Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Юперіо гранули у капсулах для відкриття по 12,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб. Відома діюча речовина. Зміни, що потребують нової реєстрації.
2) проведені дослідження	так ■ ні □ якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не спостерігалося жодних змін у загальному профілі доклінічної безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки на основі результатів доклінічних експериментів, включених до оригінального подання МАА для лікування дорослих пацієнтів із СН зі зниженною фракцією викиду лівого шлуночка (HFrEF). Як у доклінічних дослідженнях, так і у клінічних з залученням людей, перорально введений сакубітрил/валсартан дисоціює на валсартан і сакубітрил (також відомий як AHU377), який додатково метаболізується до інгібітора непрілізину сакубітрилату (також відомого як LBQ657). Було показано, що комбіноване лікування сакубітрил/валсартаном покращило фармакодинамічні відповіді порівняно з лікуванням валсартаном щодо функції серця після інфаркту або недостатності клапана, молекулярних маркерів (такі як рівні cTnT, сироватковий hsCRP, IL-6, систем РААС та натрійуретичних пептидів).
2) вторинна фармакодинаміка	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.

3) фармакологія безпеки	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
4) фармакодинамічні взаємодії	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
2) всмоктування	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
3) розподіл	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
4) метаболізм	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
5) виведення	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
2) токсичність у разі повторних введень	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
3) генотоксичність: in vitro	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
4) канцерогенність:	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
довгострокові дослідження	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
додаткові дослідження	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
ембріотоксичність	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.

пренатальна і постнатальна токсичність	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
6) місцева переносимість	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
7) додаткові дослідження токсичності:	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
антигенність (утворення антитіл)	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
імунотоксичність	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
дослідження механізмів дії	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
лікарська залежність	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
токсичність метаболітів	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
токсичність домішок	Жодних нових досліджень чи даних надано не було.
інше	Токсикологія. Оцінка педіатричних даних з неклінічних аспектів. *Сакубітрил* Монотерапія сакубітрилом була протестована у дослідженні токсичності серед ювенільних щурів з експозицією від PND7 до PND 70, що охоплювало неонатальну стадію аж до дорослого віку. Несприятливий вплив на масу тіла спостерігався при всіх протестованих дозах (<0,2 раза MRHD), а несприятливий вплив на довжину кістки (стегнову кістку) та мінералізацію кістки (проксимальний відділ великогомілкової кістки) спостерігався при більш високих дозах, з запасом міцності 0,2 раза MRHD. Після одного місяця відновлення (PND105) довжина стегнової кістки та кісткова маса при низькій та середній дозі (лише самці) дещо зменшилися порівняно з контролем (зниження ~5%), але ці незначні зниження були пропорційні масі тіла і, ймовірно, були вторинними по відношенню до зниження росту. Однак при середній дозі у самок і для обох статей у високих дозах зберігалося

	зниження щільності кісткової тканини проксимального відділу великогомілкової кістки (зниження на 11-15%). Гіперплазія епітелію слизової оболонки шлунка та вакуоляція спостерігалися при всіх випробуваних дозах, які продовжували спостерігатися після одужання. Ці результати також спостерігалися у дорослих щурів у дослідженнях токсичності повторних доз. Абсолютні значення розміру кісток, мінерального складу кісток та мінеральної щільності кісткової тканини не змінювались у дорослих щурів. Крім того, несприятливий вплив на ЦНС та щитовидну залозу спостерігався у дорослих щурів у дослідженнях токсичності повторних доз і не спостерігався у дослідженні ювенільної токсичності сакубітрилу. У дослідженні подальшого спостереження вплив сакубітрилу на ріст і мінералізацію кісток був додатково вивчений з впливом від PND7 до PND35 і чотиримісячним періодом відновлення. Аналогічні результати спостерігалися і щодо росту та мінералізації кісток в цьому дослідженні. Крім того, найбільший вплив на ріст спостерігався близько PND21 (еквівалентно приблизно 2-річному віку у людей), що було пов'язано з більшим впливом сакубітрилу та LBQ657 на PND7 (еквівалент новонародженого людини) порівняно з впливом у пізніші моменти часу (PND21 (відлучення від грудей) та PND34 (пре- перипубертатний) та найбільшим зниженням маси тіла. Після чотирьох місяців відновлення було виявлено, що всі кісткові ефекти оборотні. Кісткові зміни потенційно є вторинними по відношенню до зниження приросту маси тіла. Однак механізм недостатньо вивчений, оскільки ефекти, що спостерігалися у молодих щурів, не узгоджувалися з фармакологічними ефектами сакубітрилу на натрійуретичний пептид С-типу (CNP). У дослідженні з пошуку діапазону доз ювенільних кроликів не спостерігалося побічних ефектів, аж до 0,5-кратної експозиції у молодих тварин з MRHD.

	Підсумовуючи, можна сказати, що кістки є органом–мішенню для сакубітрилу разом із затримкою росту у молодих щурів із запасом міцності, нижчим, ніж експозиція в педіатричній популяції людини. У клінічному педіатричному дослідженні (B2319) не спостерігалося підвищення ризику переломів та зміни росту. Крім того, збільшення зросту та зростання Z-показника було порівнянним між лікуванням та віковими групами. Тим не менш, тривалість цього клінічного дослідження може бути занадто короткою для виявлення довгострокових змін у рості. Однак механізм виявлення росту кісток у молодих щурів невідомий; Таким чином, актуальність цих знахідок щодо кісток для педіатричної популяції людини також невідома. *Валсартан* У дослідженні ювенільної токсичності, щурів лікували валсартаном від PND7 до PND70. Фармакологічні ефекти валсартану на нирки, що призводять переважно до гіпертрофії/гіперплазії юкстагломерулярних клітин у дорослих тварин, мабуть, вищі у молодих тварин, що призводить до тубулярної нефропатії, що іноді супроводжувалося некрозом канальцевого епітелію, який був не зворотним. Це відбувалося при експозиціях, значно нижчих за експозицію у людини на основі педіатричних значень AUC валсартану (ЕМ 1-6- річна =<0,0051 рази; 6-18-річна = <0,068 рази). Ефекти на нирки, що спостерігалися в цьому дослідженні, пов'язані з перебільшеним впливом, як можна очікувати від інгібіторів АПФ та антагоністів ангіотензину II. До PND13 нирки щурів не повністю розвинені, і в цей період щури чутливі до спостережуваних ефектів, пов'язаних з нирками. У людини це збігається з 36 тижнями вагітності, які іноді можуть продовжуватися до 44 тижнів після зачаття. Тому не можна виключати можливий вплив на розвиток нирки з 4-6 тижня після народження. Оскільки функціональний ріст нирки є поступовим процесом через рік після народження, клінічна значимість цих знахідок до <1 року також не може бути виключена. Це в достатній мірі

	відображено в Короткій характеристиці, оскільки педіатричне показання призначене для дітей >1 року.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Було надано оновлені дані сучасної літератури щодо первинної фармакології сакубітрилу та валсартану. Не було надано жодної нової інформації щодо доклінічної фармакокінетики. Загалом пакет ювенільної токсикології показав, що кістки є органом - мішенню разом із затримкою росту для сакубітрилу у молодих щурів із запасом міцності нижчим, ніж експозиція в педіатричній популяції людини. Крім того, у молодих щурів вплив валсартану на нирки по'язаний з перебільшеним впливом. Коротка характеристика (SmPC) була оновлена, щоб відобразити, що довгострокові педіатричні дані про ріст (кісток) і частоту переломів недоступні. Застосування було визнано прийнятним з доклінічної точки зору.

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 №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Юперіо гранули у капсулах для відкриття по 12,5 мг
2. Заявник	Новартіс Фарма Сервісез АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (Виробництво за повним циклом) Новартіс Фармасьютика, С.А., Іспанія (Випуск серії) Лек Фармасьютикалс д.д., Словенія (Контроль якості (частковий)) ФармЛог Фарма Лоджистік ГмбХ, Німеччина (Вторинне пакування) Делфарм Хюнінг С.А.С., Франція (Вторинне пакування) Юпс Хелскер Італія С.р.л., Італія (Вторинне пакування) Логіфарма С.р.л., Італія (Вторинне пакування)
4. Проведені дослідження:	так ■ ні □ якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб. Відома діюча речовина. Зміни, що потребують нової реєстрації.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	CLCZ696B2314 Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе паралельне групове, активно - контрольоване дослідження для оцінки ефективності та безпеки LCZ696 порівняно з еналаприлом щодо захворюваності та смертності у пацієнтів з

	хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	08 грудня 2009р. - 21 травня 2014р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада, Аргентина, Бразилія, Чилі, Колумбія, Домініканська Республіка, Еквадор, Гватемала, Мексика, Панама, Перу, Венесуела, Бельгія, Данія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Ісландія, Італія, Нідерланди, Португалія, Іспанія, Швеція, Ізраїль, Південна Африка, Велика Британія, Болгарія, Чехія, Естонія, Угорщина, Латвія, Литва, Польща, Словаччина, Румунія, Росія, Туреччина, Китай, Гонконг, Індія, Республіка Корея, Малайзія, Філіппіни, Сінгапур, Тайвань, Таїланд.
9. Кількість досліджуваних	8442
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження було розроблено з метою оцінки ефективності та безпеки застосування LCZ696 у дозі 200 мг у порівнянні з еналаприлом у дозі 10 мг на рівні смертності та захворюваності (первинна кінцева точка: сукупність серцево-судинної смерті або першої госпіталізації з приводу серцевої недостатності (ХСН). Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб перевірити, чи LCZ696 перевершує еналаприл у затримці часу до першого виникнення композитної кінцевої точки, яка була визначена як серцево-судинна смерть або госпіталізація через СН, у пацієнтів із ХСН (клас II – IV за класифікацією NYHA) та зниженою ФВ лівого шлуночка (≤ 40%, змінено на ≤ 35% відповідно до поправки до протоколу 1). Вторинними кінцевими точками були: • Перевірити, чи LCZ696 перевершує еналаприл у відстроченні часу до смертності від усіх причин; • Перевірити, чи покращує LCZ696, порівняно з еналаприлом, загальну клінічну оцінку симптомів ХСН та фізичних обмежень, за оцінкою Канзаського Опитувальника кардіоміопатії (KCCQ), через 8 місяців; • Перевірити, чи LCZ696 перевершує еналаприл у затримці часу до виникнення фібриляції передсердь • Перевірити, чи LCZ696 перевершує еналаприл у затримці часу до виникнення ниркової недостатності, або зниження розрахункової

	швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на 50% відносно вихідного рівня, зниження >30 мл/хв / 1,73 м2 відносно вихідного рівня до значення нижче 60 мл / хв /1,73 м 2, або досягнення термінальної стадії ниркової недостатності .
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було розроблено з метою оцінки ефективності та безпеки застосування LCZ696 у дозі 200 мг у порівнянні з еналаприлом у дозі 10 мг на рівні смертності та захворюваності (первинна кінцева точка: сукупність серцево-судинної смерті або першої госпіталізації з приводу серцевої недостатності[ХСН]), зниження у пацієнтів із ХСН та зниженною фракцією викиду. Дослідження складалося з двох періодів: (1) засліплений попередній активний період, який тривав від 5 до 10 тижнів, протягом якого пацієнти отримували еналаприл 10 мг двічі на добу, потім LCZ696 100 мг і LCZ696 200 мг і (2) подвійний сліпий рандомізований період лікування (LCZ696 200 мг двічі на добу або еналаприл 10 мг двічі на добу), це тривало до 51 місяця.
12. Основні критерії включення	Критерії включення: • Пацієнти повинні надати письмову інформовану згоду перед проведенням будь-якої оцінки. • Амбулаторні пацієнти ≥ 18 років, чоловіки або жінки. • Пацієнти з діагнозом ХСН NYHA класу II-IV з ФВЛШ ≤ 40%, змінено на ≤ 35% за поправкою до протоколу 1. • Натрійуретичний пептид (BNP) В- типу ≥ 150 пг/мл (або N- кінцевий прогормон натрійуретичний пептид типу В [NT-proBNP] ≥600 пг/мл) або BNP ≥ 100 пг/мл (або NT-proBNP ≥ 400 пг/мл) та госпіталізація з приводу ХСН протягом останніх 12 місяців. • Пацієнти повинні приймати іАПФ або БРА в стабільній дозі еналаприлу не менше 10 мг/добу або еквівалент протягом принаймні 4 тижнів. • Можливий прийом β-блокаторів, якщо вони не протипоказані , у стабільній дозі протягом щонайменше 4 тижнів. • Можливе застосування іншої доказової терапії ХСН, включаючи застосування антагоніста альдостерону, відповідно до рекомендацій клінічних настанов.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат для тестування, доза та спосіб застосування: цільова доза LCZ696 під час дослідження становила 200 мг, яку призначали перорально. LCZ696 використовувався у вигляді таблеток по 50 мг, 100 мг і 200 мг, вкритих плівковою оболонкою.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтна терапія, доза та спосіб застосування: еналаприл у цільовій дозі 10 мг двічі на добу, яку призначали перорально. Еналаприл призначали у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 2,5 мг, 5 мг та 10 мг.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Основна змінна ефективності була проаналізована за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з лікуванням та регіоном як факторами фіксованого ефекту. Було наведено розрахункове співвідношення ризиків (HR) та відповідний двосторонній 95% довірчий інтервал та односторонні p-значення. Для первинного аналізу використовувався повний набір аналізів (ПНА). Аналогічно, наведений вище аналіз був повторений для популяції за протоколом (ПП) як підтримуючий аналіз. Загальну похибку I типу планувалося контролювати на рівні 2,5% (одностороння) з поправкою на проміжний аналіз ефективності (IAs). Оскільки дослідження було зупинено на 3-му IA, рівень значущості, виділений цьому IA (односторонній α =0,001), був використаний для формального тесту значущості первинної кінцевої точки в кінцевому аналізі. Для ПНА були проведені попередньо визначені аналізи підгруп. Для вивчення узгодженості сприятливих ефектів у підгрупах було наведено розрахункове співвідношення ризиків (HR), двосторонній 95% довірчий інтервал та p-значення для кожної з підгруп на основі моделі пропорційних ризиків Кокса, в якій лікування та регіон були включені як фактори фіксованого ефекту. Було оцінено взаємодію між підгрупою та лікуванням, а також надано p- значення за допомогою наведеної вище моделі плюс додаткові терміни для підгрупи та взаємодії між підгрупою та лікуванням. Для аналізу підгруп не було зроблено поправку на множинні порівняння.

	Вторинні гіпотези піддавалися формальній перевірці, а статистичні висновки робилися тільки в тому випадку, якщо первинна гіпотеза була відкинута. Чотири вторинні змінні ефективності були перевірені на перевагу LCZ696 над еналаприлом для ПНА. Для кожної вторинної змінної нульова гіпотеза відсутності різниці в лікуванні між LCZ696 та еналаприлом була перевірена проти альтернативної гіпотези про те, що LCZ696 був більш ефективним, ніж еналаприл. Процедура послідовного відхиляючого множинного тестування (MTP) була використана для порівняння вторинної ефективності, щоб забезпечити сильний сімейний контроль рівня α, за первинними та всіма вторинними кінцевими точками, за всіма потенційними проміжними та остаточними аналізами.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки грунтувалася головним чином на частоті побічних реакцій (ПР), серйозних ПР (СПР) та лабораторних відхилень, що виникали в періоди обкатки та подвійного сліпого періоду. Були перераховані дані інших тестів (наприклад, електрокардіограма (ЕКГ) або життєво важливі показники), помітні значення були позначені, а будь - яка інша зібрана інформація була вказана за необхідності. Аналіз безпеки проводився на основі даних популяції безпеки. Показники безпеки, що становлять особливий інтерес, включали: артеріальну гіпотензію, порушення функції нирок, гіперкаліємію, ангіоневротичний набряк, фетотоксичність, реакцію гіперчутливості, гепатотоксичність, зміну росту кісток/мінеральної щільності кісток, когнітивні порушення, стимуляцію ліполізу, ураження шлунка, подовження інтервалу QT та стимулювання раку.
18. Статистичні методи	Основна змінна ефективності була проаналізована за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з лікуванням та регіоном як факторами фіксованого ефекту. Було наведено розрахункове співвідношення ризиків (HR) та відповідний двосторонній 95% довірчий інтервал та односторонні p- значення. Для первинного аналізу використовувався повний набір аналізів (ПНА). Аналогічно, наведений вище аналіз був повторений для популяції за протоколом (ПП) як підтримуючий аналіз.

	Загальну похибку I типу планувалося контролювати на рівні 2,5% (одностороння) з поправкою на проміжний аналіз ефективності (IAs). Оскільки дослідження було зупинено на 3-му IA, рівень значущості, виділений цьому IA (односторонній α =0,001), був використаний для формального тесту значущості первинної кінцевої точки в кінцевому аналізі. Для ПНА були проведені попередньо визначені аналізи підгруп. Для вивчення узгодженості сприятливих ефектів у підгрупах було наведено розрахункове співвідношення ризиків (HR), двосторонній 95% довірчий інтервал та p-значення для кожної з підгруп на основі моделі пропорційних ризиків Кокса, в якій лікування та регіон були включені як фактори фіксованого ефекту. Було оцінено взаємодію між підгрупою та лікуванням, а також надано p- значення за допомогою наведеної вище моделі плюс додаткові терміни для підгрупи та взаємодії між підгрупою та лікуванням. Для аналізу підгруп не було зроблено поправку на множинні порівняння. Вторинні гіпотези піддавалися формальній перевірці, а статистичні висновки робилися тільки в тому випадку, якщо первинна гіпотеза була відкинута. Чотири вторинні змінні ефективності були перевірені на перевагу LCZ696 над еналаприлом для ПНА. Для кожної вторинної змінної нульова гіпотеза відсутності різниці в лікуванні між LCZ696 та еналаприлом була перевірена проти альтернативної гіпотези про те, що LCZ696 був більш ефективним, ніж еналаприл. Процедура послідовного відхиляючого множинного тестування (MTP) була використана для порівняння вторинної ефективності, щоб забезпечити сильний сімейний контроль рівня α, за первинними та всіма вторинними кінцевими точками, за всіма потенційними проміжними та остаточними аналізами. Оцінка безпеки грунтувалася головним чином на частоті побічних реакцій (ПР), серйозних ПР (СПР) та лабораторних відхилень, що виникали в періоди обкатки та подвійного сліпого періоду. Були перераховані дані інших тестів (наприклад, електрокардіограма (ЕКГ) або життєво важливі показники), помітні значення були позначені, а

	будь-яка інша зібрана інформація була вказана за необхідності. Аналіз безпеки проводився на основі даних популяції безпеки. Теми безпеки, що становлять особливий інтерес, включали: артеріальну гіпотензію, порушення функції нирок, гіперкаліємію, ангіоневротичний набряк, токсичність розвитку, реакцію гіперчутливості, гепатотоксичність, зміну росту кісток/мінеральної щільності кісток, когнітивні порушення, стимуляцію ліполізу, ураження шлунка, подовження інтервалу QT та стимулювання раку. Було заплановано провести три проміжні аналізи ефективності приблизно через 1/3, 1/2 та 2/3 інформаційного часу. Для оцінки переваги використовувався тип кордону Хейбіттла - Пето, при цьому межа була витрачена приблизно в альфа 0,0001 (односторонній) на першому IA і 0,001 (односторонній і номінальний) на другому і третьому проміжних аналізах. Для кожної IA набір даних аналізу включав усіх пацієнтів, які були рандомізовані до кінцевої дати IA. Проміжний аналіз проводив незалежний статистик, який не брав участі у проведенні дослідження. Результати були розглянуті незалежним DMC. Дослідники, співробітники Novartis та інші особи, які брали участь у проведенні дослідження, залишалися сліпими щодо кодів лікування, доки база даних не була заблокована для остаточного аналізу.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Амбулаторні пацієнти ≥ 18 років, чоловіки або жінки
20. Результати ефективності	Аналіз первинної ефективності Клінічного комітету з кінцевих точок підтвердив першу первинну кінцеву точку (смерть від серцево - судинного захворювання, госпіталізація через ХСН) та її компоненти для подвійного сліпого періоду. Порівняння смертності від усіх причин між лікуваннями. Аналіз між лікуванням для зміни від вихідного рівня до 8-го місяця для підсумкової клінічної оцінки KCCQ та балів субдомену KCCQ для подвійного сліпого періоду. Порівняння між лікуванням першої підтвердженої події ниркової дисфункції та нового початку фібриляції передсердь (ПНА).

21. Результати безпеки	Загальний підсумок ПР протягом подвійного сліпого періоду (Набір безпеки). Частота виникнення ПР протягом подвійного сліпого періоду за класом органів первинної системи та групою лікування (Набір безпеки). Найбільш поширені ПР (не менше 2% пацієнтів у будь - якій групі) протягом подвійного сліпого періоду за бажаним терміном та групою лікування (набір безпеки). Ангіоневротичний набряк у подвійному сліпому періоді за групами лікування (Набір безпеки). Частота когнітивних порушень з поправкою на експозицію (SMQ та NMQ) з відносним ризиком та 95% довірчим інтервалом протягом подвійного сліпого періоду за групами лікування (набір безпеки).
22. Висновок (заключення)	Наступний висновок щодо ефективності LCZ696 у пацієнтів з СН з функціональним класом NYHA від II до IV ХСН і зниженим ФВЛШ до 40%: • LCZ696 перевершує еналаприл у затримці часу до першого виникнення комбінації смерті від серцевої недостатності або госпіталізації з серцевою недостатністю, а також у зниженні ризику цієї кінцевої точки на 20%. • LCZ696 перевершує еналаприл у зниженні ризику лише смерті від серцевої недостатності та лише госпіталізації з серцевою недостатністю на 20 % та 21% відповідно • LCZ696 перевершує еналаприл у зниженні ризику смертності від усіх причин на 16%. • LCZ696 призводить до кращої якості життя , про яку повідомляють пацієнти , щодо підтримки вищих клінічних підсумкових балів KCCQ щодо симптомів СН та фізичних обмежень, ніж еналаприл . Щодо безпеки LCZ696 у цій популяції зроблено наступний висновок: • LCZ696 асоціюється з більшою частотою гіпотензій , ніж еналаприл, але частота відміни досліджуваного препарату та СПР через цей побічний ефект порівнянна між цими двома препаратами. • LCZ696 асоціюється з меншим ризиком ниркової дисфункції, гіперкаліємії та частотою кашлю, ніж еналаприл . • LCZ696 асоціюється з вищою частотою виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з

	еналаприлом. Ангіоневротичний набряк , що виникає при прийомі обох препаратів , не є тяжким і не призводить до порушення прохідності дихальних шляхів. Ангіоневротичний набряк зустрічається у пацієнтів негроїдної раси частіше, ніж у пацієнтів негроїдної раси . • LCZ696 та еналаприл асоціюються з подібною частотою ПР, пов'язаних з деменцією. • LCZ696 та еналаприл асоціюються з порівнянною частотою уражень шлунка, реакціями гіперчутливості (включаючи свербіж), змінами росту кісток/мінеральної щільності, стимуляцією ліполізу, стимуляцією раку, подовженням інтервалу QT, токсичністю для розвитку та гепатотоксичністю. Виходячи з результатів дослідження PARADIGM-HF (CLCZ696B2314), було продемонстровано , що LCZ696 є безпечним та ефективним у зниженні захворюваності та смертності у пацієнтів з СН функціональним класом II - IV NYHA з ФВЛШ до 40%, а також продемонстрував свою перевагу над еналаприлом у зниженні ризиків смерті від серцево - судинних захворювань, смертності від усіх причин та госпіталізації з приводу СН, а також зменшенні симптомів та фізичних обмежень СН.

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)	Юперіо гранули у капсулах для відкриття по 12,5 мг
2. Заявник	Новартіс Фарма Сервісез АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія.
3. Виробник	Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (Виробництво за повним циклом) Новартіс Фармасьютика, С.А., Іспанія (Випуск серії) Лек Фармасьютикалс д.д., Словенія (Контроль якості (частковий)) ФармЛог Фарма Лоджистік ГмбХ, Німеччина (Вторинне пакування) Делфарм Хюнінг С.А.С., Франція (Вторинне пакування) Юпс Хелскер Італія С.р.л., Італія (Вторинне пакування) Логіфарма С.р.л., Італія (Вторинне пакування)
4. Проведені дослідження:	так ■ ні □ якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб. Відома діюча речовина. Зміни, що потребують нової реєстрації.

5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	CLCZ696B2319 Багатоцентрове відкрите дослідження для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки препарату LCZ696 з наступним 52-тижневим рандомізованим подвійним сліпим дослідженням в паралельних групах з активним контролем для оцінки ефективності та безпеки препарату LCZ696 порівняно з еналаприлом у дітей віком від 1 місяця до <18 років із серцевою недостатністю, зумовленою системною систолічною дисфункцією лівого шлуночка
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2 Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	03.11.2016 – 03.01.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австрія, Болгарія, Канада, Китай, Хорватія, Чехія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Угорщина, Індія, Ізраїль, Італія, Японія, Йорданія, Ліван, Польща, Португалія, Росія, Саудівська Аравія, Сінгапур, Південна Африка, Південна Корея, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Таїланд, Туреччина, США.
9. Кількість досліджуваних	392
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження - визначити, чи буде дитина із серцевою недостатністю (СН) (віком від 1 місяця до < 18 років) отримувати більше клінічних переваг від застосування препарату LCZ696 порівняно з еналаприлом протягом 52 тижнів лікування. Це дослідження складається з двох частин. У Частині 1 проводилось визначення дози для Частини 2. У частині 2 проводилась оцінка ефективності та безпеки препарату LCZ696 порівняно з еналаприлом у дитячій популяції (віком від 1 місяця до <18 років) з СН з систолічною дисфункцією лівого шлуночка протягом 52 тижнів лікування. Вторинні цілі клінічного випробування • Частина 1: Оцінити безпеку та переносимість препарату LCZ696 у дітей із СН

	• Частина 2: Визначити, чи є препарат LCZ696 більш ефективним, ніж еналаприл за затримкою часу до першого настання сукупності подій категорії 1 або 2 (наприклад, смерті, погіршення перебігу СН). • Частина 2: Визначити, чи є препарат LCZ696 більш ефективним, ніж еналаприл за поліпшенням функціонального класу за критеріями NYHA (Нью-Йоркської асоціації серця)/Pocc. • Частина 2: Визначити, чи є препарат LCZ696 більш ефективним, ніж еналаприл щодо поліпшення загального відчуття пацієнтом тяжкості захворювання (PGIS). • Частина 2: Охарактеризувати популяційну фармакокінетику LCZ696 у дітей з СН, включно з оцінкою недостатніх даних про ФК у рівноважному стані у підгрупи пацієнтів групи 2. • Частина 2: Оцінка безпеки та переносимості препарату LCZ696 порівняно з еналаприлом у дітей із СН.
11. Дизайн клінічного випробування	Це багатоцентрове дослідження за участю дітей (віком від 1 місяця до <18 років) з СН (тобто ФВ ЛШ/ критерії фракції укорочення, як описано в Критерії включення). У цьому дослідженні застосовується безперервний перехід між фазами, що складається з двох частин: • Частина 1: Це багатоцентрове відкрите дослідження, метою якого є визначення ФК і ФД характеристик препарату LCZ696. Ця інформація дозволить спрогнозувати вплив багаторазових доз на ФК і допоможе визначити дозування для частини 2 цього дослідження. • Частина 2: Це 52-тижневе рандомізоване подвійне сліпе дослідження в паралельних групах з активним контролем, метою якого є оцінка ефективності, безпеки та переносимості препарату LCZ696 порівняно з еналаприлом додатково до традиційного лікування СН у дітей з СН.
12. Основні критерії включення	1. Письмова інформована згода батьків/законних опікунів дитини має бути отримана до проведення будь-якого дослідження. Для деяких пацієнтів залежно від їхнього віку та місцевих вимог може також бути необхідним отримання

	згоди батьків/законних опікунів або згоди дитини. 2. Госпіталізовані або амбулаторні пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 1 місяця до <18 років. 3. Хронічна серцева недостатність, зумовлена систолічною дисфункцією лівого шлуночка, і отримання терапії з приводу хронічної СН (якщо СН не є вперше виявленою). 4. Функціональний клас II-IV за NYHA (старші діти: від 6 до <18) або II-IV ФК СН за Росс (молодші діти: <6 років) у будь-який час до скринінгу. 5. Системна фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка ≤ 45% або фракція укорочення ≤22,5% (за результатами останньої ехокардіографії, МРТ, MUGA або ангіограми лівого шлуночка). Для частини 2 цей тест має бути проведений протягом 1 місяця після скринінгу. [Примітка: У дослідження планується включити близько 80% пацієнтів із системною фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка ≤ 40% або фракцією укорочення ≤20% тільки для частини 2]. 6. Бівентрикулярна фізіологія із системним лівим шлуночком. 7. Для частини 1 ФК/ФД пацієнти повинні отримувати лікування ІАПФ (інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту) або БРА (блокаторами рецепторів ангіотензину) до скринінгу. Для частини 1 ФК/ФД пацієнти груп 1 і 2 повинні на цей час отримувати лікування в добовій дозі, еквівалентній щонайменше 0,2 мг/кг еналаприлу, до оцінки разової дози препарату LCZ696 3,1 мг/кг. Для частини 1 ФК/ФД пацієнти групи 3 повинні на цей час отримувати лікування, еквівалентне добовій дозі щонайменше 0,1 мг/кг еналаприлу, до оцінки разової дози препарату LCZ696 1,6 мг/кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>LCZ696</u> Частина 1: разова доза 0,8 мг/кг, 3,1 мг/кг (вікові групи 1 і 2) і 0,4 мг/кг, 1,6 мг/кг (вікова група 3), (з використанням гранул по 3,125 мг або рідкої форми) Частина 2: прогнозована цільова доза 3,1 мг/кг на добу для вікових груп 1 і 2 (рівень дози 4 для груп 1 і 2) (фактична доза залежить від Частини 1;

	використовуються гранули по 3,125 мг, таблетки по 50 мг, таблетки по 100 мг, таблетки по 200 мг або рідка форма). Для вікової групи 3 цільова доза становитиме 2,3 мг/кг на добу (рівень дози 4х для пацієнтів групи 3). Крім того, пацієнтам групи 3, яким під час дослідження виповниться 1 рік, доза може бути підвищена до 3,1 мг/кг на добу (рівень дози 5х для пацієнтів групи 3).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еналаприл Частина 1: еналаприл (таблетки або рідина) та Частина 2: цільова доза 0,2 мг/кг на добу для груп 1 і 2, (рівень дози 4 для Групи 1 і 2); з використанням рідкої форми, таблеток по 2,5 мг, таблеток по 5 мг, таблеток по 10 мг. Для групи 3 цільова доза становитиме 0,15 мг/кг на добу (рівень дози 4х для пацієнтів групи 3). Крім того, пацієнтам групи 3, яким під час дослідження виповниться 1 рік, може бути проведено подальше підвищення дози до 0,2 мг/кг на добу (рівень дози 5х для пацієнтів групи 3). Усі види лікування в рамках дослідження в Частині 2 відбуватимуться в режимі дворазового прийому.
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Первинну глобальну кінцеву точку визначатимуть на основі 5 категорій ранжування від найгіршого результату до найкращого: 1. Категорія 1: смерть; включення у лист очікування на трансплантацію серця зі статусом 1А або еквівалентним Служби забезпечення донорськими органами списку; необхідність у VAD/ECMO/механічній вентиляції/ внутрішньоаортальній балонній контрпульсації для підтримання життя до завершення дослідження 2. Категорія 2: Погіршення перебігу СН (ПпСН); визначається за ознаками і симптомами ПпСН, що вимагають інтенсифікації терапії СН 3. Категорія 3: Погіршення; погіршення стану за NYHA/Росс або погіршення загального відчуття пацієнтом тяжкості захворювання (PGIS); подальше ранжування за доменом фізичного функціонування PedsQL 4. Категорія 4: Без змін; без змін за NYHA/Ross і без змін за PGIS; і подальше ранжування за доменом фізичного функціонування за опитувальником PedsQL

	5. Категорія 5: Поліпшення; поліпшення за NYHA/Росс або поліпшення за PGIS (ні те, ні інше не може бути гіршим); і подальше ранжування за доменом фізичного функціонування за опитувальником PedsQL)
17. Критерії оцінки безпеки	- Небажані явища (НЯ) і серйозні небажані явища (СНЯ) - Артеріальний тиск, частота серцевих скорочень - Зріст, вага та окружність голови (≤ 3 років) - Лабораторні показники (включаючи калій і сироватковий креатинін) - Виникнення ангіоневротичного набряку - Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ)
18. Статистичні методи	Частина 1 Дослідження ФК і ФД ФК і ФД параметри препарату LCZ696 будуть описово узагальнені за віковими групами (група 1: від 6 до < 18 років; група 2: від 1 до < 6 років; група 3: від 1 місяця до < 1 року) і дозами. Частина 2 Вивчення ефективності Охарактеризувати вплив препарату LCZ696 та еналаприлу на покращення або відсутність покращення стану пацієнтів за глобальною ранговою кінцевою точкою. Кінцеву точку оцінювали за стратифікованим критерієм рангової суми Вілкоксона (Kawaguchi 2011), стратифікованим за модифікованою віковою групою (група 1: від 6 до < 18 років; група 2а: від 2 до < 6 років; група 3а: від 1 місяця до< 2 років) і група за класом NYHA/Росс (клас I/II, клас III/IV).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Досліджувана популяція складається з дітей з СН у віці від 1 місяця до <18 років, які перебувають на стаціонарному або амбулаторному лікуванні, із системною систолічною дисфункцією лівого шлуночка; до Частини 1 включено щонайменше 18 пацієнтів, а до Частини 2 рандомізовано 360 пацієнтів у центрах по всьому світу. У Частині 1 і Частині 2 пацієнти будуть розділені на три групи залежно від віку: Група 1: від 6 до <18 років; Група 2: від 1 року до <6 років; Група 3: від 1 місяця до <1 року.
20. Результати ефективності	Статистично значущих відмінностей між 2 групами лікування в глобальній кінцевій точці рангу (імовірність Манна-Уітні, 0,52 [95% ДІ, 0,47–0,58]; шанси Манна-Уітні, 0,91 [95% ДІ, 0,72–1,14]; P=0,42) не виявлено. Подібні тенденції спостерігалися в усіх вікових групах. Не

	спостерігалося суттєвих відмінностей між двома групами лікування щодо частки пацієнтів із більш серйозними клінічними подіями (такими як смерть, включення до списку для невідкладної трансплантації серця або необхідність механічної підтримки кровообігу чи дихання; група сакубітрил/валсартан, n=19 [10,2 %]; група еналаприлу, n=30 [16,0 %]), або менш серйозними клінічними подіями (погіршення серцевої недостатності з або без необхідності лікування у відділенні інтенсивної терапії чи госпіталізації в загальну палату; група сакубітрилу/валсартану, n=18 [9,6 %]; еналаприлу, n=9 [4,8 %]). Більшість пацієнтів в обох групах лікування були включені до категорій без клінічних подій, але класифіковані як погіршеня, без змін або покращеня на основі повідомлених пацієнтом результатів і клінічної оцінки визначеної за класифікацією NYHA/Ross). Між групами лікування не спостерігалося істотних відмінностей у часі до першої клінічної події (скоригований коефіцієнт ризику, 1,07 [95% ДІ, 0,66–1,72]; P=0,80). На 52-му тижні частка пацієнтів у кожній групі лікування, які мали клінічно значуще покращення функціонального класу NYHA/Ross була однаковою (сакубітрил/валсартан, n=58 [37,7 %]; еналаприл, n=54 [34,0 %]). Зміни в класі NYHA/Ross були порівнянними між групами лікування на 52-му тижні (співвідношення шансів 1,1 [95% ДІ, 0,7–1,7]; номінальний двосторонній P=0,76). Під час дослідження в обох групах лікування спостерігалося покращення функціонального класу NYHA/Ross. Подібна тенденція спостерігалася і в окремих вікових групах. Частка пацієнтів із класом I за NYHA/Rossclass (без симптомів чи обмежень) зросла від базової лінії до 52-го тижня в обох групах лікування (з 13,4% до 48,5% у групі сакубітрилу/валсартану та з 18,1% до 47,5% у групі еналаприлу). Протягом усього дослідження спостерігалося збільшення частки пацієнтів із покращеним показником PGIS в обох групах лікування Однак на 52-му тижні не було різниці в зміні показника PGIS від початкового рівня між сакубітрилом/валсартаном та еналаприлом (співвідношення шансів 1,2 [95% ДІ 0,7–1,8]; номінальний двосторонній P=0,54).

	Покращення показників PedsQL, як повідомляли пацієнти, так і батьки, спостерігалися в обох групах лікування в усіх вікових групах і були співставними. У групі сакубітрилу/валсартану зміна загальної оцінки PedsQL від вихідного рівня перевищила раніше опублікований мінімальний клінічно значущий поріг різниці 4,5 на тижнях 36 і 52 як для PedsQL, як повідомляли пацієнти, так і батьки; однак цей поріг не був перевищений у групі еналаприлу. На 12-му тижні відмічено подібне зниження рівнів NT-proBNP порівняно з початковим рівнем (44% і 33% у групі сакубітрилу/валсартану та групі еналаприлу відповідно; P>0,05) Середні геометричні рівні NT-proBNP (експоненціальні від середніх значень до логарифмічного трансформованого NT-proBNP) для групи сакубітрилу/валсартану та групи еналаприлу статистично не відрізнялися. В групі сакубітрилу/валсартану та в групі еналаприлу 879,3 проти 737,4 пг/мл відповідно. В обох групах лікування спостерігалося значне зниження NT-proBNP порівняно з початковим рівнем вже на 4-му тижні з подальшим зниженням до 52-го тижня. Тоді як рівні NT-proBNP знизилися більше при застосуванні сакубітрилу/валсартану, ніж при застосуванні еналаприлу, на 4-му тижні (скориговане середнє геометричне співвідношення, 0,73 [95% ДІ, 0,61–0,87]); P=0,001), зниження було подібним між групами лікування на 12-му тижні (скоригований середній геометричний коефіцієнт, 0,91 [95% ДІ, 0,76–1,10]; P=0,32) і на 52-му тижні (скоригований середній геометричний коефіцієнт, 0,91 [95% ДІ, 0,69–1,20]; P=0,50).
21. Результати безпеки	Частота серйозних побічних ефектів була порівнянна між групами сакубітрилу/валсартану (36,9%) та еналаприлу (33,0%). Повідомлялося про ангіоневротичний набряк в одного пацієнта в групі еналаприлу. Частота НЯ склала 88,8%
22. Висновок (заключення)	Ефективність LCZ696 порівняно зі стандартним лікуванням еналаприлом для зниження смертності та захворюваності у дорослих пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду дає вагоме обгрунтування того, що LCZ696 може мати клінічно

	значущі переваги для педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Незважаючи на відмінності щодо етіології серцевої недостатності у дітей та дорослих із систолічною дисфункцією (або зниженою ФВЛШ), існує збіг у патофізіології та клінічному лікуванні обох популяцій .

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)