

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**  
**№ 1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2101  Перше дослідження ВАF312 на людях:  одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе,  плацебо-контрольоване дослідження з підвищенням  одноразової дози з двох частин для вивчення  безпеки, переносимості, фармакокінетики та  фармакодинаміки перорального ВАF312 у здорових  добровольців.</p>
6. Фаза клінічного випробування	<p>Фаза 1</p>
7. Період проведення клінічного випробування	<p>28 жовтня 2006 – 05 серпня 2007</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>США</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>98</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета</p> <p>Головною метою частини I було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку, переносимість, фармакокінетичний (РК) профіль і максимальну переносиму дозу (МТD) одноразових, зростаючих пероральних доз ВАF312 у здорових добровольців.</li> </ul> <p>Головною метою частини II було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти фармакокінетику, безпеку та переносимість перорального ВАF312 за умов їжі та натще.</li> </ul>

	<p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для визначення фармакодинамічного (PD) ефекту одноразових, зростаючих пероральних доз BAF312 на кількість лімфоцитів і період відновлення лімфоцитів і визначення співвідношення PK/PD BAF312.</li> <li>• Дослідити дозову відповідь одноразових зростаючих пероральних доз BAF312 на частоту серцевих скорочень і ритм у здорових добровольців.</li> <li>• Визначити фармакодинамічний (PD) ефект однократного перорального застосування дози BAF312, що зростає, на легеневу функцію.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження із збільшенням одноразової дози, що складалося з двох частин, у одному центрі. Рівні введеної дози BAF312 коливалися від 0,1 мг до 75 мг.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні брали участь здорові чоловіки та жінки, які не мають дітородного віку, у тому числі віком від 18 до 55 років, у доброму стані здоров'я, що було визначено за даними історії хвороби, фізичного огляду, життєво важливих ознак, електрокардіограми та лабораторних тестів під час скринінгу. Життєво важливі ознаки були в таких діапазонах під час скринінгу та вихідного рівня: температура тіла в ротовій порожнині 35,0-37,5°C, систолічний артеріальний тиск 90-150 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск 50-95 мм рт.ст., частота пульсу 55-100 ударів на хвилину, і без ознак постуральної гіпотензії. Крім того, суб'єкти мали індекс маси тіла в діапазоні від 18 до 30 і могли спілкуватися з дослідником і надати письмову інформовану згоду.</p> <p>Суб'єкт був виключений, якщо він/вона був курцем, в анамнезі зловживав наркотиками або алкоголем, приймав будь-які ліки, що відпускалися за рецептом, протягом 4 тижнів до дозування або безрецептурні ліки протягом 2 тижнів до дозування. Вагітні або годуючі жінки також були виключені, як і будь-який суб'єкт, який брав участь у будь-якому клінічному дослідженні протягом 4 тижнів до введення дози або здав/втратив <math>\geq 400</math> мл крові протягом 8 тижнів до введення дози. Нарешті,</p>

	<p>суб'єкта виключали, якщо він/вона мав будь-що з наведеного нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Значна хвороба, включаючи гострі або хронічні інфекційні захворювання, протягом 2 тижнів до введення дози або отримана жива вакцина за 4 тижні до введення дози.</li> <li>• Історія хвороби або сімейний анамнез клінічно значущих ЕКГ (включаючи синдром подовженого інтервалу QT), передсердних або шлуночкових аритмій або атеросклеротичних серцево-судинних захворювань; гіпокаліємія або гіпомагніємія, серцева недостатність або відома дисфункція лівого шлуночка в анамнезі (ФВ &lt;45%).</li> <li>• Вегетативна дисфункція в анамнезі, гостра або хронічна бронхоспастична хвороба, клінічно значуща лікарська алергія або atopічна алергія в анамнезі, або будь-який хірургічний або медичний стан, який суттєво змінив всмоктування, розподіл, метаболізм або виведення ліків.</li> <li>• Імунодефіцитні захворювання в анамнезі та/або позитивний результат тесту на ВІЛ, поверхневий антиген гепатиту В або гепатит С.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	2,5 мг, VAF312; і 25 мг, VAF312.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоаналітика:</p> <p>Фармакокінетичний аналіз</p> <p>Збирали кров і сечу для ФК аналізу. Кількісний аналіз плазми проводили за допомогою а валідований рідинна хроматографія мас-спектрометрія/мас-спектрометрія біоаналітичний метод. Нижня межа кількісного визначення становила 5 нг/мл для 0,1 мл плазми.</p> <p>Фармакодинамічний аналіз</p> <p>Маркером фармакодинаміки слугувала зміна периферичної абсолютної кількості лімфоцитів. Зразки крові відбирали у визначені протоколом</p>

	<p>терміни та аналізували в місцевій лабораторії. Фармакогенетичний аналіз</p> <p>Кров забирали у суб'єктів, які надали письмову згоду на участь у аналізі PG.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Стандартними змінними безпеки були сукупність усіх побічних і дрібних побічних ефектів, включаючи їх тяжкість і зв'язок із досліджуваним препаратом, регулярний моніторинг гематології, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі.</p> <p>Контролювалися життєво важливі ознаки, які включали зріст тіла, вагу тіла, температуру тіла, частоту пульсу та вимірювання як сидячого, так і ортостатичного артеріального тиску. Два спеціальні лабораторні тести, цистатин С і альфа-глутатіон-S-трансфераза (<math>\alpha</math>-GST), були оцінені для їх використання в майбутніх дослідженнях як вимірювання безпеки та оцінки пошкодження печінки та нирок. Додатковими оцінками безпеки були посилені електрокардіографія; 24-годинне зчитування ЕКГ за Холтером, легенева функція зі спірометрією, а також неврологічне та офтальмологічне обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Для ФК модель потужності використовувалася для оцінки пропорційності дози, а модель змішаного ефекту використовувалася для оцінки ефекту їжі.</p> <p>Для ПД та ключових кінцевих точок безпеки (серцевий, легеневий, артеріальний тиск) було проведено аналіз ANCOVA для оцінки ефектів лікування. Надано описову статистику для всіх кінцевих точок безпеки (або їх зміни порівняно з вихідним рівнем) за групою лікування та відвідуванням.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинамічні результати:</p> <p>Середні значення абсолютної кількості лімфоцитів показали дозозалежне зниження між дозою 0,3 мг і дозою 10 мг BAF312. Абсолютне зниження кількості лімфоцитів не менше 80% було досягнуто</p>

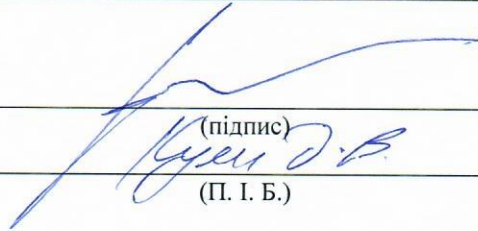
	<p>при дозі 10 мг або вище. Для більшості когорт максимальне зниження відбулося між 3 та 7 годинами. Дієтичний статус суб'єктів не змінив тенденцію.</p> <p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Для ФК спостерігали пропорційність дози для кожного значення AUC. Середня концентрація VAF312 у плазмі крові досягала піку між 3 та 6 годинами після введення дози, а спад був моноекспоненціальним із геометричним середнім уявним кінцевим <math>t_{1/2}</math> між 27,2 та 56,69 годинами. Максимальна експозиція (906 нг/мл і 16800 нг*год/мл для <math>C_{max}</math> і AUC<sub>0-24h</sub> відповідно) залишалася значно нижчою за максимальну системну експозицію, рекомендовану FDA (<math>C_{max}</math> 2700 нг/мл або AUC<sub>0-24h</sub> 35000 нг*год /мл). Відстрочена медіана <math>t_{max}</math> спостерігалася після прийому їжі; однак геометричні середні AUC та <math>C_{max}</math> були однакові як за умов голодування, так і за умови годування. І <math>t_{lag}</math>, і <math>t_{max}</math> виявилися трохи затриманими для капсули порівняно з рідким розчином. <math>C_{max}</math> та AUC були порівнянними для обох препаратів.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати безпеки: Побічні ефекти, які спостерігалися в дослідженні, були очікуваними для цього класу препаратів. Вони були здебільшого минулими та легкими або помірними. Більшість суб'єктів (61 суб'єкт, 62,2%) не мали НЯ під час прийому натще. Під час дослідження не було серйозних побічних ефектів, СП або летальних випадків. Побічними ефектами, про які повідомили <math>\geq 5\%</math> суб'єктів, були головний біль (29 суб'єктів, 29,6%), запаморочення (11 суб'єктів, 11,2%) та нудота (11 суб'єктів, 11,2%). Частота побічних ефектів була однаковою незалежно від дієтичного статусу. Однак частота побічних ефектів у класифікації систем органів і органів серця була вищою в когорті, яка отримувала 5,0 мг VAF312 натщесерце (4 з 6 суб'єктів, 66,7%), ніж у когорті, яка отримувала 5,0 мг VAF312 натще (1 з 8, 12,5%) і складався з атріовентрикулярної блокади 1-го та 2-го ступеня. Спостерігалось транзиторне дозозалежне зниження частоти серцевих скорочень, яке досягало максимуму через 4-8 годин після</p>

прийому дози. Не повідомлялося про випадки брадикардії при дозах 1,0 мг і нижче або після прийому їжі когорти. При дозах 2,5 мг і вище 18 пацієнтів мали показники ЕКГ, що вказували на брадикардію натщесерце. Три з цих інцидентів (один інцидент під кожним, 2,5 мг, 10 мг і 75 мг) були вважалися клінічно значущими та повідомлялися як побічні реакції. У когорті, що отримувала їжу, 2 суб'єкти мали значення ЕКГ, що вказували на брадикардію; однак жодне з них не було клінічно значущим. Аномалії сполучного ритму спостерігалися в одного суб'єкта в обох когортах, які отримували 25 мг і 75 мг відповідно, і не спостерігалися на початковому рівні або під час початкової фази плацебо. Оцінки інтервалу QTc показали різні результати залежно від використаної методології корекції. Коли виражається як зміна порівняно з вихідним рівнем, значення QTcF коливаються приблизно від -10 мс до 10 мс протягом перших 4 годин після впливу. Навпаки, інтервали QTcB зменшилися порівняно з початковим рівнем при дозах 5,0 мг і вище. При найвищих дозах інтервал QTcB скоротився майже на 30 мсек порівняно з 10 мс для плацебо протягом перших 4 годин після прийому дози. Результати як QTcF, так і QTcB слід інтерпретувати з обережністю, оскільки це дослідження SD не було розроблено та не підтримується як дослідження QT. Значне брадикардія призвела до неадекватності обчислення QT та корекції. Була відмічена значна варіабельність QTc протягом 10 мс, і не спостерігалось зв'язку доза-відповідь. Лабораторії безпеки показали, що середні рівні С-реактивного білка були вищими за верхню межу норми на 2 день для всіх когорт, які отримували  $\geq 5$  мг VAF312. Цей сплеск медіанних рівнів СРБ зник на день 3. Інші лабораторні параметри мали спорадичні значення поза межами діапазону, але не показали загальної тенденції. Лише 1 випадок підвищення АЛТ і АСТ вважався клінічно значущим і був повідомлений як побічний ефект. Рівні циркулюючого цистатину С були підвищені до  $\geq 1,70$  мг/л у 15 суб'єктів, 6 з яких входили до когорти 17,5 мг, але жоден не був членом когорти 25,0 мг або 75,0 мг або когорти 5 мг. Транзиторне підвищення рівня циркулюючого альфа-GST спостерігалось у 9 пацієнтів, які

	<p>отримували VAF312, і у 4 пацієнтів, які отримували плацебо. Ці тимчасові підвищення альфа-GST досягали піку на 1, 2 або 4 день і не виявляли зв'язку з рівнем дози. VAF312 не виявив суттєвого впливу на легеневу функцію FEV1 або FEF25-75. Усі результати неврологічної функції були нормальними незалежно від дози. Загалом у восьми суб'єктів після скринінгу спостерігалися зміни скоригованих балів Снеллена для обстеження зору після прийому доз 17,5 мг або 25,0 мг. У трьох суб'єктів була підвищена гострота зору тоді як у 5 суб'єктів була знижена гострота зору. Зміни не змогли продемонструвати взаємозв'язок доза-реакція, що свідчить про варіабельність фону.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Висновок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У здорових добровольців було показано, що VAF312 безпечний і добре переноситься, але все ще пов'язаний з гострими, негативними, хронотропними ефектами.</li> <li>• MTD було визначено як 25,0 мг.</li> <li>• ФК показала дозопропорційність у діапазоні доз 0,1–75 мг, як проаналізовано за AUC. Медіана tmax становила від 3 до 6 годин, а очевидний кінцевий t1/2 становив 27-57 годин. Відстрочена медіана tmax спостерігалася після прийому їжі; однак середні значення AUC і Cmax були подібними як натще, так і після їжі. I tlag, і tmax виявилися трохи затриманими для капсули порівняно з рідким розчином. Cmax та AUC були порівнянними для обох препаратів.</li> <li>• VAF312 впливав на кількість периферичних лімфоцитів залежно від дози, з плато ефекту, починаючи з 5 мг. У пацієнтів, які отримували найвищу дозу (75 мг), одужання не спостерігалось до моменту візиту в кінці дослідження.</li> <li>• Спостерігалось тимчасове залежне від дози зниження частоти шлуночкових скорочень і відповідне збільшення інтервалів PR, що відображало вплив на абсолютну кількість лімфоцитів.</li> <li>• VAF312 не мав клінічно значущого впливу на легеневу функцію чи неврологічну оцінку.</li> </ul>

	<p>Обстеження очей дало індивідуальні результати, що свідчить про мінливість фону.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Застосування ВАФ312 після прийому їжі збільшило частку побічних ефектів у серцевому розладі СОС і включало атріовентрикулярні блокади 1-го та 2-го ступеня.</li><li>• Аналіз зв'язків РГ буде надано окремо.</li></ul>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**  
**№ 2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2102  Рандомізоване, паралельне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, фармакокінетичне, фармакодинамічне, безпека та переносимість ВАF312 із затримкою в часі, зростаюче багаторазове дослідження у здорових добровольців</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	15 жовтня 2007 – 27 квітня 2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Основною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість одноразових пероральних доз ВАF312 протягом 28 днів у здорових добровольців.</p> <p>Вторинні цілі  Вторинні цілі включали характеристику фармакокінетики (РК) ВАF312 при пероральному прийомі один раз на добу та вимірювання впливу на кількість лімфоцитів, підгрупи лейкоцитів і період відновлення лімфоцитів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, одноцентрове, плацебо-контрольоване дослідження з часовим

	відставанням із кількома зростаючими дозами (0,3 мг, 1 мг, 2,5 мг, 10 мг і 20 мг) VAF312 і відповідним плацебо у здорових добровольців під умови голодування.
12. Основні критерії включення	Дослідження проводилося за участю здорових чоловіків і жінок без дітородного потенціалу віком від 18 до 55 років включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Когорта 1 (0,3 мг VAF312) і когорта 2 (1 мг VAF312) являли собою рідину, приготовлену з 25 мг капсули VAF312. Когорти 3 (2,5 мг VAF312), когорти 4 (10 мг VAF312) і когорти 5 (20 мг VAF312 мг) були приготовлені з відповідної кількості 2,5 мг капсул VAF312. Усі дози що застосовували були пероральними.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоаналітика:</p> <p>Рівні VAF312 у плазмі та сечі вимірювали за допомогою перевіреного спеціального біоаналітичного методу LC MS/MS для фармакокінетичної оцінки. Абсолютну кількість лімфоцитів (ALC) і підгрупи лейкоцитів оцінювали для фармакодинамічної оцінки.</p> <p>Фармакокінетична оцінка: Наступні фармакокінетичні параметри плазми VAF312 були визначені для кожної особи за допомогою некомпартментного методу(ів):</p> <p>AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>0-24h</sub>, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>max,ss</sub>, C<sub>min,ss</sub>, C<sub>av,ss</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>max,ss</sub>, T<sub>lag</sub>, T<sub>1/2</sub>, R<sub>acc</sub>, Fluc та будь-які інші фармакокінетичні параметри, які вважаються відповідними.</p> <p>Наступні фармакокінетичні параметри були розраховані на основі даних сечі для VAF312:</p> <p>Ae<sub>0-t</sub>, CLR та будь-які інші параметри ПК, які вважаються відповідними. Фармакодинамічна оцінка: Відсоток підгрупи лейкоцитів підсумовувався за відвідуванням і лікуванням. Зміни у відсотках підгрупи розраховувалися від</p>

	<p>базової лінії, а також підсумовувалися за відвідуванням і лікуванням.</p> <p>Для ALC було розраховано відповідну за часом зміну порівняно з вихідним рівнем (вступний день плацебо -1) і визначено наступні підсумкові кінцеві точки:</p> <p>AUEC0-12h, Emax0-12h і %Emax0-12h</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: критерії оцінки безпеки включали побічні явища, стандартні клінічні оцінки, включаючи лабораторні оцінки, показники життєдіяльності, оцінки ЕКГ, спеціальні лабораторні оцінки, включаючи цистатин С і альфа-GST, додаткові оцінки артеріального тиску (24-годинне АТМ), додаткові дані для серцевих функцій, включаючи 24-годинний холтерівський і телеметричний моніторинг, тести легеневої функції, офтальмологічні та неврологічні обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика. Для параметрів фармакокінетики в рівноважному стані надано підсумкову статистику за рівнем дозування, включаючи підсумкову статистику для даних про одноразову дозу. Пропорційність дози після одноразової дози в день 1 і після багаторазових доз в день 28 оцінювали за допомогою моделі потужності.</p> <p>Фармакодинаміка: для підрахунку лімфоцитів абсолютні значення та їх зміни порівняно з базовим рівнем у часі були узагальнені за когортами та часовими точками, а також були надані графічні презентації. Крім того, зведені кінцеві точки AUEC0-12h і найнижчий рівень у день 1, день 1 і день 28; максимальна відсоткова зміна за часом і було отримано максимальну відсоткову зміну до введення дози, а підсумкову статистику надано за когортами. Модель ANCOVA було застосовано як до AUEC0-12h, так і до найнижчого значення із змінним значенням як коваріату та лікування (рівень дози) як фактор. Були надані оцінки ефектів лікування та 90% рівні довіри.</p> <p>Безпека: для параметрів легеневої функції, частоти серцевих скорочень за холтерівським монітором, серцевих інтервалів (ЕКГ), систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального</p>

	<p>тиску, абсолютні значення та зміни від вихідного рівня були узагальнені за когортами та часовими точками, а також були надані графічні презентації. Для легеневої функції була модель змішаного ефекту застосовується з базовим значенням як коваріатом, лікуванням, часом і взаємодією часу лікування як фіксованими ефектами та суб'єктом (вкладеним у лікування) як випадковим ефектом. Для частоти серцевих скорочень і артеріального тиску AUEC0-24 год на початковий день -1 і відповідні дати після введення дози (дні 1, 2, 13 і 27 для ЧСС і дні 8, 14, 28 і 35 для АТ) були отримані з даних безперервного моніторингу, а для цих підсумкових кінцевих точок надано підсумкову статистику. Моделювання змішаного ефекту було застосовано до AUEC0-24h із базовим значенням як коваріатом, лікуванням, днем та їх взаємодією як фіксованим ефектом і суб'єктом (вкладеним у лікування) як випадковим ефектом.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дослідження проводилося за участю здорових чоловіків і жінок без дітородного потенціалу віком від 18 до 55 років включно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакодинамічна оцінка:</p> <p>У 1-й день абсолютна кількість лімфоцитів (ALC) зменшувалася залежно від дози, причому максимальне зниження спостерігалось приблизно через 4-6 годин після введення дози. Зміни ALC (протягом днів) показали дозозалежне зниження між VAF312 Доза від 0,3 мг до 10 мг. Через докази невідповідного дозування висновки щодо фармакодинамічних ефектів VAF312 не можна було точно узагальнити для груп із вищими дозами. Вплив VAF312 на периферичну кількість різних підтипів лейкоцитів не вдалося зробити висновок. Була низка суб'єктів, у яких зразки для тестування субпопуляції лейкоцитів були згорнуті після прибуття в Кованс і не могли бути проаналізовані, а також багато параметрів не були проаналізовані кількісно. Таким чином, зведені дані підмножини лейкоцитів відображають тих суб'єктів, для яких були доступні результати. Зважаючи на кількість відсутніх даних, результати в найкращому випадку</p>

	вказували на тенденції, і неможливо було зробити кількісний висновок.
21. Результати безпеки	<p>Результати безпеки:</p> <p>Побічні явища</p> <p>Під час дослідження було зареєстровано 50 побічних явищ для 24 суб'єктів (приблизно 40% безпечної популяції). Побічні ефекти були приблизно рівномірно розподілені між групами, які отримували активну дозу, але менше для групи плацебо. Побічні явища, які спостерігалися під час дослідження, були здебільшого минущими та оцінювалися дослідником як легкі або помірні. Головний біль склав близько 25% побічних ефектів, і ацетамінофен використовувався для полегшення симптомів. Був 1 суб'єкт, який був припинений через побічні ефекти, але не було повідомлено про летальні випадки чи побічні реакції в цьому дослідженні.</p> <p>Результати лабораторних результатів</p> <p>Було підвищення LFT у трьох суб'єктів, про які повідомлялося як про побічні ефекти. Підвищені LFT зазвичай спостерігалися у суб'єктів у групі BAF312 у дозі 20 мг, що свідчить про взаємозв'язок між дозою та ефектом. Інші лабораторні параметри мали спорадичні значення, що виходили за межі діапазону, але не демонстрували загальної тенденції. Незважаючи на те, що рівні цистатину С і <math>\alpha</math>-GST були підвищені у суб'єктів під час усіх доз, результати тесту не передбачили дисфункції нирок або печінки. Зменшення ALC відображало фармакодинамічний ефект BAF312 і не було пов'язане з будь-якими інфекціями, що мали місце в дослідженні.</p> <p>Серцеві ефекти</p> <p>Оцінки серцево-судинної безпеки були скомпрометовані через неправильну роботу амбулаторного моніторингу артеріального тиску та телеметричного моніторингу частоти серцевих скорочень. Запис ЕКГ у 12 відведеннях під час дослідження загалом не був помітним, за винятком випадкових змін зубця Т або депресії сегментів ST. Не виявлено чітких тенденцій впливу препарату на</p>

інтервали PR, QRS і QT. За результатами холтерівської оцінки спостерігалось транзиторне дозозалежне зниження середньої частоти серцевих скорочень шлуночків у день 1, яке було максимальним для груп доз VAF312 10 мг і 20 мг. Атріовентрикулярна блокада першого ступеня спостерігалася та була зареєстрована як побічний ефект в одного суб'єкта в день 1 у групі дозування 1 мг. Атріовентрикулярні блокади другого ступеня (Mobitz типу I) спостерігалися протягом 1-го дня у 5 пацієнтів, які отримували VAF312 у дозах від 0,3 мг до 2,5 мг. Жодна з AV-блок не була симптоматичною. Усі AV-блокади 2-го ступеня дослідник вважав доброякісними та клінічно незначущими, оскільки тривалість подій була короткою, а порушення провідності не було безперервним. Спостережувані негативні хронотропні ефекти VAF312 були характерними для модулятора рецептора S1P і були доброякісними, мінущими та не вимагали втручання.

#### Легеневі ефекти

У дослідженні було відзначено статистично значуще зниження показників тесту легеневої функції (PFT), що свідчить про постійний вплив VAF312 на легеневу функцію. Ці зміни в змінних тесту легеневої функції (відмінності в лікуванні в усіх групах VAF312 порівняно з плацебо з узгодженим часом) коливалися для FVC від -1,12 до +0,45 л, тобто між 26% зниженням і 11% збільшенням відповідно, і для FEV1 від -0,78 до 0,25 л, тобто між 23 % зменшенням і 7,8 % зменшенням відповідно. Ці зміни вважались легкими або помірними, і їх величина, здавалося, не була пов'язана з дозою та днем у будь-якій групі лікування. Слід зазначити, що вища, ніж очікувалося, експозиція VAF312 у групах дозування 10 мг і 20 мг не була пов'язана з винятковими легневими ефектами. Важливо, що не було побічних явищ або клінічних симптомів, пов'язаних із звуженням бронхів або задишкою.

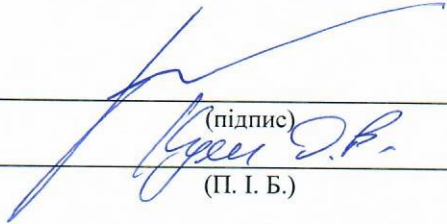
#### ЦНС і візуальні ефекти

Протягом дослідження не спостерігалось помітних змін у балах Снеллена, незалежно від введеної дози VAF312. У групі VAF312 у дозі 1 мг спостерігалися

	<p>значні зміни фовеальної товщини та товщини сітківки у кількох суб'єктів. Неврологічні обстеження, включаючи міні-обстеження психічного стану та контрольні тести на увагу/пильність, виконавчі функції та зорово-моторну швидкість, були нормальними незалежно від дози. Усі варіації в MMSE та тесті слідів були порівнянні з тими, що спостерігалися в групі плацебо.</p> <p>Біоаналітичні результати:</p> <p>Фармакокінетична оцінка: Через ознаки невідповідного дозування в когортах 4 і 5 дані з цих двох когорт не були включені до зведених таблиць.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• На 28 день профілі для всіх, крім двох суб'єктів у когорті 4, були в 5-11 разів вищими, ніж профіль дня 1, тоді як очікувалося лише дворазове накопичення.</li> <li>• П'ять суб'єктів у когорті 5 продемонстрували 7-10-разове вищі концентрації в плазмі, ніж очікувані, у день 1. У кілька разів вищі, ніж очікувані, рівні VAF312 у плазмі також спостерігалися на день 5 для всіх суб'єктів, крім одного, у когорті 5, у той час як мінімальні концентрації припускають, що дозування було припинено або зменшено після 5 дня для всіх суб'єктів.</li> </ul> <p>Були зібрані зразки сечі, але вони не аналізувалися на VAF312 концентрації в когортах 1-3 у цьому дослідженні через спостережувану адсорбцію поверхні контейнера аналіту в матриці сечі, яка не була передбачена під час збору та передачі зразка сечі. Цю проблему було вирішено для когорт 4 і 5, а зразки сечі проаналізовано на концентрацію VAF312. Однак через ознаки невідповідного дозування в цих 2 когортах ФК аналіз даних сечі не проводився.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження, як було проведено, не відповідало цілям, поставленим для дослідження. Через низку проблем із проведенням дослідження, доказами невідповідного дозування та несправності</p>

	обладнання під час дослідження результати дослідження вважалися ненадійними.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
(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**  
**№ 3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2104  Відкрите дослідження одноразової пероральної дози для вивчення абсорбції, фармакокінетики, розподілу, метаболізму та виведення 10 мг [<sup>14</sup>C]BAF312 у здорових чоловіків.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	23 червня 2009 – 11 серпня 2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	4
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Основною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість одноразових пероральних доз BAF312 протягом 28 днів у здорових добровольців.</p> <p>Вторинні цілі  Вторинні цілі включали характеристику фармакокінетики (PK) BAF312 при пероральному прийомі один раз на добу та вимірювання впливу на кількість лімфоцитів, підгрупи лейкоцитів і період відновлення лімфоцитів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите дослідження за участю здорових добровольців чоловічої статі, які

	отримували одноразову пероральну дозу 10 мг BAF312, мічену <sup>14</sup> C радіоактивним засобом.
12. Основні критерії включення	Це дослідження проводилося за участю чотирьох здорових добровольців чоловічої статі віком від 18 до 55 років, які були CYP2C9 дикого типу (носії CYP2C9*1*1, тобто суб'єкти без алелі *2 або *3).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Радіоактивно мічений препарат у твердій формі був наданий Novartis Pharma (Ізотопна лабораторія) в окремих скляних пляшках, кожна з яких містила дозу 10 мг/2 мл [ <sup>14</sup> C] BAF312 у вигляді концентрату для перорального розчину.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	PK та ADME оцінки: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Описові параметри, некомпартментний аналіз</li> <li>• Фармакокінетичні параметри: AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>, дані про концентрацію в крові та плазмі за час радіоактивності <sup>14</sup>C та/або BAF312</li> <li>• Виділення/масовий баланс радіоактивності <sup>14</sup>C із сечею та/або калом</li> <li>• Профілі метаболітів у фракціях плазми, сечі та фекаліях і пулах фракцій, AUC основних метаболітів</li> <li>• Ідентифікація метаболітів</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Наявність побічних реакцій
18. Статистичні методи	Зведені статистичні дані (включаючи середнє та стандартне відхилення) для демографічних і базових характеристик, оцінок безпеки, фармакокінетичних і ADME вимірювань. Формальний статистичний аналіз не проводився. Кількість суб'єктів із побічними явищами підраховували за системою організму та бажаним терміном.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки-кавказці. Середній вік 35,8 років.
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метаболіт М3 (утворений шляхом глюкуронізації гідроксильованого метаболіту М5) був основним метаболітом і становив 18,4 % AUC<sub>0-120h</sub> радіоактивності (27,6 % експозиції VAF312).</li> <li>• Біотрансформація VAF312 відбувалася в основному такими шляхами: метаболічні реакції фази I включали С-гідроксилювання (М5, М6 і М7), розщеплення/гідроліз при зв'язуванні ефіру оксиму (М1, М2) і подальше відновлення з утворенням метаболіту М8. Реакції II фази включали сульфатування (М4) і глюкуронізацію (М3 і М12) гідроксильованих метаболітів.</li> <li>• VAF312 був виведений із системного кровообігу головним чином завдяки метаболізму та подальшому виведенню з жовчю/фекальними шляхами</li> </ul>
21. Результати безпеки	У дослідженні не було зареєстровано смертельних випадків і серйозних побічних ефектів
22. Висновок (заклучення)	<p>Висновок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Переносимість VAF312 10 мг відповідала відомому профілю безпеки при цьому рівні дози. Переміжна брадикардія та один епізод АВ-блокади другого ступеня клінічно добре переносилися.</li> <li>• Пікові концентрації VAF312 і загальна кількість мічених радіоактивним ізотопом компонентів (радіоактивність) після перорального прийому 10 мг [<sup>14</sup>C]VAF312 продемонстрували значну системну доступність VAF312.</li> <li>• Ступінь абсорбції при пероральному прийомі був оцінений як вищий за 70% введеної дози.</li> <li>• Очевидний кінцевий період напіврозпаду загальних радіоактивно мічених компонентів (радіоактивність) і VAF312 у плазмі становив 171 і 56,6 години відповідно. Для метаболітів М3, М5, М6 і М7 очевидний період напіввиведення коливався від 29,3 до 35,2 години. Отже,</li> </ul>

неочікувано високе накопичення BAF312 та/або його метаболітів M3, M5, M6 і M7 не очікується після перорального прийому BAF312 пацієнтами один раз на день.

- Найпоширенішим радіоактивним компонентом у плазмі був незмінений BAF312 (57,1% від радіоактивності AUC<sub>0-120</sub>). Метаболіт M3 (утворюється шляхом глюкуронізації гідроксильованих метаболіт M5) був основним метаболітом і становив 18,4% радіоактивності AUC<sub>0-120h</sub> (27,6% впливу BAF312).
- Фармакокінетичні параметри радіоактивності та BAF312 у плазмі та крові демонстрували помірну варіабельність ( $\leq 59\%$ ).
- Очевидний об'єм розподілу BAF312 був помірним (у середньому 291 л).
- BAF312 та його метаболіти були в основному обмежені плазмовим відділом. BAF312 та/або його метаболіти не виявляли особливої спорідненості з еритроцитами.
- Біотрансформація BAF312 відбувалася в основному такими шляхами: метаболічні реакції фази I включали C-гідроксилування (M5, M6 і M7), розщеплення/гідроліз оксиму зв'язування ефіру (M1, M2) і подальше відновлення з утворенням метаболіту M8. Реакції II фази включали сульфатування (M4) і глюкуронізацію (M3 і M12) гідроксильованих метаболітів.
- Очевидний кліренс BAF312 був низьким (середній  $CL/f = 4,0$  л/год).
- BAF312 був виведений із системного кровообігу головним чином завдяки метаболізму та подальшій екскреції з жовчю/фекаліями.
- Ниркова екскреція радіоактивності була переважно у формі гідроксильованого глюкуроніду M3 (2,1% дози).

	• Виведення радіоактивності було майже повним через 13 днів (88,2% - 93,3% дози).
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис)  
\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)  
*Кучер Д. В.*

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**  
**№ 4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2111  Рандомізоване, відкрите, триперіодне перехресне дослідження для оцінки як біоеквівалентності таблеток ВАF312 final market image (FMI) порівняно з ВАF312 market formula (MF), так і впливу їжі на відносну біодоступність FMI. після одноразових доз 0,25 мг і 4 мг у здорових добровольців</p>
6. Фаза клінічного випробування	<p>Фаза 1</p>
7. Період проведення клінічного випробування	<p>17 жовтня 2011 – 14 травня 2012</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>США, Австралія</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>62</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити, чи є 0,25 мг і 4 мг ВАF312 FMI біоеквівалентними такій самій сильній дозі таблетки ВАF312 MF.</li> <li>• Дослідити вплив їжі на фармакокінетику таблетки ВАF312 FMI 0,25 мг і 4 мг.</li> </ul> <p>Вторинні цілі</p> <p>Дослідити безпеку та переносимість двох складів ВАF312 після одноразового перорального прийому дози 0,25 та 4 мг.</p>

11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите рандомізоване дослідження за участю здорових добровольців, які були гомозиготними за алелем CYP2C9*1 (дикого типу), з використанням триперіодного, трьох методів лікування, шести послідовностей, одноразової дози, перехресного дизайну для кожного з двох рівні дози. Дослідження складалося з 28-денного періоду скринінгу, трьох базових періодів (по одному перед кожним періодом лікування) і три періоди лікування, кожен розділений щонайменше 14 днями вимивання та оцінкою завершення дослідження приблизно через 14 днів після останнього введення препарату.
12. Основні критерії включення	Популяція дослідження складалася зі здорових чоловіків і жінок, які не палили, віком від 18 до 50 років (включно), які пройшли скринінгові оцінки, відповідали критеріям включення/виключення та надали письмову згоду. Суб'єкти мали бути диким типом CYP2C9 (гомозиготні носії CYP2C9*1), як було визначено під час скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки VAF312 поставлялися у вигляді таблеток по 0,25 мг і 4 мг для перорального введення. Тривалість лікування: загальна тривалість дослідження (від скринінгу до завершення оцінки дослідження) становила приблизно 11 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика. Фармакокінетичні зразки крові збирали в наступні моменти часу для всіх 3 періодів: до введення дози, потім 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 144, 216 і 312 годин після прийому VAF312. Концентрацію VAF312 у плазмі визначали за допомогою валідованого методу рідинної хроматографії-мас-спектрометрії/мас-спектрометрії (LC-MS/MS). Первинними змінними (також відомими як первинні ФК параметри) були AUC <sub>inf</sub> , AUC <sub>last</sub> і C <sub>max</sub> . Вони були використані для статистичного аналізу біоеквівалентності та ефекту їжі. Вторинними фармакокінетичними параметрами були T <sub>1/2</sub> , T <sub>max</sub> , T <sub>lag</sub> , CL/F та V <sub>z</sub> /F.

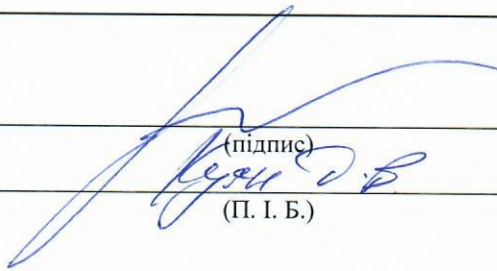
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Оцінка безпеки складалася зі збору всіх несприятливих подій, серйозних побічних явищ, їх тяжкості та зв'язку з досліджуваним препаратом. Вони включали регулярний моніторинг гематології, біохімічного аналізу крові та сечі, регулярну оцінку фізичного стану, життєво важливих ознак, маси тіла, оцінку ЕКГ та постійний моніторинг серця (телеметрія).</p>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика параметрів ПК: Описову статистику фармакокінетичних параметрів розраховували за лікуванням у межах дози, стану та періоду. Вони включали середнє, середнє геометричне, стандартне відхилення (SD) і дисперсію коефіцієнта (CV), мінімум, медіану та максимум. Коли представлено середнє геометричне та геометричне CV, вони були вказані як такі. Оскільки <math>T_{max}</math> і <math>T_{lag}</math> зазвичай оцінюються непараметричним методом, для цих параметрів надано середні значення та діапазони.</p> <p>Статистичний аналіз біоеквівалентності та оцінки ефекту їжі: це дослідження було спрямоване на оцінку двох істинних середніх коефіцієнтів лікування (тест/еталон), де еталонним для обох співвідношень є FMI BAF312 натщесерце, а тестом є MF BAF312 натще або FMI BAF312 після годування. Поряд з оцінкою була проведена біоеквівалентність тесту та референсу досліджено. Двосторонні 90% довірчі інтервали навколо спостережуваного геометричного середнього відношення були переглянуті з областю біоеквівалентності (0,80–1,25). ФК-параметри <math>S_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>AUC_{inf}</math> піддавали статистичному аналізу з метою визначення біоеквівалентності. Для кожної дози первинний аналіз кожного ФК-параметра аналізували за допомогою моделі фіксованих ефектів із суб'єктом, періодом і лікуванням (MF натще, FMI натще та FMI після годування) як фіксовані ефекти. Для кожної дози також проводився вторинний аналіз змішаних ефектів із суб'єктом як випадковим ефектом. Крім того, ця змішана модель також була застосована до об'єднаних даних із дозою як додатковим фіксованим ефектом. Кожен аналіз припускав, що суб'єкти були однозначно ідентифіковані. Весь</p>

	<p>аналіз включав усі доступні та дійсні дані ФК параметрів від суб'єктів, включених до набору аналізу. Зокрема, суб'єкт із доступними даними ФК параметрів лише за один або два періоди все ще був включений в аналіз, оскільки аналіз змішаної моделі робить використання всіх доступних даних. Вони також були включені в моделі фіксованого ефекту, тому суб'єкти лише з двома періодами все ще надають інформацію про лікування суб'єкта. Повідомлялося про середнє геометричне співвідношення лікування (тест/еталон) разом із їхніми 90% довірчими інтервалами, де еталонним для обох співвідношень був FMI VAF312 натще, а тестом – MF VAF312 натще або FMI VAF312 після годування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З усіх 62 суб'єктів, які отримували дозу в дослідженні, 61 (98,4%) суб'єкт був чоловіком і 1 (1,6%) суб'єктом була жінка. З 62 суб'єктів 42 (67,7%) були європеїдними, 8 (12,9%) були чорношкірими, 8 (12,9%) були азіатами, 1 (1,6%) був жителем тихоокеанських островів і 3 (4,8%) були класифіковані як інші.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: Біоеквівалентність і аналіз ефекту їжі (доза 0,25 мг) і доза 4 мг). Узагальнено середнє геометричне MF/FMI та співвідношення «годувана/натще» та 90% довірчі інтервали (ДІ) для геометричного співвідношення основних параметрів ФК. Біоеквівалентність між MF і FMI була продемонстрована для C<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub> і AUC<sub>inf</sub> після введення 0,25 мг і 4 мг VAF312 суб'єктам натще. Подібним чином критерії біоеквівалентності були дотримані для всіх трьох основних фармакокінетичних параметрів між станами натще та після прийому їжі, коли композицію FMI вводили в обох дозах. Не було виявлено впливу їжі на ФК VAF312 відповідно до критеріїв біоеквівалентності. Навіть незважаючи на те, що медіана T<sub>max</sub> була дещо затриманою в групі прийому їжі для обох доз, діапазони значень перекривалися між станами після їжі та натще, і не очікується, що цей легкий вплив на T<sub>max</sub> буде клінічно значущим.</p>

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати щодо безпеки: у дослідженні не було летальних випадків. Був один SAE (пресинкопе та брадикардія під час забору крові майже через 8 годин після дози 4 мг), який підозрюється як пов'язаний із досліджуваним препаратом. Суб'єкт видужав спонтанно. Найчастішими ПД були головний біль, брадикардія, запаморочення, втома, нудота та інфекції від легкого до середнього ступеня тяжкості. Інфекції не були пов'язані з досліджуваним препаратом. Три суб'єкти припинили лікування через побічні ефекти (брадикардія та передсинкопе, які були СНЯ; брадикардія; брадикардія та нерегулярний пульс через 14 днів після дози та не пов'язані з досліджуваним препаратом) у групі 4 мг. Одного пацієнта було припинено через аномальні лабораторні показники (підвищений QTcF майже через 13 днів після дози 4 мг), які не були клінічно значущими або повідомлені як побічний ефект. Загалом VAF312, який вводили в дозах 0,25 і 4 мг натщесерце та після прийому їжі, добре переносився та був безпечним. Повідомлялося про вищу частоту та інтенсивність побічних ефектів у групі 4 мг порівняно з 0,25 мг. Профілі АЕ були подібними для композицій (FMI та MF) та умов натще/їду для композиції FMI. Не було серцево-судинних побічних ефектів у групі 0,25 мг, за винятком одного пацієнта, який мав серцебиття протягом однієї хвилини під час введення дози в період 1.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Це дослідження було розроблено для дослідження біоеквівалентності (BE) між таблеткою VAF312 FMI та таблеткою VAF312 MF після одноразового введення дози 0,25 та 4 мг у здорових добровольців. Результати цього дослідження показали, що склади FMI та MF VAF312 були біоеквівалентними як для доз 0,25 мг, так і для доз 4 мг. Подібним чином FMI натщесерце та FMI після годування відповідали критеріям біоеквівалентності для обох доз. Незначне підвищення T<sub>max</sub> в обох групах дозування та зниження C<sub>max</sub> на 10% у групі, яка отримувала 4 мг FMI, вважалися клінічно незначними. Профілі АЕ були подібними для композицій (FMI та MF) та умов натще/їду для</p>

	композиції FMI. Повідомлялося про вищу частоту та інтенсивність побічних ефектів у групі 4 мг порівняно з 0,25 мг. Зокрема, брадиаритмії не було відзначено в групі 0,25 мг. Загалом VAF312, який вводили в дозах 0,25 і 4 мг натщесерце та після прийому їжі, добре переносився та був безпечним.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
(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**  
**№ 5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2119  Рандомізоване подвійне сліпе паралельне групове дослідження для оцінки переносимості, фармакодинаміки та фармакокінетики двох таблеток ВАF312 з модифікованим вивільненням порівняно з таблетками з негайним вивільненням і плацебо у здорових добровольців.</p>
6. Фаза клінічного випробування	<p>Фаза 1</p>
7. Період проведення клінічного випробування	<p>29 грудня 2010 – 11 лютого 2011</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>США</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>60</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Основною метою дослідження було кількісне визначення максимальної зміни (Emax) негативного хронотропного ефекту двох таблеток ВАF312 з модифікованим вивільненням (MR) (F10 і F16) у порівнянні з таблетками ВАF312 негайного вивільнення (IR) протягом 24 годин.</p> <p>Вторинні цілі  Вторинною метою дослідження було кількісне визначення часу до максимальної зміни (TEmax) негативного хронотропного ефекту двох таблеток ВАF312 MR, скоригованого за часом, скоригованого за базовим рівнем, порівняно з</p>

	таблеткою IR та плацебо протягом 24 годин. Вторинні цілі також включали оцінку безпеки та переносимості двох таблеток BAF312 MR порівняно з плацебо; і вимірювання фармакокінетики (ПК) двох таблеток BAF312 MR.
11. Дизайн клінічного випробування	Це одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване паралельне групове дослідження за участю здорових суб'єктів із застосуванням однієї дози 4 мг IR, F10, F16 або плацебо.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки, які не народжують дітей, віком від 18 до 55 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 32 кг/м <sup>2</sup> , вагою щонайменше 50 кг і в хорошому стані здоров'я, як визначено минулим анамнезом, фізичним оглядом, життєво важливими ознаками, електрокардіограма та клінічні лабораторні оцінки під час скринінгу мали право на участь у цьому дослідженні після підписання письмової інформованої згоди та відповідність усім іншим визначеним протоколом критеріям включення та виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	BAF312 F16, BAF312 F10, BAF312 IR
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакодинаміка. Оцінка фармакодинаміки включала холтеровський моніторинг серцевого ритму та серцевого ритму; і абсолютна кількість лімфоцитів (ALC).</p> <p>Фармакокінетика: усі зразки обробляли, як описано в протоколі дослідження. Аналіз проводили валідованим методом LC-MS/MS. Вимірюваними параметрами були AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub> (t становить 10, 16 і 24 години), AUC<sub>last</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>lag</sub> і T<sub>1/2</sub>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Оцінка безпеки складалася зі збору всіх несприятливих подій (ПД), серйозних побічних явищ (СНП) із зазначенням їх тяжкості та зв'язку з досліджуваним препаратом і вагітністю. Вони

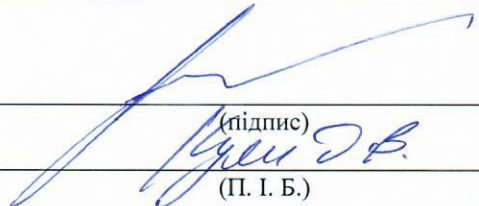
	<p>включали регулярний моніторинг гематології, біохімічного аналізу крові та сечі, а також регулярну оцінку життєво важливих функцій, фізичного стану та маси тіла.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакодинаміка Усі 60 суб'єктів були включені в набір для аналізу PD. Основною змінною PD було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Максимальний щоденний вплив на частоту серцевих скорочень (E<sub>max</sub>). Основною метою було порівняти E<sub>max</sub> BAF312 F10 з BAF312 IR та E<sub>max</sub> BAF312 F16 з BAF312 IR</li> </ul> <p>Вторинними змінними PD були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Час до максимальної зміни (TE<sub>max</sub>) у узгодженому за часом, відкоригований базовий негативний хронотропний ефект двох таблеток BAF312 MR порівняно з таблеткою IR та плацебо протягом 24 годин.</li> <li>• Площа стандартизованої частоти серцевих скорочень (HR) під кривою впливу (AUEC розрахований за правилом трапеції та стандартизований за часом, AUEC/час) двох таблеток BAF312 MR порівняно з таблеткою IR протягом 24 годин.</li> </ul> <p>Обидві гіпотези були перевірені за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA). Відповідна статистична модель включала базову лінію (протягом 24 годин) як коваріату, факторну обробку та термін залишкової помилки. Щоб зберегти загальний рівень значущості 5% (односторонній) для двох основних гіпотез, пов'язаних з групами F10 і F16, була застосована процедура Гохберга (Саймса). При аналізі часу до максимальної зміни (TE<sub>max</sub>) було обчислено медіану та інтервал від 5 до 95 перцентиля. Розраховано точкову оцінку, а також 95% довірчий інтервал для різниці між планшетом BAF312 F10 проти планшета BAF312 IR і планшетом BAF312 F16 проти планшета BAF312 IR. непараметричним методом Ходжеса-Лемана. Стосовно частоти серцевих скорочень AUEC був застосований той самий аналіз коваріації, який використовувався для первинної кінцевої точки. Усі дати PD також були представлені описово.</p>

	<p>Безпека Усі 60 суб'єктів були включені в набір аналізу безпеки. Було надано описову статистику побічних явищ, показників життєдіяльності, ЕКГ та лабораторні оцінки.</p> <p>Фармакокінетика Усі 45 суб'єктів, які отримували ВАФ312, були включені до набору ФК аналізу. Наступні фармакокінетичні параметри були визначені для композицій ВАФ312 F16, F10 та IR за допомогою некомпартментних методів WinNonlin Pro (версія 5.2): AUCinf, AUC0-t (t становить 10, 16 і 24 години), AUClast, Cmax, Tmax, Tlag, T1/2 та інші параметри залежно від даних про концентрацію в плазмі та час. Описова статистика фармакокінетичних параметрів включала середнє, середнє геометричне, медіану, SD, CV, min і max</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У дослідженні взяли участь 60 осіб. Загальний середній вік пацієнтів у групі аналізу безпеки становив 27,5 років із діапазоном 19–55 років. Що стосується раси, 50 суб'єктів (83,3%) були представниками європеїдної раси, 9 суб'єктів (15,0%) були чорношкірими і 1 суб'єкт (1,7%) був іншої раси. Що стосується етнічної приналежності, 2 суб'єкти (3,3%) були латиноамериканцями, а 58 (96,7%) були класифіковані як інші етнічні групи. Було 56 чоловіків (93,3%) і 4 жінки (6,7%). Стосовно трьох композицій ВАФ312 (F16, F10 та IR) та когорт плацебо середній і середній вік, вага та ІМТ були порівнянними.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати фармакодинаміки: середній максимальний вплив на годинну частоту серцевих скорочень (Emax) для композиції 4 мг F16 становив -4,3 уд/хв порівняно з лікуванням ІЧ; однак втрата біодоступності з композицією F16 не дозволяє порівняти. Середнє значення ЧСС Emax за 24-годинним холтерівським монітуванням після дози 4 мг F10 було чисельно вищим (2,9 ударів за хвилину) порівняно з ІР. Результати щодо середньогодинного значення АУЕС та Emax узгоджуються з даними на рівні 1-хвилинних інтервалів оцінки з дещо вищою варіабельністю. Абсолютна кількість лімфоцитів найнижчий рівень подібний для композицій F16 і F10 і на ~10% менше порівняно з суб'єктами, які отримували ІЧ-терапію.</p>

	<p>Відновлення лімфоцитів однакове в усіх групах і відповідає ФК; повне одужання через 144 години після введення дози.</p> <p>Результати фармакокінетики: після прийому таблеток з модифікованим вивільненням F16 (8 год) і F10 (6,98 год) спостерігалось відстрочене середнє T<sub>max</sub> 8 годин і 6,98 години порівняно з таблетками негайного вивільнення (3,98 години). Порівняно з композицією IR, швидкість і ступінь поглинання були знижені з двома композиціями MR. Середня C<sub>max</sub> була знижена на 16% і 55% для композицій F10 і F16 MR, відповідно, порівняно з композицією IR. Середні AUC<sub>inf</sub> і AUC<sub>last</sub> були на 51% і 16% нижчими для композицій F16 і F10 MR, відповідно, порівняно з таблеткою IR.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати щодо безпеки: не спостерігалось жодних клінічно значущих змін у клінічній хімії, гематології чи аналізі сечі, окрім очікуваного впливу VAF312 на PD, зокрема зниження абсолютної кількості периферичних лімфоцитів. Подібним чином побічні ефекти, які виникли під час цього дослідження, відповідали очікуванім і повідомленим в інших дослідженнях з VAF312. Частота змін морфології, провідності та частоти, пов'язаних з ЕКГ, була очікуваною для композиції негайного вивільнення та подібною для двох інших композицій VAF312 порівняно з плацебо. Не було різниці між групами лікування щодо кількості пацієнтів із шлуночковими або надшлуночковими ектопічними подіями, а також не було повідомлень про паузи тривалістю більше 2 секунд. Усі препарати добре переносилися без побічних реакцій. Усі зареєстровані побічні ефекти були минулими, і, за винятком одного випадку гіпотензії, яку лікували внутрішньовенно фізіологічним розчином, зникли без фармакологічного втручання.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Висновок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Усі препарати добре переносилися здоровими добровольцями, побічних явищ не було, а зареєстровані побічні ефекти були тимчасовими.</li> </ul>

- Відповідно до профілів вивільнення препарату MR, T<sub>max</sub> сповільнювався на 3-4 години з F16 і F10 порівняно з IR.
- C<sub>max</sub> з F16 становила 55%, а F10 була на 16% нижчою за IR із збільшенням CV% у 1,7 та 1,9 раза порівняно з IR. AUC<sub>inf</sub> з F10 становив 16 %, а F16 був на 51 % нижчим, ніж IR з аналогічним CV % (0,85 і 1,2 раза відповідно).
- Середній максимальний ефект (двосторонній 95% довірчий інтервал) на частоту серцевих скорочень (E<sub>max</sub>) для композиції 4 мг F16 становив -4,3 (-9,8, 1,2) уд/хв (p=0,122) порівняно з лікуванням ІЧ; однак втрата біодоступності з композицією F16 не дозволяє проводити пряме порівняння. Середнє (двосторонній 95% довірчий інтервал) ЧСС E<sub>max</sub> за результатами 24-годинного холтерівського моніторингу після дози 4 мг F10 була чисельно вищою (2,9 (-2,7, 8,4) ударів за хвилину; p=0,845) порівняно з IR. Результати щодо середньогодинного значення AUEC та E<sub>max</sub> узгоджуються з даними на рівні 1-хвилинних інтервалів оцінки з дещо вищою варіабельністю.
- Немає різниці між групами лікування щодо кількості суб'єктів із SVE, VE, і не повідомлялося про паузи більше 2 секунд.
- Найнижча абсолютна кількість лімфоцитів подібна для композицій F10 і F16 і на ~10% менша порівняно з пацієнтами, які отримували ІЧ-терапію. Відновлення лімфоцитів однакове в усіх групах і відповідає ФК; повне одужання через 144 години після дози

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)  
П. І. Б.)

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**  
**№ 6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2126  Рандомізоване відкрите дослідження з двох частин для вимірювання абсолютної біодоступності, безпеки, переносимості та фармакодинаміки перорального та внутрішньовенного застосування сипонімоду у здорових суб'єктів.</p>
6. Фаза клінічного випробування	<p>Фаза 1</p>
7. Період проведення клінічного випробування	<p>5 серпня 2015 – 5 січня 2016</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>США</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>33</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Визначення абсолютної біодоступності одноразової пероральної дози 0,25 мг сипонімоду у здорових добровольців.  Вторинні цілі  Визначення фармакокінетичного (РК) профілю сипонімоду та метаболітів (M16 і M17) після одноразової пероральної дози 0,25 мг та одноразового внутрішньовенного (в/в) доз сипонімоду 0,25 та 1 мг у здорових добровольців.</p>

	<p>Визначити безпеку та переносимість разової пероральної дози 0,25 мг та одноразового в/в дози 0,25 та 1 мг сипонімоду у здорових осіб.</p> <p>Оцінити вплив на серце (включаючи брадіаритмію) однократної в/в дози 0,25 та 1 мг сипонімоду у здорових осіб.</p> <p>Визначення фармакодинамічного (PD) ефекту (частота серцевих скорочень (HR) і абсолютної кількості лімфоцитів (ALC)) одноразової пероральної дози 0,25 мг і одноразового в/в дози 0,25 мг і 4 послідовні дози 0,25 мг протягом 6 годин (1 мг протягом 24 годин) сипонімоду.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите дослідження з двох частин за участю здорових добровольців.
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі (недітородні), які не курять, віком від 18 до 50 років включно, вагою тіла від 50 до 100 кг включно та індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/ м <sup>2</sup> включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>BAF312 (сипонімод) 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що вводиться як разова пероральна доза.</p> <p>BAF312 (сипонімод), 0,25 мг ліофілізату у флаконі, одноразова внутрішньовенна інфузія протягом 3 годин. (частина 1; 0,25 мг) або у вигляді 4 послідовних 6-годинних інфузій (частина 2; 1 мг). Суб'єкти отримували одноразову дозу сипонімоду 0,25 мг таблетки, вкритої плівковою оболонкою, і 0,25 мг одноразово в/в інфузії протягом 3 годин у день 1 або день 15 частини 1, залежно від послідовності лікування. Суб'єкти отримували 1 мг одноразово в/в інфузію сипонімоду (у вигляді 4 послідовних 6-годинних інфузій; 24-годинна інфузія) у 1-й день частини 2.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалась.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика.</p> <p>Набір фармакокінетичних аналізів включав усіх суб'єктів із принаймні 1 доступним дійсним (тобто</p>

не позначеним для виключення) вимірюванням ФК-концентрації, які отримували будь-який досліджуваний препарат і не зазнали жодних відхилень протоколу з відповідним впливом на дані ФК. Концентрації сипонімоду та його метаболітів M16 і M17 у плазмі визначали за допомогою валідованої рідинної хроматографії з тандемними методами мас-спектрометрії. Фармакокінетичні параметри визначали за допомогою некомпартментних методів:

- Після перорального застосування (лише частина 1):  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $\lambda_{z}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $V_z/F$  (лише сипонімод),  $CL/F$  (лише сипонімод), скоригований  $R_2$ ,  $\%AUC_{extrap}$  і  $MR C_{max}$  (тільки M16 і M17),  $MR AUC_{last}$  (тільки M16 і M17) і  $MR AUC_{inf}$  (тільки M16 і M17) з даних про концентрацію в плазмі та час.
- Після в/в. введення (частини 1 і 2):  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $\lambda_{z}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $V_z$  (лише сипонімод),  $CL$  (лише сипонімод), скоригований  $R_2$ ,  $\%AUC_{extrap}$ ,  $MR C_{max}$  (тільки M16 і M17),  $MR AUC_{last}$  (тільки M16 і M17) і  $MR AUC_{inf}$  (тільки M16 і M17) від даних концентрації в плазмі-часу.
- Абсолютна біодоступність (F) була визначена як співвідношення перорального до в/в значень  $AUC_{inf}$  (лише частина 1).

Фармакодинаміка. Набір для аналізу ФД включав усіх суб'єктів із доступними даними про ФД і без відхилень у протоколі з значним впливом на дані ФД. Вплив сипонімоду на ФД визначали за допомогою аналізу ЧСС (25-годинна холтерівська ЕКГ) та оцінки ALC. Фармакодинамічні параметри ALC включали: площу під кривою ефекту ( $AUEC$ ), максимальний ефект ( $E_{max}$ ) і час досягнення максимального ефекту ( $TE_{max}$ ). Аналіз серцевого ритму включав 5-хвилинні та погодинні середні дані 25-годинної холтерівської ЕКГ лише у пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування. Середні дані про ЧСС за 1 хвилину зберігалися в базі даних для визначення потенціалу ретроспективний аналіз, якщо це буде визнано необхідним.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: набір для аналізу безпеки включав усіх суб'єктів, які отримували будь-який досліджуваний препарат. Оцінка безпеки включала фізичні огляди, ЕКГ у 12 відведеннях, життєво важливі показники (температура тіла, артеріальний тиск і частота пульсу), стандартні клінічні лабораторні дослідження (гематологія, клінічна біохімія та аналіз сечі), побічні явища (НЯ) і моніторинг серйозних НЯ (SAE) (включаючи порушення функції нирок і печінки та вагітність), 25-годинна холтеровська оцінка ЕКГ (для ретроспективної оцінки серцевої безпеки та аналізу PD (аналіз ЧСС)) і телеметрія серця (24 години або довше на розсуд дослідника).</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: Дані про концентрацію сипонімоду та метаболітів (M16 та M17) у плазмі були перераховані за частинами, лікуванням, суб'єктом та часом відвідування/відбору зразків. Описові зведені статистичні дані щодо концентрації сипонімоду та метаболітів (M16 і M17) у плазмі крові були надані за часом лікування та візиту/відбору проб. Зведена статистика включала середнє (арифметичне та геометричне), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV; арифметичної та геометричної), медіани, мінімуму та максимуму. Концентрації нижче межі кількісного визначення (BLQ) розглядалися як нуль у зведеній статистиці. Середнє геометричне не повідомлялося, якщо набір даних включав нульові значення. Були представлені графіки залежності індивідуальної концентрації в плазмі від фактичного часу для сипонімоду та метаболітів. Для простоти представлення номінальний час відбору використовувався для представлення графіка залежності середньої (арифметичної та геометричної) концентрації від часу за обробкою. Графіки були представлені як у лінійному, так і в напівлогарифмічному масштабі. Усі значення BLQ і відсутні значення були вказані в списках даних. Фармакокінетичні параметри сипонімоду та метаболітів (M16 і M17) були перераховані за частинами, лікуванням та суб'єктом. Підсумкова статистика фармакокінетичних параметрів сипонімоду та метаболітів включала середнє</p>

(арифметичне та геометричне), SD, CV (арифметичне та геометричне), медіану, мінімум та максимум. Виняток становив T<sub>max</sub>, де були представлені медіана, мінімум і максимум. Для частини 1 порівнювали фармакокінетичні параметри сипонімоду AUC<sub>clast</sub>, AUC<sub>inf</sub> і C<sub>max</sub> між 2 композиціями, сипонімом для перорального застосування в таблетках FMI (тест) і внутрішньовенно. формулювання (посилання). Для кожного з цих фармакокінетичних параметрів логарифмічно перетворені дані аналізували за допомогою лінійної моделі, включаючи лікування, період, послідовність і суб'єкта в послідовності як фіксовані фактори. Для цього аналізу використовувалися лише суб'єкти з оцінюваними даними в обидва періоди лікування. Для кожного порівняння були надані точкова оцінка та 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення геометричних середніх лікування за вихідною шкалою. Зауважте, що співвідношення AUC<sub>inf</sub> перорально/в.в. дав оцінку абсолютної біодоступності (F). Суб'єкти з відсутніми фармакокінетичними параметрами (наприклад, C<sub>max</sub>, AUC<sub>clast</sub>, AUC<sub>inf</sub>) протягом деяких, але не всіх періодів лікування були включені в аналіз змішаної моделі, припускаючи, що відсутні випадково. Аналіз проводили за допомогою процедури PROC MIXED у програмному забезпеченні SAS®. Для Частини 2 не проводився статистичний аналіз висновків. Фармакокінетичні результати були узагальнені описово.

Безпека: Зведені таблиці для ПЕ включали лише ФД, що виникають під час лікування (TEAE). Були перераховані всі TEAE, що призводять до припинення прийому досліджуваного препарату, ПЕ, що потребують коригування дози або переривання, ПЕ, що призводять до смерті, і SAE. Усі ФД, зареєстровані під час дослідження, були представлені в списках. Результати лабораторних тестів і вимірювання життєво важливих показників, а також ЕКГ були узагальнені шляхом представлення описової статистики необроблених даних (базового та післябазового рівня) та змін у порівнянні з базовим рівнем за частинами, лікуванням і відвідуванням/часом. Було перераховано супутні ліки та важливі

немедикаментозні методи лікування до та після початку прийому досліджуваного препарату. Фармакодинаміка: Абсолютну кількість лімфоцитів аналізували та підсумовували за лікуванням. Підсумкова статистика для ALC включала середнє (арифметичне та геометричне), SD, CV (арифметичне та геометричне), медіану, мінімум та максимум. Зведені статистичні дані щодо зміни ALC від базового рівня (перед дозуванням) і відсоткової зміни ALC від базового рівня (перед дозуванням) включали середнє (арифметичне), SD, CV (арифметичне), медіану, мінімум і максимум. Абсолютну кількість лімфоцитів аналізували графічно, представляючи індивідуальну та середню (арифметичну та геометричну) ALC, а також зміну середнього арифметичного значення від базової лінії та відсоткову зміну від базової лінії ALC для всіх суб'єктів за лікуванням і часовими точками. Індивідуальний ALC проти фактичного часу було представлено графічно. Фармакодинамічні параметри ALC (AUEC, E<sub>max</sub> і TE<sub>max</sub>) розраховували та підсумовували за лікуванням. Описові статистичні дані для середніх, мінімальних і максимальних значень ЧСС (5-хвилинний і погодинний) і зміни ЧСС від базового рівня були представлені по частинах для в/в застосування. Усереднені індивідуальні та середні, мінімальні та максимальні дані ЧСС були представлені графічно. Діаграма середнього ЧСС включала 95% ДІ для середнього значення. Усі середньогодинні дані ЧСС були перераховані за послідовністю лікування та суб'єктом для Частини 1 та за суб'єктом для Частини 2. Середні дані ЧСС за 1 хвилину були зібрані та зафіксовані в клінічній базі даних для можливого ретроспективного аналізу, якщо це буде визнано за необхідне. Було надано таблицю виникнення різних типів атріовентрикулярних (AV) блокад і синусових пауз для всіх пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування. Було надано графік добової картини виникнення різних типів AV-блокади та синусових пауз для всіх пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування. Усі дані AV-блокади та синусової паузи були перераховані за послідовністю лікування та предмет для частини 1 і за предметом для частини 2.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та базові характеристики: загалом 16 суб'єктів було включено до Частини 1 із загальним середнім віком 32,9 року (від 22 до 45 років), середньою вагою 80,08 кг (від 54,5 до 92,1 кг) та середнім ІМТ 26,25 кг/м<sup>2</sup> (діапазон від 21,9 до 29,7 кг/м<sup>2</sup>). Зараховано більше чоловіків (93,8%), ніж жінок (6,3%). Більшість суб'єктів були кавказькими (62,5%) і етнічної приналежності, відмінної від латиноамериканців або змішаної етнічної приналежності (56,3%). Демографічні характеристики були загалом подібними для обох видів лікування послідовності. Загалом у Частину 2 було включено 17 осіб із середнім віком 31,2 роки (діапазон від 21 до 44 років), середньою вагою 73,08 кг (діапазон від 56,0 до 90,6 кг) та середнім ІМТ 25,63 кг/м<sup>2</sup> (діапазон від 21,8 до 29,7 кг/м<sup>2</sup>). Зараховано більше чоловіків (70,6%), ніж жінок (29,4%). Більшість суб'єктів були кавказькими (70,6%) і етнічної приналежності, відмінної від латиноамериканців або змішаної етнічної приналежності (47,1%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: загальна експозиція (AUC<sub>last</sub> і AUC<sub>inf</sub>) перорального сипонімоду становила приблизно 84% значень, що спостерігалися після внутрішньовенного введення. дозування в тому самому рівні дози, демонструючи абсолютну біодоступність 84%. Спосіб введення не змінював кінцевий період напіввиведення (27-28 годин) після одноразової дози 0,25 мг перорально або внутрішньовенно. шлях введення. Після перорального прийому концентрації сипонімоду показали широке плече, яке досягло максимуму через 8 годин після прийому дози. Після в/в дозування C<sub>max</sub> досягалася в кінці 3-годинної інфузії. Пероральна C<sub>max</sub> становила приблизно 52% від внутрішньовенно C<sub>max</sub>. Загалом, ці результати вказують на те, що пероральне дозування сипонімоду показало хорошу експозицію сипонімоду порівняно з внутрішньовенним введенням. дозування. Метаболіт M16 був BLQ у всі моменти часу для обох шляхів введення. Середній ротовий та і.v. M17 T<sub>max</sub> спостерігали через 96 годин після введення дози. Середнє геометричне молекулярне співвідношення M17 до</p>

вихідного препарату також було порівняним між двома способами введення, коливаючись від 0,81 до 0,97 на основі AUC<sub>inf</sub>, що свідчить про те, що сипоніод екстенсивно метаболізується до M17. Метаболіт M17 становить приблизно від 81% до 97% батьківського впливу (на основі AUC<sub>inf</sub>) і було визначено в поточному дослідженні як найбільш помітний системний метаболіт у людини. Слід зазначити, що екстраполяція AUC<sub>inf</sub> була високою (> 20%) у більшості пацієнтів через тривалий період T<sub>1/2</sub> метаболіту M17. Однак було відзначено, що коефіцієнт кореляції для нахилу кінцевої фази є сильним. Після внутрішньовенного введення 1 мг інфузії сипоніоду протягом 24 годин (4 послідовні 6-годинні внутрішньовенні інфузії по 0,25 мг сипоніоду), середня концентрація сипоніоду в плазмі досягла піку в кінці інфузії (середній T<sub>max</sub> 23,9 години), а потім зменшувалася з геометричною середньою кінцевий період напіввиведення становить 33,1 години. Загальний системний кліренс і V<sub>z</sub> були порівняними зі значеннями, які спостерігалися після одноразового введення 0,25 мг внутрішньовенно. доза. Фармакокінетика M16 і M17 також була порівнянна після дози 1 мг із тими, які спостерігалися після одноразового введення 0,25 мг i.v. доза (M16 був BLQ у всі моменти часу). Слід зазначити, що екстраполяція AUC<sub>inf</sub> була високою (> 20%) у більшості пацієнтів через тривалий період T<sub>1/2</sub> метаболіту M17. Однак було відзначено, що коефіцієнт кореляції для нахилу кінцевої фази є сильним.

Фармакодинамічні результати: після одноразового в/в. або пероральної дози 0,25 мг сипоніоду, спостережуваний найнижчий рівень ALC (E<sub>max</sub>) був порівняним між 2 способами введення. Медіана T<sub>E<sub>max</sub></sub> становила 6,17 години для обох 0,25 мг i.v. та пероральний сипоніод (лікування А та В відповідно). Сипоніод продемонстрував довший T<sub>E<sub>max</sub></sub> (приблизно 24 години) для лікування С (доза 1 мг внутрішньовенно) порівняно з T<sub>E<sub>max</sub></sub> для лікування А та В (приблизно 6 годин) завдяки безперервній інфузії протягом 24 годин. Сипоніод продемонстрував залежний від дози ефект із більшим зниженням зміни ALC порівняно з вихідним рівнем та а більш тривалий час

	<p>повернення до базової лінії, коли в.в. дозу збільшили з 0,25 мг до 1 мг. Абсолютна кількість лімфоцитів повернулася до вихідного рівня приблизно через 48 годин після одноразової дози 0,25 мг (в/в або перорально) сипонімоду, тоді як ALC повернувся до вихідного рівня через 144 години після 1 мг внутрішньовенно настій.</p> <p>Найнижча зміна середньої ALC від базової лінії відбулася через 6 годин після введення дози для лікування А та С та в кінці інфузії (24 години) для лікування С. Середня зміна ALC від вихідного рівня становила -0,333 10E9/л (-17,6%) для лікування А, -0,440 10E9/л (-23,6%) для лікування В і -0,763 10E9/л (-41,7%) для лікування С. Аналіз частоти серцевих скорочень базувався на усереднених індивідуальних і середніх, мінімальних і максимальних 1-хвилинних, 5-хвилинних і погодинних середніх даних ЧСС з 25-годинних записів ЕКГ за Холтером у пацієнтів, які отримували внутрішньовенне введення. Клінічно значущого або симптоматичного впливу на середньогодинну середню ЧСС не спостерігалось, і середньогодинна середня ЧСС залишалася вище 50 уд/хв протягом усього 25-годинного періоду запису ЕКГ за Холтером (від 1 години до та до 24 годин після початку інфузії) після в.в. введення 0,25 мг сипонімоду протягом 3 годин (лікування В) та 1,0 мг інфузії протягом 24 годин (лікування С). Події брадіаритмії, такі як атріовентрикулярні блокади та синусові паузи, виявлені в Інтернеті серцевий моніторинг/25-годинний холтеровський запис ЕКГ були безсимптомними, а їх частота, тривалість і добовий характер відповідали спостереженням у попередніх клінічних дослідженнях і не дали нових сигналів безпеки.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати щодо безпеки: Загалом одноразова пероральна доза 0,25 мг і одноразова в/в доза 0,25 мг протягом 3 годин і 1 мг протягом 24 годин (4 послідовні 6-годинні внутрішньовенні інфузії по 0,25 мг) сипонімоду були безпечними та добре переносилися здоровими суб'єктами в цьому дослідженні. Під час дослідження не було повідомлено про смертельні випадки чи ПЯ. Двоє суб'єктів у Частині 1 припинили участь через ТЕАЕ (біль у спині та безсимптомна нестійка шлуночкова</p>

	<p>тахікардія). Загалом 7 суб'єктів (43,8%) у Частині 1 зазнали принаймні 1 ТЕАЕ під час дослідження, а 4 суб'єкти (25,0%) повідомили про ТЕАЕ (головний біль, втома та ненормальне самопочуття), які, ймовірно, були пов'язані з досліджуваним лікуванням. Усі ТЕАЕ у частині 1 були легкого ступеня тяжкості та вирішено до кінця дослідження. Шість суб'єктів (35,3%) у Частині 2 зазнали принаймні 1 ТЕАЕ під час дослідження, а 2 суб'єкти (11,8%) повідомили про ТЕАЕ (розмитість зору, відчуття жару, запаморочення та головний біль), які, ймовірно, були пов'язані з прийомом дослідного препарату. Усі ТЕАЕ Частина 2 були легкого ступеня тяжкості та зникли до кінця дослідження. Жодних клінічно значущих змін у результатах клінічної лабораторії та параметрах життєво важливих ознак під час дослідження не було відмічено, і дослідник не повідомляв жодного індивідуального значення як ТЕАЕ.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Абсолютна біодоступність сипонімоду при одноразовій дозі 0,25 мг при пероральному введенні становила 84 % порівняно з однократним введенням 0,25 мг сипонімоду внутрішньовенно. дозу протягом 3 годин у здорових добровольців.</li> <li>• Середня пікова експозиція перорального сипонімоду була приблизно на 48% нижчою, ніж внутрішньовенна. сипонімод (обидва по 0,25 мг).</li> <li>• Середній T<sub>max</sub> сипонімоду при пероральному прийомі спостерігався через 8 годин після прийому дози, тоді як середній i.v. Сипонімод T<sub>max</sub> спостерігався в кінці 3-годинної інфузії.</li> <li>• Після одноразового в/в. або пероральна доза сипонімоду 0,25 мг або як 4 послідовні 0,25 мг в/в. інфузій протягом 24 годин (1 мг), концентрації M16 не виявлено.</li> <li>• Після одноразового в/в або пероральної дози сипонімоду 0,25 мг або як 4 послідовні 0,25 мг в/в інфузії протягом 24 годин (1 мг), концентрації LYS815 (M17) показали середнє T<sub>max</sub> 96 годин. Середнє геометричне молекулярне відношення метаболіту до вихідного для M17 коливалося від</li> </ul>

0,687 до 0,974 для AUC<sub>inf</sub>. Було відмічено, що екстраполяція AUC<sub>inf</sub> була високою з сильним коефіцієнтом кореляції в термінальній фазі і повинна мати обмежену інтерпретацію.

#### Фармакодинаміка

- Середнє значення ALC і зміна середнього ALC від вихідного рівня були порівнянними після одноразового прийому 0,25 мг перорально та внутрішньовенно. доза сипонімоду.
- Середнє значення ALC повернулося до вихідного рівня приблизно через 48 годин після прийому дози 0,25 мг сипонімоду.
- Коли доза збільшилася з 0,25 мг до 1 мг внутрішньовенно, максимальне середнє зниження ALC від вихідного рівня збільшилося з 0,440 10E9/л до 0,763 10E9/л, а середній час повернення до вихідного рівня збільшився з 48 годин до 144 годин після прийому дози.
- Лікування С AUEC було вищим (677 год\*10E9/л) порівняно з AUEC лікування А (612 год\*10E9/л) і лікування В (618 год\*10E9/л).
- E<sub>max</sub> для лікування С було нижчим (1,03 10E9/л) порівняно з E<sub>max</sub> для лікування А (1,39 10E9/л) і лікування В (1,38 10E9/л).
- Медіана T<sub>E<sub>max</sub></sub> лікування С була довшою (приблизно 24 години) порівняно з медіаною T<sub>E<sub>max</sub></sub> лікування А і В (приблизно 6 години).
- Аналіз частоти серцевих скорочень ґрунтувався на усереднених індивідуальних і середніх, мінімальних і максимальних 1-хвилинних, 5-хвилинних і погодинних середніх даних ЧСС з 25-годинних записів ЕКГ за Холтером у пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування. Жодного клінічно значущого або симптоматичного впливу на середньогодинну середньогодинну ЧСС не спостерігалось, а середньогодинна середньогодинна ЧСС залишалася вище 50 уд. внутрішньовенно введення 0,25 мг сипонімоду протягом 3 годин (лікування В) та 1,0 мг інфузії протягом 24 годин (лікування С).

• Події брадіаритмії, такі як атріовентрикулярні блокади та синусові паузи, виявлені під час онлайн-моніторингу серця/25-годинного періоду запису ЕКГ за Холтером, були безсимптомними, а їх частота, тривалість і добова картина відповідали спостереженням у попередніх клінічних дослідженнях і не дали жодних нових показників безпеки сигнали.

Безпека

• Разова пероральна доза сипонімоду 0,25 мг та одноразова в/в інфузія сипонімоду у дозі 0,25 мг протягом 3 годин був безпечним і добре переносився здоровими суб'єктами в цьому дослідженні.

• внутрішньовенне введення інфузії сипонімоду 1 мг протягом 24 годин (4 послідовні 6-годинні внутрішньовенні інфузії 0,25 мг сипонімоду) була безпечною та добре переносилася здоровими суб'єктами в цьому дослідженні.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(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**  
**№ 7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Кайендра,</i> таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2201  Фаза II, подвійне сліпе, рандомізоване, багаточентрове, адаптивне, плацебо-контрольоване, паралельне групове дослідження, що оцінює безпеку, переносимість та ефективність щодо параметрів ураження МРТ та визначення кривої реакції на дозу ВАF312, що вводиться перорально один раз на добу пацієнтам з рецидивуючим-ремітуючим розсіяним склерозом.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	30 Березня 2009 – 4 Травня 2011
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Фінляндія, Німеччина, Угорщина, Італія, Норвегія, Польща, Російська Федерація, Іспанія, Швейцарія, Туреччина, США
9. Кількість досліджуваних	297
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Взаємозв'язок дози-відповіді між п'ятьма дозами ВАF312 і плацебо протягом 3 місяців лікування у пацієнтів з рецидивуючим-ремітуючим розсіяним склерозом (RRMS), виміряний за кількістю комбінованих унікальних активних [МРТ] уражень (CUAL). [Термін: 3 місяці]</p> <p>Вторинні цілі  Безпека та переносимість (включаючи вплив на кров'яний тиск) ВАF312 протягом 6 місяців і 3</p>

	<p>місяців лікування у пацієнтів з РС. [ Термін: 6 місяців, 3 місяці ]</p> <p>Щоб вивчити вплив BAF312 на кількість рецидивів і отримані від нього показники (наприклад, річна частота рецидивів (ARR), частка пацієнтів без рецидивів) [Часовий період: 6 місяців, 3 місяці]</p> <p>Вивчити кореляцію перебігу кількості лімфоцитів з параклінічним (МРТ-активність) та клінічним перебігом. [ Термін: 6 місяців, 3 місяці ]</p> <p>Визначити вплив BAF312 через 6 і 3 місяці лікування на додаткові параметри МРТ. [ Термін: 6 місяців, 3 місяці ]</p> <p>Для визначення рівноважної концентрації BAF312 у плазмі крові у пацієнтів з RRMS [Часовий проміжок: місяць 1, місяць 3, місяць 6]</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Розподіл: рандомізований</p> <p>Модель втручання: паралельне призначення</p> <p>Маскування: чотириразове (учасник, постачальник послуг, дослідник, оцінювач результатів)</p> <p>Основне призначення: Лікування</p>
12. Основні критерії включення	<p>Діагностика розсіяного склерозу (РС) згідно з переглянутими критеріями Макдональда.</p> <p>Рецидивуючий перебіг захворювання з принаймні 1 документально підтвердженим рецидивом протягом попереднього року, або 2 задокументованими рецидивами протягом попередніх 2 років, або позитивним МРТ-скануванням з гадолінієм (Gd) під час скринінгу (у випадку, якщо перше МРТ-сканування отримано в скринінг негативний, повторне сканування можна зробити через 1 місяць.)</p> <p>Розширена шкала статусу інвалідності (EDSS) оцінка 0-5,0 включно при рандомізації.</p> <p>Неврологічно стабільний, без ознак рецидиву або лікування кортикостероїдами протягом 30 днів до рандомізації.</p> <p>Пацієнти, які з будь-якої причини відмовляються від початку або продовження лікування наявними препаратами, що модифікують захворювання, для лікування РС, після того, як дослідник поінформував їх про відповідні переваги та можливі побічні явища.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	BAF312 (сипонімод)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Місячна кількість комбінованих унікальних активних МРТ-уражень (CUAL) протягом 3 місяців лікування: Комбіновані унікальні активні ураження визначалися як нові ураження, посилені гадолінієм [Gd] на T1-зважених МРТ-сканах, або нові або збільшені ураження на T2-зважених МРТ-сканах, без подвійного підрахунку уражень.</li> </ul> <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кількість щомісячних нових уражень T1, посилених Gd</li> <li>• кількість усіх місячних уражень T1, посилених Gd</li> <li>• кількість щомісячних нових або збільшених уражень T2</li> <li>• частка пацієнтів без нової активності МРТ захворювання • кількість місячних CUAL</li> <li>• кількість щомісячних нових уражень T1, посилених Gd, у пацієнтів із високою початковою активністю захворювання Змінні рецидиву</li> <li>• Річна частота рецидивів (ARR)</li> <li>• Частка пацієнтів без рецидивів</li> </ul> <p>Розширена шкала інвалідності (EDSS) - неврологічне обстеження EDSS (включаючи оцінку функціональної системи та оцінку EDSS) підсумовували за часовими точками та змінами порівняно з базовими категоріями для кожної групи лікування.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека і переносимість Оцінка безпеки полягала в зборі всіх побічних ефектів, СНЯ, їх тяжкості та зв'язку з досліджуваним препаратом і вагітністю. Вони включали регулярний моніторинг</p>

	<p>лабораторних показників та оцінку життєво важливих функцій, ЕКГ, фізичного стану та маси тіла. Додаткові оцінки безпеки, як зазначено в протоколі, включали дерматологічні огляди, офтальмологічні огляди, рентген грудної клітки/КТВ та дослідження функції легень. Рецидиви РС були зареєстровані в ХНН рецидиву РС. Якщо, на думку дослідника, рецидив РС був надзвичайно важким або несподіваним і вимагав спеціального повідомлення, тоді заповнювалась форма SAE та подавалася додатково. Спеціальні вказівки з безпеки були надані для підвищеного артеріального тиску (амбулаторне моніторування артеріального тиску), 24-годинної ЕКГ (моніторинг за Холтером), підвищення показників функції печінки, помітної лімфопенії, симптомів неврологічного погіршення, що не відповідає перебігу MS, інфекцій, моніторингу легеневої функції та офтальмології моніторинг. Інше (біоаналітика) Зразки крові для фармакокінетичного (ФК) аналізу були відібрані у всіх пацієнтів на 1-му місяці, 3-му місяці та в кінці лікування.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність Розширення методології MCP-Mod, яке було придатне для даних підрахунку, було використано для досягнення основної мети. Нульову гіпотезу рівного співвідношення доза-відповідь для відсоткового зниження місячної кількості CUAL порівняно з плацебо перевіряли на односторонньому рівні значущості 2,5% проти альтернативної гіпотези монотонного збільшення дози-відповіді. Для опису потенційної кривої доза-відповідь було використано п'ять моделей-кандидатів (лінійна, еmax, експоненціальна та дві hill-emax). Для кожної моделі-кандидата t-статистика, заснована на лінійній комбінації середніх відповідей на окремі дози та з використанням оптимального коефіцієнта контрасту, що відповідає моделі-кандидату, було отримано для перевірки нульової гіпотези про відсутність реакції-дози порівняно з альтернативною реакції-дози у формі моделі-кандидата. Критичне значення <math>q</math> для тестування контрасту кожної окремої моделі-кандидата було оцінено за нульовою гіпотезою та за обмеження, що частота помилок сімейного рівня контролювалася на бажаному</p>

	<p>односторонньому рівні 2,5%. Якщо максимальна t-статистика перевищувала критичне значення <math>q</math>, загальну нульову гіпотезу плоскої кривої доза-відповідь відхиляли. Якщо на попередньому етапі методології було оцінено наявність залежності доза-відповідь, наступні кроки полягали у виборі найкращої сімейства моделей доза-відповідь серед тих, що відповідають значущим статистичним результатам тесту (на основі AIC) та її підгонці до дані. Використовуючи цю модель, цікаві дози були оцінені з 95% довірчим інтервалом. Як аналіз чутливості до первинного аналізу ефективності, байєсівська поздовжня модель Emax із випадковими ефектами та структурою помилок рівня спостережень Пуассона була підігнана до даних. Окремі моделі дози-відповіді Emax були прийняті для кожного місяця з кореляцією, врахованою випадковим ефектом на рівні пацієнта. Криву «доза-відповідь» на 3-й місяць оцінювали за цією моделлю, а також дози, що представляють інтерес, з 95% довірчим інтервалом. Усі статистичні тести для вторинних змінних ефективності проводили на двосторонньому 5% рівні значущості без поправки на множинність. Вторинні кінцеві точки були проаналізовані за допомогою регресійної моделі узагальненого оцінюючого рівняння (GEE) з негативним біномом (NB), логістичної регресії та регресії NB. Проміжний аналіз проводився, коли 181 пацієнт з періоду 1 завершив 3-місячний візит (якщо вони не вийшли з дослідження передчасно). Це було виконано за допомогою незалежного відкритого статистика та програміста та перевірено зовнішнім DMC щоб перевірити, чи слід скоригувати розмір вибірки, і вибрати дві дози VAF312 для дослідження в періоді 2. Розмір вибірки було визнано відповідним, і для періоду 2 було обрано дози VAF312 1,25 мг і 0,25 мг. Безпека Зведена статистика була використана для змінних безпеки; резюме були представлені групами лікування з використанням набору безпеки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дорослі віком від 18 до 55 років</p>

## 20. Результати ефективності

### Первинні результати доза-відповідь

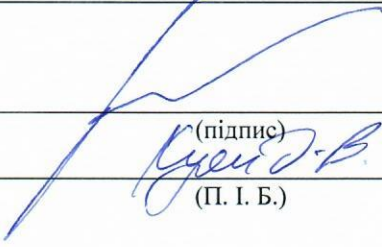
- Первинна кінцева точка ефективності була досягнута, як продемонстровано статистично значущим співвідношенням «доза-відповідь» між п'ятьма дозами сипонімоду (10 мг, 2 мг, 1,25 мг, 0,5 мг і 0,25 мг) і плацебо протягом 3 місяців лікування пацієнтів із RRMS, виміряним за кількістю уражень CUAL ( $p=0,0001$  для моделі Emax).
- Розрахована крива доза-відповідь із використанням моделі, зазначеної в первинному аналізі протоколу, оцінила дозу, яка забезпечує 50% зниження порівняно з плацебо, як 0,38 мг із 95% довірчим інтервалом від 0,02 до нескінченності.
- На основі кривої «доза-відповідь» на 3 місяці з байєсівської поздовжньої моделі доза, яка забезпечує 50% зниження порівняно з плацебо, оцінювалася як 0,51 мг із 95% довірчим інтервалом від 0,19 до 1,34. лікування сипонімомодом знизило до 80% CUAL порівняно з плацебо, при цьому дози 10 та 2 мг утворювали верхнє плато кривої доза-відповідь.
- Середня кількість CUAL на 6 місяць у повному аналізі становила 0,4, 0,4, 0,9 і 2,0 для груп сипонімоду 10 мг, 2 мг і 0,5 мг і для групи плацебо відповідно. Відповідні результати в наборі за протоколом становили 0,4, 0,5, 1,8 і 1,9 для сипонімоду 10 мг, 2 мг, 0,5 мг і плацебо на 6 місяць.

### Вторинні

- ARR становив 0,30, 0,20 і 0,61 для груп лікування 10 мг, 2 мг і 0,5 мг відповідно (лише дози з даними за 6 місяців) проти 0,58 для плацебо. Аналіз ARR до 6 місяця показав перевагу групи сипонімоду 2 мг порівняно з плацебо. • Частка пацієнтів без рецидивів до 6 місяця була більшою в групі сипонімоду 2 мг порівняно з плацебо.
- Кількість нових/щойно збільшених уражень T2 на 3-му місяці порівняно з вихідним рівнем була нижчою для груп лікування сипонімомодом 10 мг, 2 мг та 1,25 мг порівняно з плацебо. Результати видно на 6-й місяць показав різницю для групи сипонімоду 10 мг і 2 мг порівняно з плацебо.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Середня кількість нових уражень T1, посилених Gd, на 6-му місяці була нижчою в групах сипонімоду, ніж у групі плацебо. Групи сипонімоду 10 мг і 1,25 мг на 3 місяці та сипонімод Групи 10 мг і 0,5 мг на 6 місяці продемонстрували перевагу над плацебо.</li> <li>• Вплив на всі ураження T1, зважені за Gd, відповідав результатам, отриманим для нових уражень T1, посилених Gd. Групи сипонімоду 10 мг, 2 мг і 0,5 мг після 6 місяців, а також 1,25 мг через 3 місяці продемонстрували перевагу над плацебо. Перевага також була продемонстрована для груп сипонімоду 10 мг, 2 мг і 0,5 мг порівняно з плацебо на 3 місяці.</li> <li>• Частка пацієнтів без будь-якої нової активності МРТ захворювання (CUAL) до 3 і 6 місяців (чутливість із вагою) досягла статистичної значущості в сипонімоді 2 мг (<math>p=0,020</math>) і 1,25 мг (<math>p=0,001</math>) через 3 місяці та в групі сипонімоду 2 мг (<math>p=0,022</math>) через 6 місяців порівняно з плацебо.</li> </ul>
21. Результати безпеки	Побічні явища (ПЯ) збирали від першого візиту пацієнта (FPFV) до останнього останнього візиту пацієнта (LPLV). Усі побічні ефекти, зазначені в цьому записі, стосуються дати першого першого лікування пацієнта до останнього останнього візиту пацієнта) приблизно до 2,5 років.
22. Висновок (заключення)	Середній вік досліджуваної популяції становив 36 років, середня тривалість захворювання становила від 4,7 до 7,6 років, а середній початковий бал EDSS становив приблизно 2,3.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
 (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**  
**№ 8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кайендра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2201E1  Розширене дослідження без дозування для дослідження СВАF312A2201 для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності ВАF312, що вводиться перорально один раз на добу у пацієнтів із рецидивуючим-ремітуючим розсіяним склерозом</p>
6. Фаза клінічного випробування	<p>Фаза 2</p>
7. Період проведення клінічного випробування	<p>30 Серпня 2010 – 10 Жовтня 2016</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>Канада, Фінляндія, Німеччина, Угорщина, Італія, Норвегія, Польща, Російська Федерація, Іспанія, Швейцарія, Туреччина, США</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>185</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Довгострокова безпека та переносимість (наголос на серцево-судинні події, вірусні інфекції, макулярний набряк та дерматологічні зміни) [Термін: до 15 місяців]</p> <p>Вторинні цілі  Довгострокова ефективність за клінічними ознаками (частота рецидивів, прогресування інвалідності) [Термін: до 15 місяців]</p>

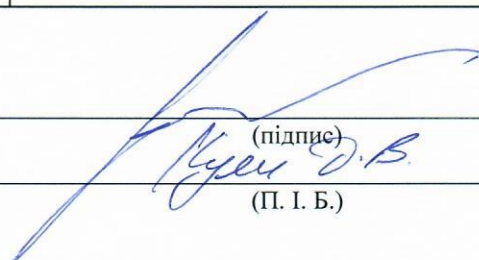
	Довгострокова ефективність на параклінічній основі (нейрорадіологічні заходи нейродегенерації) [Термін: до 15 місяців]
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: паралельне призначення Опис моделі втручання: Це розширене дослідження спочатку було організоване як 2-річне розширене дослідження, що не дозволено, щоб підтримувати засліплення поточного основного дослідження. Пізніше дослідження було змінено, щоб включати наступну відкриту фазу лікування після того, як Основне дослідження було розкрито. Під час фази розширеного дослідження без дози пацієнти отримували ту саму дозу з основного дослідження. Пацієнти, які отримували плацебо в Період 1 під час основного дослідження, були рівною мірою рандомізовані до 1 з 3 активних доз сипонімоду, які використовували протягом Періоду 1 (0,5, 2,0 або 10 мг), а пацієнти, які отримували плацебо в Період 2, були однаково рандомізовані до 1 з 2 активні дози сипонімоду, використані протягом 2 періоду (0,25 мг або 1,25 мг). Маскування: чотириразове (учасник, постачальник послуг, дослідник, оцінювач результатів) Опис маскування: Маскування продовжувалося лише протягом подвійного сліпого періоду розширення. Основне призначення: Лікування
12. Основні критерії включення	Пацієнти завершили основне дослідження VAF312A2201 Письмова інформована згода надається перед будь-якою оцінкою розширеного дослідження Пацієнтки з ризиком завагітніти повинні мати негативний тест на вагітність і використовувати одночасно дві форми ефективної контрацепції
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	VAF312 (сипонімод) 2мг VAF312 (сипонімод) 10 мг VAF312 (сипонімод) 5 мг VAF312 (сипонімод) 1,25 мг VAF312 (сипонімод) 25 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	VAF312 (сипонімод) 2мг VAF312 (сипонімод) 10 мг VAF312 (сипонімод) 5 мг VAF312 (сипонімод) 1,25 мг

	BAF312 (сипоніод) 25 мг
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кількість рецидивів за один рік - річні показники рецидивів для загального розширеного дослідження (ARR) (набір розширень)</p> <p>Відсоток учасників, які не проходили магнітно-резонансну томографію (МРТ), виявили активність захворювання під час будь-якого сканування під час розширеного дослідження (розширений набір)</p> <p>Відсоток учасників без підтвердженого прогресування інвалідності в розширеному дослідженні (набір розширень)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Поріг частоти для повідомлення про несерйозні побічні ефекти
18. Статистичні методи	Не проводився статистичний аналіз
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дорослі віком від 18 до 56 років
20. Результати ефективності	<p>ARR на рівні групи (необроблений) розраховується як загальна кількість рецидивів для всіх пацієнтів у групі лікування, поділена на загальну кількість днів дослідження для всіх пацієнтів у групі та помножена на 365,25, щоб отримати річний показник. Оцінки моделі базуються на негативній біноміальній регресійній моделі, скоригованій для групи лікування, віку, вихідного рівня EDSS, базової кількості Gd-посилених уражень T1 та кількості рецидивів за попередні 2 роки як коваріатів, з логарифмом (час дослідження в роках) як змінна offset, використовуючи посилання журналу.</p> <p>Відсутність активності МРТ захворювання визначається як відсутність уражень T1, посилених гадолінієм, під час будь-якого сканування; без нових або збільшених уражень T2 при будь-якому скануванні: без уражень T1, посилених гадолінієм, і нових або збільшених уражень T2 при будь-якому скануванні, N = кількість пацієнтів, яким було</p>

	<p>принаймні одне МРТ-сканування протягом зазначеного періоду часу. Нові ураження під час конкретного візиту оцінюються відносно сканування під час попереднього запланованого візиту. Врахування відсутніх сканувань не виконується. Як наслідок, відсутність сканування може призвести до переоцінки частки пацієнтів, які не мають специфічної активності МРТ.</p> <p>Шестимісячне прогресування непрацездатності визначалося відносно базової оцінки EDSS за продовженням: збільшення на 1,5 бала у пацієнтів із базовою оцінкою EDSS 0, збільшення на 1,0 у пацієнтів із базовою оцінкою EDSS від 0,5 до 5,0 включно та збільшення на 0,5 у пацієнтів із базовою оцінкою EDSS <math>\geq 5,5</math>. Критерії прогресування непрацездатності протягом 6 місяців включали виявлення початку прогресування та підтвердження прогресування протягом щонайменше 6 місяців.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічні явища (ПД) збирали від першого візиту пацієнта (FPFV) до останнього останнього візиту пацієнта (LPLV). Усі побічні ефекти, зазначені в цьому записі, стосуються дати першого першого лікування пацієнта до останнього останнього візиту пацієнта.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Допоміжні довгострокові дані щодо ефективності (оцінені як вторинні кінцеві точки) були надані для 184 пацієнтів, які брали участь у продовженні дослідження A2201 (тобто A2201E1), додаючи приблизно 60 місяців лікування. Пацієнти провели в середньому 24 місяці у сліпій фазі дозування, а потім у відкритій фазі (тривалістю приблизно 3 роки). У фазі сліпого визначення дози пацієнти отримували дозу, яка їм була призначена в основній частині A2201, тоді як пацієнти, які отримували плацебо, були рандомізовані на одну з п'яти доз у сліпий спосіб. Усі пацієнти були переведені на відкриту терапію сипонімомом 2 мг після блокування бази даних основного дослідження. Як і очікувалося для популяції RRMS, EDSS залишався відносно стабільним, починаючи з основної частини, протягом усієї розширення. Більшість пацієнтів залишалися вільними від явищ 6m-CDP протягом усього дослідження. Щодо параметрів</p>

	<p>ARR, пов'язаних із рецидивом, і частки пацієнтів без підтверджених рецидивів, група доз 1,25 мг і 2 мг продовжувала працювати краще, ніж групи найвищої та найнижчої доз під час сліпої дози, тоді як конвергенція могла спостерігатися під час відкритого дослідження частина, коли всі суб'єкти продовжували отримувати 2 мг сипонімоду. Кількість Gd-посилених та нових або збільшених T2 уражень залишалася низькою протягом усього розширеного дослідження без чіткого співвідношення дози.</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
(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**  
**№ 9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кайендра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг
2. Заявник	Новартіс Оверсіз Інвестментс АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина <i>Випуск серії:</i> Новартіс Фармасьютика, С.А. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія <i>Виробництво, контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i> Новартіс Фарма Штейн АГ Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія <i>Контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування:</i>

	<p>Зігфрід Барбера, С.Л.  Ронда Санта Марія, 158, Барбера дель Валлес,  Барселона, 08210, Іспанія</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/>  якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>СВАF312A2304  Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження із змінною тривалістю лікування з оцінкою ефективності та безпеки сипонімоду (BAF312) у пацієнтів із вторинним прогресуючим розсіяним склерозом з подальшим розширеним лікуванням за допомогою відкритої мітки BAF312.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	20 Грудня 2012 – в процесі
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Болгарія, Канада, Китай, Чехія, Естонія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Японія, Латвія, Литва, Нідерланди, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Словаччина, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	1653
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета  Затримка у часі підтвердженого прогресування інвалідності, виміряна EDSS. [Термін: максимум 60 місяців]  Підтверджена інвалідність визначається як збільшення балів на 1 бал у пацієнтів із вихідним</p>

показником від 3,0 до 5,0 і збільшенням на 0,5 бала з базовим показником від 5,5 до 6,5.

#### Вторинні цілі

Ефективність ВАФ312 щодо плацебо при підтвердженому погіршенні тесту ходьби на 25 футів [Часовий проміжок: вихідний рівень, кожні 3 місяці до максимуму 60 місяців]

Затримка в часі до 3 місяців підтвердила погіршення щонайменше на 20% від вихідного рівня під час тесту ходьби на 25 футів.

Ефективність ВАФ312 у порівнянні з плацебо у зменшенні збільшення об'єму ураження T2 [Часові рамки: вихідний рівень, щороку до максимуму 5 років]

Зменшення збільшення об'єму ураження T1.

Затримка в часі до підтвердженого прогресування інвалідності, виміряна EDSS. [Часовий період: базовий рівень, кожні 6 місяців до максимуму 60 місяців]

Підтверджена інвалідність визначається як збільшення балів на 1 бал у пацієнтів із вихідним показником від 3,0 до 5,0 та збільшенням на 0,5 бала з базовим показником від 5,5 до 6,5.

Ефективність ВАФ по відношенню до плацебо щодо річної частоти рецидивів і часу до першого рецидиву [Часовий проміжок: вихідний рівень кожні 3 місяці до максимуму 60 місяців]

ВАФ312 проти плацебо вимірюється за впливом на частоту підтверджених рецидивів, час до першого рецидиву та частку пацієнтів без рецидивів.

Загальний рівень відповідей на MSWS-12. [Часовий період: базовий рівень, кожні 6 місяців до максимуму 60 місяців]

Загальна реакція ефекту ВАФ312 порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, на результат звіту пацієнта у формі MSWS-12.

Вплив на активність запального захворювання та тягар захворювання, що вимірюється за допомогою

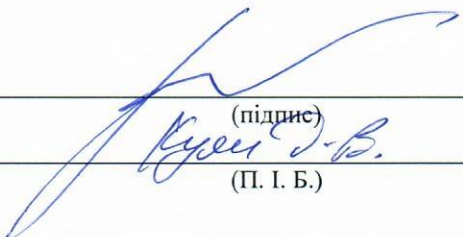
	<p>MPT [Часовий проміжок: вихідний рівень, кожні 12 місяців до максимуму 60 місяців]</p> <p>Вплив VAF312 щодо плацебо на активність захворювання та тяжкість захворювання, що вимірюється за ураженням Gd-T1, новим/збільшеним ураженням T2 та атрофією мозку на MPT головного мозку.</p> <p>вплив на 3-місячне підтверджене прогресування інвалідності, як визначено EDSS у попередньо визначених підгрупах [Часовий проміжок: базовий рівень, кожні 3 місяці до максимуму 60 місяців]</p> <p>вплив на підтверджене прогресування інвалідності в попередньо визначених підгрупах, включаючи пацієнтів з накладеними рецидивами або без них, пацієнтів, які швидко розвиваються, зі зміною оцінки EDSS на 1,5 бала або більше за 2 роки до зарахування до дослідження. Пацієнти з балом 4 або більше за MSSS і ті, хто не відповідає цим критеріям.</p> <p>Кількість пацієнтів із небажаною подією [Часовий період: вихідний рівень, кожні 3 місяці до максимуму 60 місяців]</p> <p>Аналіз безпеки буде проведено для НЯ за класом СТСАЕ, серйозних НЯ та НЯ, пов'язаних із досліджуванним препаратом, а також НЯ, що призводять до припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Кількість пацієнтів з ненормальними лабораторними тестами [Часові рамки: вихідний рівень, кожні 3 місяці до максимуму 60 місяців]</p> <p>Аналіз безпеки буде проводитися на підставі лабораторних відхилень на основі оцінок СТСАЕ</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Розподіл: рандомізований</p> <p>Модель втручання: паралельне призначення</p> <p>Маскування: подвійне (учасник, сліпий)</p> <p>Основне призначення: Лікування</p>
12. Основні критерії включення	<p>Попередній анамнез рецидивуючого ремітуючого РС</p> <p>SPMS визначається як прогресуюче зростання інвалідності протягом щонайменше 6 місяців</p> <p>Оцінка EDSS від 3,0 до 6,5</p>

	Відсутність рецидиву лікування кортикостероїдами протягом 3 місяців
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	BAF312 (сипонімод) 0,25 мг BAF312 (сипонімод) 0,5 мг BAF312 (сипонімод) 1 мг BAF312 (сипонімод) 2 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність BAF312 порівняно з плацебо у підтвердженому погіршенні тесту ходьби на 25 футів Ефективність BAF312 порівняно з плацебо щодо зменшення збільшення об'єму ураження T2 Затримка часу до підтвердженого прогресування інвалідності, виміряна EDSS. Ефективність BAF порівняно з плацебо в щорічній частоті рецидивів і часу до першого рецидиву Загальна швидкість відгуку на MSWS-12. Вплив на активність запальних захворювань і тягар захворювання, виміряний MPT Вплив на 3-місячне підтверджене прогресування інвалідності за визначенням EDSS у попередньо визначених підгрупах
17. Критерії оцінки безпеки	Учасники почали дослідження в день 1 і підвищили дозу з 0,25 мг до 2 мг BAF312 перорально протягом 6 днів. Після 7 дня учасники продовжували приймати 2 мг BAF312 щодня протягом різної тривалості.
18. Статистичні методи	Модель пропорційних ризиків Кокса
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дорослі віком від 18 до 60 років

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Затримка в часі до 3 місяців підтвердила погіршення щонайменше на 20% від вихідного рівня в тесті ходьби на 25 футів.</p> <p>Ефективність показана зменшенням збільшення обсягу ураження T1.</p> <p>Підтверджена інвалідність визначається як збільшення оцінки на 1 бал у пацієнтів із базовою оцінкою від 3,0 до 5,0 та підвищення на 0,5 бала з базовою оцінкою від 5,5 до 6,5.</p> <p>Ефективність VAF312 порівняно з плацебо вимірювалася впливом на частоту підтверджених рецидивів, час до першого рецидиву та частку пацієнтів без рецидивів.</p> <p>Загальна реакція ефекту VAF312 порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, на пацієнта, повідомленого про результат у формі MSWS-12.</p> <p>Вплив VAF312 порівняно з плацебо на активність захворювання та тягар захворювання, вимірний ураженням Gd-T1, новим/збільшеним ураженням T2 та атрофією мозку на МРТ-сканах головного мозку.</p> <p>Вплив на підтверджене прогресування непрацездатності в попередньо визначених підгрупах, включаючи пацієнтів із накладеними рецидивами або без них, пацієнтів із швидким прогресуванням і зміною балів EDSS на 1,5 бала або більше за 2 роки до включення в дослідження. Пацієнти з оцінкою 4 або більше за MSSS та ті, хто не відповідає цьому критерію.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Побічні явища (ПД) збирали від першого візиту пацієнта (FPFV) до останнього останнього візиту пацієнта (LPLV). Усі побічні ефекти, стосуються дати першого першого лікування пацієнта до останнього останнього візиту пацієнта) приблизно до 3,5 років.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Загалом 2092 суб'єкта було перевірено для участі в дослідженні A2304, а 1651 був зареєстрований і рандомізований. П'ять суб'єктів були рандомізовані на сипонімод, але не отримували лікування, а одному суб'єкту були проведені процедури</p>

	<p>дослідження до надання інформованої згоди; отже, повний набір аналізів (FAS) включав 1645 суб'єктів.</p> <p>Більше пацієнтів у групі сипонімоду (66,7%), ніж у групі плацебо (59,0%), завершили епоху лікування подвійним сліпим досліджуваним препаратом.</p> <p>Після передчасного припинення подвійного сліпого досліджуваного препарату (32,9% у сипонімод, 41,0% у групі плацебо), більшість пацієнтів (22,7% у групі сипонімоду, 27,6% у групі плацебо) продовжували в епоху лікування відкритий сипонімод (цей варіант був у принципі доступним лише для пацієнтів із подія CDP, хоча пацієнти без 6m-CDP отримували сипонімод для порятунку) або за скороченим графіком візиту, під час якого вони не приймали досліджуваний препарат, але могли приймати комерційно доступний препарат від РС. Лише 10,1% пацієнтів із сипонімодом і 13,4% пацієнтів із плацебо припинили лікування Erosch безпосередньо з досліджуваного препарату. Найпоширенішими причинами припинення лікування Erosch були «Рішення суб'єкта/опікуна», «недостатня ефективність» і «Побічна подія».</p>
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)