF збільшився у порівнянні з вихідним рівнем у всіх групах дозування, включаючи плацебо; збільшення виявилося дозозалежним і більше, ніж у плацебо при дозах 100 та 200 мг FG-4592. VEGF досягав піку приблизно через 8-12 годин після прийому дози з високою міжсуб'єктною варіабельністю та повертався до вихідного рівня приблизно через 48 годин після прийому дози.</p> <p>Ретикулоцити спочатку знизилися порівняно з вихідним рівнем у всіх групах, включаючи плацебо, з подальшим збільшенням суб'єктів, які отримували FG-4592; збільшення було дозозалежним і більше, ніж у плацебо при дозах 100 та 200 мг FG-4592. E_{max} ретикулоцитів не було досягнуто через 72 години після прийому дози.</p> <p>Спочатку гепсидин збільшувався у порівнянні з вихідним рівнем у всіх групах, включаючи плацебо, з подальшим зниженням порівняно з вихідним рівнем у суб'єктів, які отримували FG-4592, з $t_{min, E}$ через 24 години після прийому дози; зменшення було невеликим та непостійним і, мабуть, залежало від дози.</p> <p>Були суттєві міжіндивідуальні відмінності у часі та величині відповідей EPO, VEGF, ретикулоцитів та гепсидину на FG-4592.</p> <p>У суб'єктів, які отримували FG-4592, концентрації EPO у людей похилого віку були вищими, ніж у молодих. Не було стійких відмінностей між літніми та молодими людьми щодо будь-якого з інших маркерів БП.</p> <p>У суб'єктів, які отримували FG-4592, концентрації EPO і VEGF були вищими у жінок, ніж у чоловіків. Не було стійких відмінностей між суб'єктами чоловічої та жіночої статі у відповіді ретикулоцитів чи гепсидину.</p>
21. Результати безпеки	<p>Летальних випадків, серйозних НЯ чи НЯ, які призвели до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату під час проведення клінічного випробування, не було.</p> <p>Загалом для молодих суб'єктів 45 небажаних явищ, що виникають в результаті лікування (TEAEs), було зареєстровано у 18 (69,2%) суб'єктів після прийому FG-4592 (22 TEAEs повідомлялося у 11 [45,8%] суб'єктів після прийому 50 мг FG-4592, 12 TEAEs повідомили для 8 [33,3%] суб'єктів після прийому 100 мг FG-4592 та 11 TEAEs, повідомлених для 9 [36,0%] суб'єктів після прийому 200 мг FG-4592). Усього після прийому плацебо у 6 (24,0%) суб'єктів було зареєстровано 9 TEAEs.</p> <p>Загалом для людей похилого віку 27 TEAEs були зареєстровані у 14 (58,3%) суб'єктів після прийому FG-4592 (10 TEAEs повідомили для 7 [29,2%] суб'єктів після прийому 50 мг FG-4592, 9 TEAEs повідомили для 6 [25,0%] суб'єктів після прийому 100 мг FG-4592 і 8 TEAEs для 6 [25,0%] суб'єктів після прийому 200 мг FG-4592). Усього після прийому плацебо у 5 (20,8%) суб'єктів було зареєстровано 5 TEAEs.</p> <p>Що стосується молодих суб'єктів, дослідник вважав 27 TEAEs, зареєстрованих для 13 (50,0%) суб'єктів після прийому FG-4592, та 5 TEAEs, зареєстрованих для 5 (20,0%) суб'єктів після прийому плацебо, як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Що стосується літніх людей, дослідник вважав, що 15 TEAE, зареєстрованих у 8 (33,3%) суб'єктів після прийому FG-4592, та 4 TEAEs, зареєстрованих у 4 (16,7%) суб'єктів після прийому плацебо, як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>

	<p>Більшість ТЕАЕс були зареєстровані як у молодих (10 [38,5%] суб'єктів після прийому FG-4592 та 5 [20,0%] суб'єктів після прийому плацебо), так і у літніх (10 [41,7%] суб'єктів після прийому FG-4592 та 5 [20,8%] пацієнтів після прийому плацебо) суб'єктів, які на думку дослідника, мали легкий ступінь тяжкості, та найбільш часто повідомлялося про пов'язані з лікуванням ПР як у молодих, так і у літніх суб'єктів, був головний біль.</p> <p>Не було виявлено потенційно клінічно значущих середніх змін, оцінених у жодному з клінічних лабораторних аналізів (гематологія, біохімія або аналіз сечі), хоча у ряда суб'єктів лабораторні значення були вищими або нижчими за нормальний лабораторний діапазон. У жодного з суб'єктів не було лабораторних показників, відповідних потенційно клінічно значущим критеріям гепатотоксичності.</p> <p>Зміни, що відображають нормальні добові коливання, спостерігалися для середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску та середнього пульсу. Ряд вимірювань систолічного артеріального тиску і пульсу був вище або нижче нормальних значень як для молодих, так і для людей похилого віку.</p> <p>Відхилення ЕКГ /12 відведень/ не показали послідовної картини між окремими суб'єктами та між курсами лікування, та жоден із результатів не був визнаний клінічно значущим.</p> <p>Для холтерівської ЕКГ у 2 відведеннях спостерігалось явне збільшення середньої частоти серцевих скорочень із поправкою на плацебо тільки для суб'єктів, які отримували 200 мг FG-4592. Аналіз показав лише мінімальні відмінності між підгрупами, які були клінічно значущими. Суб'єкти, що отримували 200 мг FG-4592, показали збільшення частоти серцевих скорочень (середня зміна з поправкою на плацебо порівняно з вихідним рівнем > 5 ударів на хвилину), починаючи з 4-8 годин після прийому дози, з найвищою скоригованою за допомогою плацебо середньою зміною через 9-10 годин після прийому дози (11,1 ударів на хвилину) у жінок. Зазначено, що середня зміна з поправкою на плацебо зменшувалась (до 5 ударів за хвилину від вихідного рівня) через 15-17 годин після прийому дози для всіх суб'єктів.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Доза FG-4592 у плазмі збільшувалася пропорційно після разових доз 50, 100 та 200 мг. • У всьому діапазоні доз у людей похилого віку показник C_{max} приблизно на 15% вище, а AUC_{inf} - на 23% вище для FG-4592, ніж у молодих учасників. • Суб'єкти жіночої статі продемонстрували приблизно на 20% вищий рівень C_{max} і на 27% вище AUC_{inf} для FG-4592, ніж показники суб'єктів чоловічої статі, що значною мірою було пов'язано з нижчою масою тіла у жінок. • Концентрації ЕРО збільшувалися дозозалежно після разових доз 50, 100 та 200 мг FG-4592. Інші кінцеві точки ФД (VEGF, ретикулоцити та гепсидин), як передбачалося, демонстрували дозозалежні зміни, але величина змін, як правило, була невеликою і сильно варіювала. • Холтерівська ЕКГ у 2 відведеннях показала явне збільшення середньої частоти серцевих скорочень (порівняно з плацебо) лише для суб'єктів, які отримували 200 мг FG-4592.

106

	<ul style="list-style-type: none">• Загалом, разове введення FG-4592 у дозі до 200 мг здоровим молодим та літнім чоловікам та жінкам було безпечним та добре переносимим.
--	---

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

107

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 № 18

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза 1, відкрите, рандомізоване, перехресне випробування для оцінки впливу севеламеру карбонату та кальцію ацетату на фармакокінетику роксадустату у здорових суб'єктів, 1517-CL-0526
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 25 липня 2014 року до 20 жовтня 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Група 1: 24; Група 2а: 30; Група 2б: 30 Фактична: Група 1: 24; Група 2а: 30; Група 2б: 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив севеламеру карбонату або ацетату кальцію на фармакокінетику разової пероральної дози роксадустату при одночасному або роздільному введенні. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та в комбінації з севеламером карбонатом або ацетатом кальцію, відповідно, при одночасному або роздільному застосуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, рандомізований тристоронній кросовер

12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років включно (скринінг) з індексом маси тіла від 18,5 до 29,9 кг/м ² включно.																																		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Роксадустату містили 100 мг, які приймалися перорально у вигляді 2 таблеток по 100 мг на дозу.																																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки севеламеру карбонату (Ренвела) приймали перорально у вигляді 3 таблеток по 800 мг на дозу. Ацетат кальцію (ацетат кальцію-Нефро) містив 950 мг кальцію ацетату (відповідає 240,2 мг елементарного кальцію), приймали перорально у вигляді 2 таблеток по 950 мг на дозу.																																		
15. Супутня терапія	Усі супутні ЛЗ (включаючи гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію, вітаміни, добавки кальцію, натуральні та трав'яні засоби) були заборонені. Приймання обмеженої кількості парацетамолу було дозволено (не більше 2 г/день) після схвалення дослідником.																																		
16. Критерії оцінки ефективності	У цьому випробуванні ефективність не оцінювалася.																																		
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск та пульс), лабораторні тести на безпеку (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та рутинні електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ).																																		
18. Статистичні методи	Усі дані щодо безпеки були узагальнені описовою статистикою.																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Група 1:</p> <table> <tr><td>Всього</td><td>24</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>12 (50,0%)</td></tr> <tr><td>Жінки</td><td>12 (50,0%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>39,6 (13,4)</td></tr> <tr><td>Європеоїдна раса</td><td>23 (95,8%)</td></tr> <tr><td>Монголоїдна раса</td><td>1 (4,2%)</td></tr> </table> <p>Група 2a:</p> <table> <tr><td>Всього</td><td>30</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>19 (63,3%)</td></tr> <tr><td>Жінки</td><td>11 (36,7%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>43,3 (8,9)</td></tr> <tr><td>Європеоїдна раса</td><td>28 (93,3%)</td></tr> <tr><td>Інше</td><td>2 (6,7%)</td></tr> </table> <p>Група 2b:</p> <table> <tr><td>Всього</td><td>30</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>22 (73,3%)</td></tr> <tr><td>Жінки</td><td>8 (26,7%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>39,5 (8,3)</td></tr> <tr><td>Європеоїдна раса</td><td>30 (100%)</td></tr> </table>	Всього	24	Чоловіки	12 (50,0%)	Жінки	12 (50,0%)	Середній вік (SD)	39,6 (13,4)	Європеоїдна раса	23 (95,8%)	Монголоїдна раса	1 (4,2%)	Всього	30	Чоловіки	19 (63,3%)	Жінки	11 (36,7%)	Середній вік (SD)	43,3 (8,9)	Європеоїдна раса	28 (93,3%)	Інше	2 (6,7%)	Всього	30	Чоловіки	22 (73,3%)	Жінки	8 (26,7%)	Середній вік (SD)	39,5 (8,3)	Європеоїдна раса	30 (100%)
Всього	24																																		
Чоловіки	12 (50,0%)																																		
Жінки	12 (50,0%)																																		
Середній вік (SD)	39,6 (13,4)																																		
Європеоїдна раса	23 (95,8%)																																		
Монголоїдна раса	1 (4,2%)																																		
Всього	30																																		
Чоловіки	19 (63,3%)																																		
Жінки	11 (36,7%)																																		
Середній вік (SD)	43,3 (8,9)																																		
Європеоїдна раса	28 (93,3%)																																		
Інше	2 (6,7%)																																		
Всього	30																																		
Чоловіки	22 (73,3%)																																		
Жінки	8 (26,7%)																																		
Середній вік (SD)	39,5 (8,3)																																		
Європеоїдна раса	30 (100%)																																		
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.																																		
21. Результати безпеки	Під час проведення даного клінічного випробування не було випадків смерті, серйозних НЯ чи НЯ, які призвели до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату чи клінічного випробування.																																		

	<p>У групі 1 повідомлялося про 4 побічні реакції, що виникли при лікуванні (TEAEs) для 4 (16,7%) пацієнтів після прийому тільки роксадустату, 8 TEAEs були повідомлені для 6 (25,0%) пацієнтів після прийому роксадустату в комбінації з севеламеру карбонатом і 19 TEAEs були повідомлені для 9 (37,5%) пацієнтів після прийому роксадустату в комбінації з ацетатом кальцію. У групі 2a повідомлялося про 1 TEAE для 1 (3,4%) пацієнта після прийому тільки роксадустату, 2 TEAE було повідомлено для 2 (6,9%) пацієнтів після прийому роксадустату за 1 годину до введення севеламеру карбонату, 6 TEAE було повідомлено для 3 (10,7%) пацієнтів після прийому роксадустату через 1 годину після введення севеламеру карбонату, 2 TEAE були зареєстровані для 2 (6,7%) пацієнтів після прийому роксадустату через 2 години після введення севеламеру карбонату і 4 TEAE були зареєстровані для 4 (13,3%) пацієнтів після прийому роксадустату через 3 години після введення севеламеру карбонату. У групі 2b було повідомлено про 6 TEAEs для 4 (13,3%) пацієнтів після прийому тільки роксадустату, 12 TEAEs було повідомлено для 6 (20,0%) пацієнтів після прийому роксадустату за 1 годину до введення ацетату кальцію, 8 TEAEs було повідомлено для 8 (26,7%) пацієнтів після прийому роксадустату через 1 годину після введення ацетату кальцію, 6 TEAE були повідомлені для 5 (17,2%) пацієнтів після прийому роксадустату через 2 години після введення ацетату кальцію та 10 TEAEs були зареєстровані для 7 (23,3%) пацієнтів після прийому роксадустату через 3 години після введення ацетату кальцію. Загалом, дослідник вважав, що 22 TEAEs, про які повідомлялося для 9 (37,5%) пацієнтів у групі 1, 5 TEAEs, про які повідомлялося для 2 (6,7%) пацієнтів у групі 2a, та 11 TEAEs, про які повідомлялося для 5 (16,7%) пацієнтів у групі 2b, були пов'язані з досліджуваним препаратом. Більшість TEAEs, про які повідомлялося для суб'єктів, вважалися дослідником легкого ступеня тяжкості. У групі 1 найчастіше повідомлялося про нудоту при шлунково-кишкових розладах SOC (повідомлено у 3 [12,5%] пацієнтів після прийому роксадустату в комбінації з ацетатом кальцію). У групі 2a не повідомлялося про TEAEs для більш ніж 1 суб'єкта в будь-який з періодів лікування. У групі 2b найчастіше повідомлялося про нудоту та блювоту при шлунково-кишкових розладах SOC (кожне повідомлялося у 2 [6,7%] пацієнтів після прийому роксадустату за 1 годину до введення ацетату кальцію). Жодних клінічно значущих змін у клінічних лабораторних показниках, життєво важливих показниках або ЕКГ /12 відведень/ не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Одночасний прийом роксадустату з севеламеру карбонатом або ацетатом кальцію знижує експозицію роксадустату в плазмі (AUC_{inf}) на 67% та 46% відповідно. C_{max} знизилася на 66% та 52% відповідно. Розділене у часі введення зменшило ступінь взаємодії, що спостерігається після одночасного прийому.</p> <p>Коли роксадустат вводили за 1 годину до севеламеру карбонату або кальцію ацетату, показник AUC_{inf} роксадустату знижувалося на 41% та 31%, відповідно, порівняно з тільки роксадустатом.</p>

	<p>Введення через 1, 2 або 3 години після того, як севеламер карбонат або ацетат кальцію знизили AUC_{inf} роксадустату приблизно на 23% і 16%, відповідно, з мінімальною різницею між різними часовими точками (+1, +2 або +3 години). Адміністрування з поділом за часом скорочено C_{max} на 26% і 19%, коли роксадустат вводили за 1 годину до севеламеру карбонату або ацетату кальцію, тоді як C_{max} був мінімальним (12%) або був відсутній при введенні роксадустату через 1, 2 або 3 години після севеламеру карбонату або кальцію ацетату.</p> <p>В цілому, пероральні дози роксадустату, що вводяться окремо і в поєднанні з фосфатзв'язуючими засобами, севеламером карбонатом або кальцію ацетатом, відповідно, у цьому клінічному дослідженні в цілому вважалися безпечними і добре переносимими при одночасному або роздільному застосуванні.</p>
--	---

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

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

Звіт про клінічне випробування № 19

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 1, відкрите перехресне клінічне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу багаторазових пероральних доз омепразолу на фармакокінетику роксадустату у здорових суб'єктів, 1517-CL-0527
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 24 вересня 2014 року по 4 листопада 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 18 Фактична: 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив багаторазових пероральних доз омепразолу на фармакокінетику разової пероральної дози роксадустату. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та в комбінації з багаторазовими пероральними дозами омепразолу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однослідовний кросовер
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, включення (скринінг) з індексом маси тіла від 18,5 до 29,9 кг/м ² включно.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Роксадустату приймали перорально у вигляді 1 таблетки по 100 мг на дозу, 2 разові прийоми (період 1, день 1 і період 2, день 7).										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Омепразолу (Antra MUPS®) перорально приймали у вигляді 2 таблеток по 20 мг на дозу один раз на день (період 2, день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, день 7, день 8 і день 9.).										
15. Супутня терапія	Усі прописані або не прописані ЛЗ (включаючи оральні контрацептиви чи замісну гормональну терапію, вітаміни, натуральні та рослинні засоби (наприклад, звіробій)) були заборонені. Допускається прийом не більше 2 г/добу парацетамолу.										
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск та пульс), клінічні лабораторні тести (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та рутинні електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ).										
18. Статистичні методи	Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Чоловік</td> <td>9 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>9 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>44,4 (9,8)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>18 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	18	Чоловік	9 (50,0%)	Жінок	9 (50,0%)	Середній вік (SD)	44,4 (9,8)	Європеїдна раса	18 (100%)
Всього	18										
Чоловік	9 (50,0%)										
Жінок	9 (50,0%)										
Середній вік (SD)	44,4 (9,8)										
Європеїдна раса	18 (100%)										
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
21. Результати безпеки	<p>Під час проведення цього клінічного випробування не було летальних випадків, серйозних небажаних явищ або НЯ, що призвели до остаточного припинення прийому препарату, що досліджується.</p> <p>Загалом, після прийому тільки роксадустату у 6 (33,3%) пацієнтів було зареєстровано 6 побічних ефектів (TEAEs), що виникають при лікуванні, у 5 (29,4%) пацієнтів після прийому тільки омепразолу було зареєстровано 8 побічних ефектів (TEAEs), а у 2 (12,5%) пацієнтів після прийому роксадустату у поєднанні з омепразолом було зареєстровано 2 побічних ефекта (TEAEs).</p> <p>В цілому, дослідник вважав, що 1 TEAE (диспепсія/печія при SOC шлунково-кишкових розладах) у 1 (5,9%) суб'єкта після прийому тільки омепразолу може бути пов'язаний з досліджуваним препаратом.</p> <p>Більшість пов'язаних з лікуванням ПР, повідомлених для суб'єктів, вважалися дослідником як легкі за ступенем тяжкості, за винятком 2 пов'язаних з лікуванням ПР (1 TEAE з приводу болю в животі та 1 TEAE з приводу головного болю), зареєстрованих у 2 (11,1%) суб'єктів після прийому тільки роксадустату, які були на думку дослідника, середнього ступеня важкості.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про головний біль при розладах нервової системи SOC (повідомлялося у 3 [16,7%] пацієнтів після прийому тільки роксадустату та у 1 [5,9%] пацієнта після прийому тільки омепразолу), діареї при розладах шлунково-кишкового тракту SOC (повідомлялося для 2 [11,1%] суб'єктів після прийому тільки роксадустату та 1 [5,9%] суб'єкта після прийому тільки омепразолу) та</p>										

	<p>назофарингіту при інфекціях та інвазіях SOC (zareєстровано у 2 [11,8%] суб'єктів після прийому тільки омепразолу та у 1 [6,3%] суб'єкта після прийому роксадустату в комбінації з омепразолом).</p> <p>Під час проведення цього клінічного випробування не спостерігалось жодних небажаних явищ, що становлять особливий інтерес.</p> <p>Не було виявлено клінічно значущих змін, що спостерігаються дослідником в жодному з клінічних лабораторних аналізів (гематологічний, біохімічний або загальний аналіз сечі).</p> <p>У ряда суб'єктів лабораторні показники були вищими або нижчими за нормальний лабораторний діапазон. У жодного з суб'єктів не було лабораторних показників, які відповідали б потенційно клінічно значущим критеріям гепатотоксичності (аланінамінотрансфераза та/або аспартатамінотрансфераза > 3 x верхня межа норми (ULN) та/або загальний білірубін > 2 x ULN).</p> <p>Зміни, що відображають нормальні добові коливання, спостерігалися для середнього артеріального систолічного тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Жодні виміри САТ або ДАТ не були враховані дослідником як клінічно значущі. Для середнього пульсу спостерігалися зміни, що відображають нормальний добовий перебіг. Жодні вимірювання пульсу не вважались клінічно значущими.</p> <p>Відхилення ЕКГ /12 відведень/ спостерігалися загалом у 2 (11,1%) суб'єктів на 4-й день періоду 1 після прийому роксадустату, у 2 (11,1%) суб'єктів на -1 день періоду 2 після прийому омепразолу та у 1 (5,6 %) пацієнта наприкінці кожного обстеження. Жодне з зазначених відхилень не вважалося дослідником клінічно значущим.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Одночасний прийом 40 мг омепразолу з разовою дозою 100 мг роксадустату практично не впливав на клінічно значущий ефект фармакокінетики роксадустату. 90% ДІ для середнього геометричного відношення (з/без омепразолу) для AUC_{inf} та C_{max} знаходилися в межах відсутності ефекту (80,0%, 125,0%).</p> <p>У цьому клінічному випробуванні, багаторазові пероральні дози 40 мг омепразолу, що приймаються одночасно з разовою пероральною дозою 100 мг роксадустату здоровим чоловікам і жінкам, в цілому вважались такими, що мають належну безпеку та добру переносимість.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В
(П. І. Б.)

111

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 № 20

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 1, відкрите перехресне клінічне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу багаторазових пероральних доз роксадустату на фармакокінетику субстрату СУР2В6 бупропіону у здорових суб'єктів, 1517-CL-0531
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 січня 2015 року по 7 квітня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив багаторазових пероральних доз роксадустату на фармакокінетику разової пероральної дози бупропіону. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та в комбінації з пероральною дозою бупропіону.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однослідовний кросовер
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У 2 періоді випробувані отримували багаторазові пероральні дози роксадустату 200 мг (2 таблетки по 100 мг на дозу в умовах натще) один раз через день, починаючи з 1 дня потім до 13 дня.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У день 1 періоду 1, суб'єкти отримували разову пероральну дозу бупропіону 100 мг (Wellbutrin®, 1 таблетка по 100 мг на дозу в умовах натще). На 7 день періоду 2, випробуванним вводили 200 мг роксадустату та 100 мг бупропіону.										
15. Супутня терапія	Суб'єкти повинні утримуватися від використання будь-яких прописаних або не прописаних ЛЗ (включаючи оральні контрацептиви або замісну гормональну терапію, вітаміни, натуральні та рослинні засоби [наприклад, звіробій]) протягом 2 тижнів (або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що довше) до введення досліджуваного препарату перед візитом наприкінці дослідження (ESV). Допускається прийом парацетамолу не більше 2 г/добу.										
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій, лабораторні тести безпеки (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та рутинні електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ).										
18. Статистичні методи	Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>13 (54,2%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>11 (45,8%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>43,9 (8,8)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>24 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	24	Чоловіки	13 (54,2%)	Жінки	11 (45,8%)	Середній вік (SD)	43,9 (8,8)	Європеїдна раса	24 (100%)
Всього	24										
Чоловіки	13 (54,2%)										
Жінки	11 (45,8%)										
Середній вік (SD)	43,9 (8,8)										
Європеїдна раса	24 (100%)										
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому дослідженні не оцінювалася.										
21. Результати безпеки	<p>Під час проведення цього клінічного випробування не було смертей, серйозних побічних ефектів чи НЯ, які призвели до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату чи клінічного випробування. Всього повідомлялося про 7 пов'язаних з лікуванням TEAEs для 4 (16,7%) суб'єктів після прийому тільки бупропіону, про 8 TEAEs, пов'язаних з лікуванням, повідомлялося для 6 (25,0%) суб'єктів після прийому тільки роксадустату та про 13 TEAEs, пов'язаних з лікуванням, повідомлялося для 7 (29,2%) суб'єктів після прийому роксадустату в комбінації з бупропіоном (фази лікування не були рівними за тривалістю). В цілому, дослідник розглянув 1 TEAE, зареєстроване для 1 (4,2%) суб'єкта після прийому тільки бупропіону, 2 TEAEs, пов'язаних з терапією, зареєстрованих для 1 (4,2%) суб'єкта після прийому тільки роксадустату, та 4 TEAEs, пов'язаних з терапією, зареєстрованих для 2 (8,3%) суб'єктів після прийому роксадустату у комбінації тільки з бупропіоном, можливо, пов'язаним із досліджуваним препаратом. Дослідник не вважав, що TEAEs можуть бути пов'язані з досліджуваним препаратом. Більшість TEAEs, пов'язаних з лікуванням, повідомлених для суб'єктів, вважались дослідником як легкі за ступенем тяжкості, за винятком 2 пов'язаних з лікуванням TEAEs, повідомлених для 2 (8,3%) суб'єктів після прийому одного бупропіону, 1 пов'язаний з лікуванням TEAEs, було зареєстровано для 1 (4,2%) суб'єкта після прийому лише роксадустату. і 3 TEAEs, зареєстровані у 3 (12,5%) суб'єктів після прийому роксадустату у поєднанні з бупропіоном, які дослідники визнали помірними за ступенем тяжкості.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про нудоту при шлунково-кишкових розладах, пов'язаних із SOC, а також про запаморочення та головний біль при розладах нервової системи, пов'язаних із SOC.</p>										

	<p>Підвищені печінкові функціональні проби спостерігалися у 1 суб'єкта і були пов'язані з досліджуваним препаратом. Не спостерігалося клінічно значущих змін ні в одному з показників життєдіяльності або оцінці ЕКГ /12 відведень/.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Паралельне введення 200 мг роксадустату з разовою дозою 100 мг бупропіону не призвело до клінічно значимих змін фармакокінетики бупропіону. GMR (з/без роксадустату) для C_{max} і AUC_{inf} бупропіону і пов'язаний з ним 90% ДІ знаходилися в межах відсутності ефекту від 80,00% до 125,00%. C_{max} та AUC_{inf} гідроксибупропіону збільшилися в 1,36 та 1,50 рази відповідно. Роксадустат не пригнічував CYP2B6 <i>in vivo</i>.</p> <p>Багаторазові пероральні дози 200 мг роксадустату, що вводилися одночасно з разовою пероральною дозою бупропіону 100 мг здоровим чоловікам і жінкам, в даному клінічному випробуванні в цілому вважалися безпечними та добре переносимими.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Барбашева Н.В

(П. І. Б.)

117

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 № 21

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛІС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛІС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза I, відкрите перехресне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу кількох доз пробенециду на фармакокінетику роксадустату у здорових суб'єктів, 1517-CL-0532
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 квітня 2015 року по 2 червня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 18 Фактична: 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив багаторазових доз пробенециду на фармакокінетику роксадустату. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та в комбінації з кількома дозами пробенециду.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однослідовний кросовер
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У дні 1 та 8, пацієнти отримували разову пероральну дозу 100 мг роксадустату.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	На 5-13 дні пацієнти отримували двічі на день пероральні дози 500 мг пробенециду.										
15. Супутня терапія	Суб'єкти повинні утримуватися від використання будь-яких прописаних або не прописаних ЛЗ (включаючи оральні контрацептиви або замісну гормональну терапію, вітаміни, добавки кальцію та заліза, натуральні та рослинні лікарські засоби) з моменту прийому досліджуваного препарату до кінцевого обстеження випробування (ESV). Єдині дозволені ЛЗ – парацетамол, не більше 2 г/добу.										
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
17. Критерії оцінки безпеки	Вторинні кінцеві точки безпеки включали характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій, лабораторні тести безпеки (гематологія, біохімія [включаючи сечову кислоту у крові] та загальний аналіз сечі) та рутинні електрокардіограми (ЕКГ).										
18. Статистичні методи	Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Чоловік</td> <td>9 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>9 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>41,4 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>18 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	18	Чоловік	9 (50,0%)	Жінок	9 (50,0%)	Середній вік (SD)	41,4 (9,9)	Європеїдна раса	18 (100%)
Всього	18										
Чоловік	9 (50,0%)										
Жінок	9 (50,0%)										
Середній вік (SD)	41,4 (9,9)										
Європеїдна раса	18 (100%)										
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
21. Результати безпеки	Під час проведення цього клінічного випробування летальних наслідків не було. Повідомлялося про один серйозний пов'язаний з лікуванням ТЕАЕ у 1 (5,6%) суб'єкта після прийому тільки роксадустату, що призвело до безповоротного припинення прийому досліджуваного препарату. Усього було зареєстровано 13 ТЕАЕс, пов'язаних з лікуванням, для 5 (27,8%) суб'єктів. Найчастіше повідомлялося про головний біль при порушеннях нервової системи, пов'язаних із СОС, та дослідник не вважав, що пов'язані з лікуванням ТЕАЕс мають відношення до досліджуваного препарату. Більшість пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ, повідомлених для суб'єктів, вважалися дослідником легкими за ступенем тяжкості. Про одне ТЕАЕ з відхиленням від норми тесту функції печінки (яке, на думку дослідника, найімовірніше, було викликано гострою інфекцією гепатиту Е) було зареєстровано у 1 (5,6%) пацієнта після прийому тільки роксадустату, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату і вважається дослідником важким. Жодних клінічно значущих змін не спостерігалось в жодному з показників життєдіяльності чи оцінці ЕКГ /12 відведень/.										
22. Висновок (заключення)	Паралельне введення 500 мг пробенециду двічі на день з разовою дозою 100 мг роксадустату збільшувало AUC_{inf} та C_{max} роксадустату у 2,25 та 1,38 рази, відповідно, порівняно з одним роксадустатом. Для роксадустату показник Vz/F був знижений на 47% при одночасному застосуванні з пробенецидом, що свідчить про ефект інгібування. Показник MPR О-глюкурониду-роксадустату знизився на 34%, що вказує на те, що пробенецид пригнічує глюкуронізацію роксадустату. На утворення сульфату гідрокси-роксадустату не впливало.										

113

	Роксадустат, що застосовується окремо та в комбінації з кількома пероральними дозами пробенециду, зазвичай вважався безпечним та ефективним та добре переноситься здоровими чоловіками та жінками, що було підтверджено у цьому клінічному випробуванні.
--	--

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