

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)	Валкубіт®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія
3. Виробник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста 6, 8501, Ново место, Словенія
4. Проведені дослідження:	X так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, частково репліковане дослідження біоеквівалентності двох форм сакубітрилу/валсартану 97 мг/103 мг, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в умовах натщесерце. Кодований номер протоколу: 2023-5528 Версія: 1.0 Дата: 17.10.2023
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 30.11.2023 по 14.12.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 84 фактична: 80
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було оцінювання біоеквівалентності сакубітрилу та валсартану для досліджуваного лікарського засобу (ЛЗ) (Лікування А) та препарату порівняння (Лікування Б), після однодозового прийому здоровим добровольцям натщесерце. Вторинною ціллю було оцінювання безпеки та переносимості досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове, рандомізоване, триперіодне, дворазове, три послідовне, перехресне, частково повторне дослідження біоеквівалентності, розроблене для порівняння біодоступності сакубітрилу та валсартану між досліджуваним

	препаратом та препаратом порівняння (Entresto®) у здорових чоловіків та жінок, які не палять, натщесерце
12. Основні критерії включення	Учасники дослідження відповідали всім наступним критеріям включення, оціненим під час скринінгу: 1) Здорові, некурці, чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 65 років. 2) $IMT \geq 18,5$ до ≤ 30 кг/м² 3) Жінки можуть бути дітородного віку або не мати дітородного потенціалу: • Дітородний потенціал: - о Фізично здатні завагітніти. • Не мають дітородного потенціалу: - о Хірургічно стерильні (тобто видалені обидва яєчники, видалена матка або двостороння перев'язка маткових труб); та/або - о Постменопауза (відсутність менструації протягом щонайменше 12 місяців поспіль без будь-якої іншої медичної причини та значення фолікулостимулюючого гормону [ФСГ] та лютеїнізуючого гормону [ЛГ], що відповідають постменопаузі). 4) Готовність використовувати прийнятні, ефективні методи контрацепції. 5) Здатність переносити венепункцію. 6) Бути поінформованими про характер дослідження та дати письмову згоду перед будь-якою процедурою дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сакубітрил/Валсартан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг Сила дії: 97,2 мг/102,8 мг (одна комбінована таблетка) Спосіб застосування: Перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Entresto®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг (сакубітрил/валсартан) Сила дії: 97,2 мг/102,8 мг (одна комбінована таблетка) Спосіб застосування: Перорально натщесерце
15. Супутня терапія	Дослідник може вимагати призначення супутнього медикаментозного або немедикаментозного лікування учасникам. Якщо під час дослідження потрібна медикаментозна терапія, відмінна від дозволених ліків, рішення про продовження чи припинення участі учасника в дослідженні прийматиме Дослідник/ФК-науковці та/або Спонсор. У будь-якому випадку, у всіх таких випадках, Спонсор повинен бути повідомлений якомога швидше. Персонал клініки також може призначати немедикаментозне лікування, яке не відхиляється від процедур, викладених у протоколі (наприклад, пакет з льодом, дозвіл учаснику лягти). Усе надане лікування буде задокументовано.
16. Критерії оцінки ефективності	AUCt

	• 90% довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_t досліджуваного ЛЗ порівняно з препаратом порівняння має перебувати в межах 80,00–125,00%. С_{max} • Якщо внутрішньособ'єктна варіабельність С_{max} препарату порівняння становить ≤30%, тоді 90% довірчий інтервал відносного середнього значення С_{max} досліджуваного ЛЗ порівняно з препаратом порівняння має перебувати в межах 80,00–125,00%. • Якщо внутрішньособ'єктна варіабельність С_{max} препарату порівняння >30%: 1. 90% довірчий інтервал відносного середнього значення С_{max} досліджуваного ЛЗ порівняно з препаратом порівняння має перебувати в межах діапазону біоеквівалентності, визначеного таким чином: ○ Верхня межа = $\exp(+k \cdot sWR)$ ○ Нижня межа = $\exp(-k \cdot sWR)$ де $k = 0,760$, а sWR — стандартне відхилення внутрішньособ'єктної варіабельності для препарату порівняння, оцінене в дослідженні для параметра С_{max}, із максимально допустимим діапазоном 69,84–143,19%. Співвідношення геометричних середніх значень досліджуваного ЛЗ та препарату порівняння має перебувати в межах 80,00–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки базувалася, головним чином, на частоті, поширеності та тяжкості побічних реакцій (ПР). ПР були зведені в таблиці за методом лікування та номером суб'єкта для всіх суб'єктів у наборі даних про безпеку.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) було проведено для логарифмічно трансформованих значень AUC _t , AUC _{inf} та С _{max} сакубітрилу та валсартану у плазмі крові. На основі логарифмічно трансформованих даних було розраховано співвідношення геометричних середніх для груп лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC _t , AUC _{inf} та С _{max} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Учасників було 50 чоловіків та 34 жінки. Із них 50 європеїдної раси, 16 азіати, 17 чорношкірі і 1 представник змішаної раси. Вік учасників був від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	90% ДІ відносного середнього значення AUC _t досліджуваного ЛЗ порівняно з препаратом порівняння становив від 80,00 до 125,00% як для сакубітрилу, так і для валсартану. Розрахована внутрішньособ'єктна варіабельність С _{max} сакубітрилу та валсартану становила менше 30% (сакубітрил – 29,86%; валсартан – 28,81), тому було застосовано стандартний діапазон біоеквівалентності. 90% ДІ відносного середнього

	значення Стах досліджуваного ЛЗ порівняно з препаратом порівняння знаходився в межах 80,00–125,00%, а співвідношення геометричних середніх досліджуваного ЛЗ порівняно з препаратом порівняння було в межах 80,00–125,00%.
21. Результати безпеки	Під час дослідження у певної частини учасників дослідження були зареєстровані побічні реакції, більшість з яких були оцінені як пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. Побічні реакції були переважно легкими за інтенсивністю, менша частина – помірними. Найчастіше повідомляли про побічну реакцію – головний біль. Більшість побічних реакцій зникли до кінця дослідження; однак для однієї події інформація про результати була недоступна через те, що учасника було втрачено з подальшого спостереження. Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних реакцій, і жодна з побічних реакцій не поставила під загрозу безпеку учасників дослідження та не мала клінічно значущого впливу на цілісність результатів дослідження.
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний ЛЗ як засіб лікування А, продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції сакубітрилу та валсартану порівняно з препаратом порівняння, отриманим з ринку ЄС, як засобом лікування Б, після одноразової пероральної дози здоровим чоловікам та жінкам, які не палять, натщесерце. Можна зробити висновок про біоеквівалентність досліджуваного ЛЗ та препарату порівняння. Обидва методи лікування (А та Б) видаються безпечними після одноразової пероральної дози натщесерце здоровим чоловікам та жінкам, які брали участь у цьому дослідженні. Під час проведення дослідження не виникло жодних нових проблем із безпекою щодо досліджуваного ЛЗ або препарату порівняння.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<u>/підпис/</u> (підпис) <u>Яня Рецель (Janja Recelj)</u> (П. І. Б.)