

**Звіт  
про клінічне випробування №1**

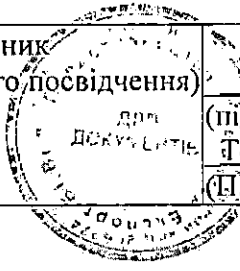
1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази 1 з однократними дозами з 3 періодами для оцінювання фармакокінетики та безпеки двох лікарських форм препарату СР-690550 з контрольованим вивільненням; протокол № А3921113
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 06 серпня 2010 р. по 27 серпня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сінгапур
9. Кількість досліджуваних	Загалом у дослідження було включено 12 учасників, яким був призначений досліджуваний препарат, і всі 12 учасників завершили участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі — Визначити фармакокінетику (ФК) препарату СР-690550 після вживання однократної пероральної дози 20 мг, яку застосовували у 2 різних лікарських формах з контрольованим вивільненням (СR), та однократної дози 10 мг, яку вживали у формі таблеток з негайним вивільненням (ІR). — Оцінити відносну біодоступність препарату СР-690550 після застосування 2 різних лікарських форм із контрольованим вивільненням (СR) порівняно з таблетками з негайним вивільненням (ІR). Вторинна мета Для оцінювання безпеки та переносимості однократну дозу 20 мг препарату СР-690550 застосовували перорально у 2 різних лікарських формах з контрольованим вивільненням (СR).
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите рандомізоване перехресне дослідження фази 1 з однократними дозами, з 3 періодами для порівняння ФК у здорових добровольців 2 різних лікарських форм з контрольованим вивільненням (СR) препарату СР-690550 з таблетками з негайним вивільненням (ІR). Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 6 послідовностей лікування, як описано в таблиці S1. Загалом у дослідження було включено 12 здорових учасників (по 2 на послідовність).

	<p><b>Таблиця S1. Послідовності лікування в дослідженні A3921113</b></p> <table border="1" data-bbox="598 201 1364 392"> <thead> <tr> <th>Послідовність</th> <th>Період 1</th> <th>Період 2</th> <th>Період 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 2)</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 2)</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>3 (n = 2)</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>4 (n = 2)</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>5 (n = 2)</td> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>6 (n = 2)</td> <td>C</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> </tbody> </table> <p>– Лікування А: однократна доза препарату СР-690550 (10 мг) у формі пероральної таблетки з негайним вивільненням (ІR).  – Лікування В: однократна пероральна доза препарату СР-690550 (20 мг) у формі екстемпорально приготовленої (ЕР) осмотичної капсули з цільовою швидкістю вивільнення приблизно 6 годин (осмотична капсула ЕР короткої тривалості).  – Лікування С: однократна пероральна доза препарату СР-690550 (20 мг) у формі ЕР осмотичної капсули з цільовою швидкістю вивільнення приблизно 12–14 годин (ЕР осмотична капсула короткої тривалості).</p> <p>Перед застосуванням досліджуваного препарату учасники проходили скринінг протягом 28 днів для підтвердження того, що вони відповідають критеріям участі в дослідженні. Учасники були госпіталізовані у відділ клінічних досліджень (CRU) щонайменше за 12 годин до застосування дози в день 1 і мали залишатися в CRU протягом 9 днів.</p>	Послідовність	Період 1	Період 2	Період 3	1 (n = 2)	A	B	C	2 (n = 2)	A	C	B	3 (n = 2)	B	C	A	4 (n = 2)	B	A	C	5 (n = 2)	C	A	B	6 (n = 2)	C	B	A
Послідовність	Період 1	Період 2	Період 3																										
1 (n = 2)	A	B	C																										
2 (n = 2)	A	C	B																										
3 (n = 2)	B	C	A																										
4 (n = 2)	B	A	C																										
5 (n = 2)	C	A	B																										
6 (n = 2)	C	B	A																										
12. Основні критерії включення	<p>Загалом 12 здорових учасників було набрано в дослідження.  Стать: 12 Ч/0 Ж  Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 29,4 (22/53) року</p>																												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 6 послідовностей лікування, як описано в таблиці S1. Загалом у дослідження було включено 12 здорових учасників (по 2 на послідовність).</p> <p><b>Таблиця S1. Послідовності лікування в дослідженні A3921113</b></p> <table border="1" data-bbox="598 1310 1340 1500"> <thead> <tr> <th>Послідовність</th> <th>Період 1</th> <th>Період 2</th> <th>Період 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 2)</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 2)</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>3 (n = 2)</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>4 (n = 2)</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>5 (n = 2)</td> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>6 (n = 2)</td> <td>C</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> </tbody> </table> <p>– Лікування А: однократна доза препарату СР-690550 (10 мг) у формі пероральної таблетки з негайним вивільненням (ІR).  – Лікування В: однократна пероральна доза препарату СР-690550 (20 мг) у формі екстемпорально приготовленої (ЕР) осмотичної капсули з цільовою швидкістю вивільнення приблизно 6 годин (осмотична капсула ЕР короткої тривалості).  – Лікування С: однократна пероральна доза препарату СР-690550 (20 мг) у формі ЕР осмотичної капсули з цільовою швидкістю вивільнення приблизно 12–14 годин (ЕР осмотична капсула короткої тривалості).</p> <p>Перед застосуванням досліджуваного препарату учасники проходили скринінг протягом 28 днів для підтвердження того, що вони відповідають критеріям участі в дослідженні. Учасники були госпіталізовані у відділ клінічних досліджень (CRU)</p>	Послідовність	Період 1	Період 2	Період 3	1 (n = 2)	A	B	C	2 (n = 2)	A	C	B	3 (n = 2)	B	C	A	4 (n = 2)	B	A	C	5 (n = 2)	C	A	B	6 (n = 2)	C	B	A
Послідовність	Період 1	Період 2	Період 3																										
1 (n = 2)	A	B	C																										
2 (n = 2)	A	C	B																										
3 (n = 2)	B	C	A																										
4 (n = 2)	B	A	C																										
5 (n = 2)	C	A	B																										
6 (n = 2)	C	B	A																										

	<p>щонайменше за 12 годин до застосування дози в день 1 і мали залишатися в CRU протягом 9 днів.</p> <p>Загальний об'єм забору крові для окремих учасників становив приблизно 192 мл.</p> <p>Змін у запланованому проведенні чи аналізі дослідження не було.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.
16. Критерії оцінювання ефективності	У цьому дослідженні оцінювання ефективності не проводилося.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), електрокардіограми (ЕКГ), артеріальний тиск (АТ), частота пульсу та лабораторні показники безпеки розглядалися та узагальнювалися на постійній основі протягом дослідження для оцінювання безпеки учасників. Описувались будь-які відхилення від норми результатів клінічних лабораторних аналізів, ЕКГ, АТ і частоти пульсу, що викликали потенційне клінічне занепокоєння. ПР описувались за допомогою Медичного словника термінології регуляторної діяльності (ред. 13.0).
18. Статистичні методи	<p>Значення <math>AUC_{inf(dn)}</math>, <math>AUC_{last(dn)}</math> і <math>C_{max(dn)}</math>, трансформовані за натуральним логарифмом, аналізувалися з використанням моделі змішаних ефектів, у якій послідовність, період і лікування були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень.</p> <p>Відносна біодоступність (<math>F_{rel}</math>) оцінювалась як співвідношення нормалізованих за дозою скоригованих геометричних середніх значень для капсул препарату CP-690550 з контрольованим вивільненням (CR) і таблеток препарату CP-690550 з негайним вивільненням (IR) для <math>AUC_{inf}</math>.</p> <p>ФК-параметри <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf(dn)}</math>, <math>AUC_{last(dn)}</math>, <math>C_{max(dn)}</math>, <math>C_{12h}</math>, <math>C_{24h}</math>, <math>T_{max}</math> і <math>t_{1/2}</math> були описово узагальнені за групою лікування. Концентрації зазначалися й описово узагальнювалися за часом відбору зразків для ФК та групою лікування.</p> <p>Дані з безпеки були представлені в табличному форматі й узагальнені описово, де це доречно.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 12 Ч/0 Ж</p> <p>Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 29,4 (22/53) року</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 0/0/12/0</p>
20. Результати ефективності	У цьому дослідженні оцінювання ефективності не проводилося.

21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження випадків смерті, серйозних ПР, тяжких ПР, відміни препарату через ПР або зниження дози / тимчасової відміни препарату через ПР зареєстровано не було. ПР будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням ПР узагальнено в таблиці S7. Учасники мали легкі ПР: відчуття холоду (1 учасник) і гематому (1 учасник); реакція відчуття холоду було пов'язане з лікуванням.</p> <p><b>Таблиця S7. Побічні реакції, що виникли після початку лікування (пов'язані з лікуванням) будь-якої причинної обумовленості</b></p> <table border="1" data-bbox="598 539 1433 920"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Кількість учасників</th> <th colspan="3">CP-690 550 (однократна пероральна доза)</th> </tr> <tr> <th>10 мг IR</th> <th>20 мг CR 6 годин</th> <th>20 мг CR 12 годин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Учасники, придатні для оцінювання ПР</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Кількість ПР</td> <td>0</td> <td>1 (0)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td>Учасники з</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ПР</td> <td>0</td> <td>1 (0)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td>  Серйозні ПР</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Тяжкі ПР</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Відміна препарату через ПР</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Зниження дози або тимчасова відміна препарату через ПР</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату. Учасників рахували лише раз на кожну групу лікування в кожному рядку, за винятком кількості ПР. Серйозні ПР зазначено згідно з оцінкою дослідника. Використовувалось кодування Медичного словника термінології регуляторної діяльності (ред. 13.0). IR — негайне вивільнення; CR — контрольоване вивільнення; ПР — побічна реакція.</p>	Кількість учасників	CP-690 550 (однократна пероральна доза)			10 мг IR	20 мг CR 6 годин	20 мг CR 12 годин	Учасники, придатні для оцінювання ПР	12	12	12	Кількість ПР	0	1 (0)	2 (1)	Учасники з				ПР	0	1 (0)	2 (1)	Серйозні ПР	0	0	0	Тяжкі ПР	0	0	0	Відміна препарату через ПР	0	0	0	Зниження дози або тимчасова відміна препарату через ПР	0	0	0
Кількість учасників	CP-690 550 (однократна пероральна доза)																																							
	10 мг IR	20 мг CR 6 годин	20 мг CR 12 годин																																					
Учасники, придатні для оцінювання ПР	12	12	12																																					
Кількість ПР	0	1 (0)	2 (1)																																					
Учасники з																																								
ПР	0	1 (0)	2 (1)																																					
Серйозні ПР	0	0	0																																					
Тяжкі ПР	0	0	0																																					
Відміна препарату через ПР	0	0	0																																					
Зниження дози або тимчасова відміна препарату через ПР	0	0	0																																					
22. Висновок (заключення)	<p>– Після перорального прийому однократної дози препарату CP-690550 значення <math>T_{max}</math> досягалося пізніше для лікарських форм осмотичних капсул із контрольованим вивільненням з медіаною <math>T_{max}</math> 5 і 13 годин для лікарських форм із контрольованим вивільненням через 6 і 12 годин відповідно порівняно з 0,5 години для лікарської форми з негайним вивільненням (IR). Співвідношення середніх геометричних значень <math>C_{max(dn)}</math> відносно IR становило 17,24 та 7,50 % для 6-годинних і 12-годинних лікарських форм із контрольованим вивільненням (CR) відповідно. Середній видимий період напіввиведення становив 5,8 і 6,1 години для 6-годинних і 12-годинних лікарських форм із контрольованим вивільненням (CR) відповідно порівняно з 3,4 години для лікарської форми препарату з негайним вивільненням (IR).</p> <p>– З огляду на співвідношення скоригованих середніх геометричних значень <math>AUC_{(0-dn)}</math>, відносна біодоступність для лікарських форм із контрольованим вивільненням (CR) становила приблизно 80,1 та 55,4 % для лікарських форм із контрольованим вивільненням через 6 і 12 годин відповідно порівняно з лікарською формою з негайними вивільненням (IR).</p> <p>- У цьому дослідженні лікарські форми препарату CP-690550 вважалися безпечними і добре переносилися.</p>																																							

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



DocuSigned by:

(підпис)  
Тетяна ІЛЬЧЕНКО  
(І.П.Б.)

2252AF904E4A4...

**Звіт  
про клінічне випробування №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване частково перехресне дослідження фази I для оцінювання фармакокінетики (ФК) і безпеки трьох лікарських форм із модифікованим вивільненням (MR) та однієї лікарської форми з негайним вивільненням (IR) тофацитинібу (CP-690550) у здорових добровольців; протокол № A3921131
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 25 листопада 2011 р. по 29 грудня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сінгапур
9. Кількість досліджуваних	Досліджуваний препарат був призначений загалом 30 учасникам чоловічої статі. Усі учасники застосовували досліджуваний препарат і завершили участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна.</b> Оцінити ФК тофацитинібу (CP-690550) натще після застосування однократної пероральної дози 22 мг трьох різних лікарських форм препарату з модифікованим вивільненням (MR): (1) MR-A; (2) MR-B1; (3) MR-B2 — і (4) однократної пероральної дози 10 мг поточної лікарської форми з негайним вивільненням (IR). Оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів на дві різні форми MR — MR-A і MR-B1. Оцінити відносну біодоступність трьох різних лікарських форм з модифікованим вивільненням (MR-A, MR-B1, MR-B2) у порівнянні з лікарською формою тофацитинібу з негайним вивільненням (IR)(CP-690550). <b>Вторинна.</b> Оцінити безпеку і переносимість однократної дози тофацитинібу (CP-690550) 10 мг лікарської форми з негайним вивільненням (IR) та одноразової дози 22 мг лікарських форм із модифікованим вивільненням (MR) у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите частково перехресне дослідження фази I з однократними дозами, 4 періодами та 6 послідовностями для оцінювання фармакокінетики (ФК) трьох лікарських форм з модифікованим вивільненням (MR) порівняно з лікарською формою тофацитинібу з негайним вивільненням (IR) натще. Також оцінювався вплив їжі на ФК

	<p>лікарських форм MR-A та MR-B1. Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 6 послідовностей лікування (таблиця S1). Тридцять (30) здорових учасників чоловічої статі були включені в дослідження (по 5 осіб у кожній послідовності лікування). Кожна послідовність лікування складалася з 4 періодів.</p> <p><b>Таблиця S1. Схема послідовностей у дослідженні</b></p> <table border="1" data-bbox="598 392 1455 616"> <thead> <tr> <th>Послідовність (Загалом N = 30)</th> <th>Період 1 (після їжі)</th> <th>Період 2 (натще)</th> <th>Період 3 (натще)</th> <th>Період 4 (натще)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (N = 5)</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>2 (N = 5)</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>E</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>3 (N = 5)</td> <td>B</td> <td>D</td> <td>E</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>4 (N = 5)</td> <td>B</td> <td>D</td> <td>C</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>5 (N = 5)</td> <td>A</td> <td>E</td> <td>C</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>6 (N = 5)</td> <td>B</td> <td>E</td> <td>D</td> <td>F</td> </tr> </tbody> </table> <p>N — кількість учасників.</p> <p>Досліджуване лікування складалося з однократних пероральних доз тофацитинібу, що вводилися в такий спосіб. Лікування А: 22 мг MR-A після вживання їжі. Лікування В: 22 мг MR-B1 після вживання їжі. Лікування С: 22 мг MR-A натще. Лікування D: 22 мг MR-B1 натще. Лікування E: 22 мг MR-B2 натще. Лікування F: таблетки з IR 10 мг (2 × 5 мг) натще.</p> <p>Учасники проходили скринінг протягом 28 днів після першої дози досліджуваного препарату. Учасники були госпіталізовані у відділ клінічних досліджень (CRU) щонайменше за 12 годин перед застосуванням дози в день 1 у періоді 1 і мали залишатися в CRU до завершення дослідження (загалом 11 ночей і 11 днів). Застосування препарату в періодах 1, 2 і 3 супроводжувалося періодом вимиванням тривалістю щонайменше 72 години. Кожен наступний період дослідження (періоди 2, 3 та 4) розпочинався відразу після завершення процедури відбору 72-годинних зразків для ФК у день 4 попереднього періоду.</p>	Послідовність (Загалом N = 30)	Період 1 (після їжі)	Період 2 (натще)	Період 3 (натще)	Період 4 (натще)	1 (N = 5)	A	C	D	F	2 (N = 5)	A	C	E	F	3 (N = 5)	B	D	E	F	4 (N = 5)	B	D	C	F	5 (N = 5)	A	E	C	F	6 (N = 5)	B	E	D	F
Послідовність (Загалом N = 30)	Період 1 (після їжі)	Період 2 (натще)	Період 3 (натще)	Період 4 (натще)																																
1 (N = 5)	A	C	D	F																																
2 (N = 5)	A	C	E	F																																
3 (N = 5)	B	D	E	F																																
4 (N = 5)	B	D	C	F																																
5 (N = 5)	A	E	C	F																																
6 (N = 5)	B	E	D	F																																
12. Основні критерії включення	<p>Дослідження охоплювало здорових учасників чоловічої та (або) жіночої статі (не здатних до дітонародження) віком від 21 до 55 років включно, з індексом маси тіла від 17,5 до 30,5 кг/м<sup>2</sup> і загальною масою тіла &gt; 50 кг для чоловіків і &gt; 45 кг для жінок.</p>																																			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>У період 1, після утримання від уживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 8 годин, учасникам давали стандартний сніданок з високим вмістом жирів за 30 хвилин до застосування досліджуваного препарату. Учасники отримували препарат MR-A (група А) або препарат MR-B1 (група В) через 30 хвилин (± 5 хвилин) після початку сніданку. Досліджуваний препарат уживали, запиваючи 240 мл води кімнатної температури.</p> <p>Застосування препарату в періодах 1, 2 або 3 супроводжувалося періодом вимиванням тривалістю щонайменше 72 години. Кожен наступний період дослідження (періоди 2, 3 та 4) розпочинався відразу після завершення процедури відбору 72-годинних зразків для ФК у день 4 попереднього періоду. Отже, 72-годинний зразок для ФК в періодах 1, 2 і 3 був тим самим, що й зразок для ФК, узятий перед застосуванням дози</p>																																			

	(0 годин) для періодів 2, 3 і 4 відповідно. У періодах 2, 3 і 4 досліджуваний препарат уживали, запиваючи 240 мл води кімнатної температури, після утримання від уживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 8 годин. Для застосування препарату протягом усіх періодів учасники ковтали досліджуваний препарат цілком, не розжовуючи лікарський засіб перед ковтанням. У всі періоди застосування препарату вживання їжі дозволялося лише через 4 години після вживання препарату. Воду не пили протягом 1 години до застосування досліджуваного препарату та 1 години після цього. Для стандартизації умов у дні відбору зразків для аналізу ФК усі учасники мали утримуватися від лежання щонайменше протягом перших 4 годин після застосування препарату (за винятком випадків, коли це було необхідно для вимірювання артеріального тиску й частоти пульсу та проведення ЕКГ).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовувалося.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпечності охоплювали побічні явища (ПЯ), оцінку потенційної можливості медикаментозного ураження печінки (закон Хая), лабораторні обстеження, фізикальні огляди, основні показники життєдіяльності й електрокардіограми (ЕКГ).
18. Статистичні методи	Вплив їжі та відносної біодоступності на параметри ФК визначалися за допомогою побудови 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) навколо оціночної різниці між досліджуваним і лікуванням порівняння із застосуванням моделі змішаних ефектів на основі даних, перетворених за натуральним логарифмом. Модель змішаних ефектів була реалізована з використанням SAS PROC Mixed, з методом оцінювання REML та алгоритмом ступенів свободи Кенварда — Роджера. Для оцінювання ефекту вживання їжі на MR-A та MR-B1 трансформовану за натуральним логарифмом площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від моменту часу 0 до безкінечності ( $AUC_{inf}$ ), площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від моменту часу 0 до часу останньої концентрації ( $C_{last}$ ) ( $AUC_{last}$ ), що піддається кількісному вимірюванню, і максимальну концентрацію в плазмі крові в межах інтервалу дозування ( $C_{max}$ ) аналізували окремо для кожної лікарської форми з модифікованим вивільненням (MR), використовуючи модель змішаних ефектів, у якій лікування було фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х ДІ були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень. Тофацитиніб, що вживався натще, був препаратом порівняння,

	<p>а тофацитиніб, який застосовувався після вживання їжі, був досліджуваним препаратом для кожної лікарської форми (MR-A та MR-B1).</p> <p>Для оцінювання відносної біодоступності лікарських форм з модифікованим вивільненням (MR) порівняно з лікарською формою з негайним вивільненням (IR) трансформовані за натуральним логарифмом, нормалізовані за дозою значення <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>C_{max}</math> аналізували окремо для кожної лікарської форми MR з використанням моделі змішаних ефектів, у якій лікування було фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом, як описано вище для впливу вживання їжі. Кожна лікарська форма тофацитинібу з модифікованим вивільненням (MR) натще була досліджуваним препаратом, тоді як лікарська форма з негайним вивільненням (IR) натще була препаратом порівняння.</p> <p>Параметри ФК описово узагальнювалися за групою лікування. Для значень <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>C_{max}</math> будували графік залежності індивідуальних параметрів учасника від отриманого лікування. Концентрації зазначалися й описово узагальнювалися за часом відбору зразків для ФК та групою лікування.</p> <p>Усіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату, було включено в аналізи безпеки й табличні переліки. Зведені таблиці, розділені за групою лікування, були підготовлені для оцінювання будь-якого потенційного ризику, пов'язаного з безпечністю та переносимістю тофацитинібу. Описувались будь-які відхилення від норми результатів клінічних лабораторних аналізів, ЕКГ або основних показників життєдіяльності, що викликали потенційне клінічне занепокоєння. Формальних аналізів даних щодо безпеки не планувалося.</p>																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Стать: 30 Ч/0 Ж Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 31,7 (22/55) року Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 0/0/30/0																											
20. Результати ефективності	У цьому дослідженні оцінювання ефективності не проводилося.																											
21. Результати безпеки	<p>Випадків смерті, серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких ПР або припинення лікування через ПР зареєстровано не було. У жодного з пацієнтів не було зареєстровано зниження дози або тимчасового припинення застосування досліджуваного препарату через ПР. ПР будь-якої причинної обумовленості наведено в таблиці S8. Більшість ПР вважалися легкими за ступенем тяжкості та були пов'язані з лікуванням. Жодні з ПР не вважалися клінічно важливими, і жодна ПР не виникла більш ніж в 1 учасника в будь-якій групі лікування, за винятком головного болю, який був зареєстрований у 2 учасників, які отримували препарат за схемою 22 мг MR-A (після вживання їжі).</p> <p><b>Таблиця S8. Частота побічних явищ, які виникли після початку лікування</b></p> <table border="1" data-bbox="596 1765 1453 2002"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">Будь-якої причинної обумовленості (пов'язані з лікуванням)</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Тофацитиніб</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Системно-органний клас</td> <td>22 мг MR-A</td> <td>22 мг MR-B1</td> <td>22 мг MR-A</td> <td>22 мг MR-B1</td> <td>22 мг MR-B2</td> <td>10 мг IR</td> </tr> <tr> <td>Переважний термін</td> <td>(після їжі)</td> <td>B1 (після їжі)</td> <td>(натще N = 20)</td> <td>(натще N = 20)</td> <td>(натще N = 20)</td> <td>(натще N = 30)</td> </tr> </tbody> </table>		Будь-якої причинної обумовленості (пов'язані з лікуванням)						Тофацитиніб						Системно-органний клас	22 мг MR-A	22 мг MR-B1	22 мг MR-A	22 мг MR-B1	22 мг MR-B2	10 мг IR	Переважний термін	(після їжі)	B1 (після їжі)	(натще N = 20)	(натще N = 20)	(натще N = 20)	(натще N = 30)
	Будь-якої причинної обумовленості (пов'язані з лікуванням)																											
	Тофацитиніб																											
Системно-органний клас	22 мг MR-A	22 мг MR-B1	22 мг MR-A	22 мг MR-B1	22 мг MR-B2	10 мг IR																						
Переважний термін	(після їжі)	B1 (після їжі)	(натще N = 20)	(натще N = 20)	(натще N = 20)	(натще N = 30)																						

	Кількість учасників N = 15 (жі)					
	N = 15					
<b>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</b>						
Біль у животі	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
Діарея	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
<b>Порушення з боку нервової системи</b>						
Головний біль	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0
<b>Порушення з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння</b>						
Закладеність носа	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
Ринорея	0	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
<b>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>						
Еритема	0	0	1 (0)	0	1 (0)	1 (0)
Висип	0	0	1 (0)	1 (0)	0	1 (0)
Результати охоплюють усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.						
Пацієнти враховувались лише один раз для кожної групи захворювань у рядку.						
Використовувалось кодування Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA) редакції 14.1.						
MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності; N — загальна кількість учасників, що отримують лікування, у зазначеній популяції; n — кількість учасників з побічними явищами під час досліджуваного лікування або під час латентного періоду.						
Під час фізикальних оглядів, проведених після застосування першої дози досліджуваного препарату, не було виявлено жодних відхилень від норми, які відповідали б критеріям реєстрації як ПЯ. Жодні індивідуальні відхилення від норми результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності або значень ЕКГ не були оцінені дослідником як клінічно значущі, і про них не повідомлялося як про ПЯ.						
22. Висновок (заключення)	<p>— Усі 3 лікарські форми з модифікованим вивільненням (MR) (MR-A, MR-B1 та MR-B2) характеризувалися більш пізнім досягненням <math>T_{max}</math> порівняно з лікарською формою з негайним вивільненням (IR) після застосування однократних пероральних доз натще.</p> <p>— Порівняно з лікарською формою з негайним вивільненням (IR), скориговане за моделлю середнє геометричне значення <math>C_{max}</math> для MR-A було подібним (співвідношення: 92,28 %, 90%-й ДІ: [82,21 %, 103,57 %]), тоді як воно було нижчим для MR-B1 (83,72 % [74,59 %, 93,97 %]) і MR-B2 (55,59 % [49,53 %, 62,40 %]) після одноразових пероральних доз натще.</p> <p>— З огляду на співвідношення (90%-ві ДІ) скоригованих середніх геометричних значень для нормалізованих за дозою значень <math>AUC_{inf}</math>, відносна біодоступність за перорального застосування лікарських форм з модифікованим вивільненням (MR) порівняно з лікарською формою з негайним вивільненням (IR) становила 91,39 % (87,20 %, 95,79 %) для MR-A; 96,60 % (92,17 %, 101,24 %) для MR-B1 і 89,30 % (85,22 %, 93,59 %) для MR-B2.</p> <p>— Одночасне вживання з їжею з високим вмістом жирів підвищував значення <math>C_{max}</math> для лікарської форми препарату MR-A на 13 % (співвідношення: 113,09 %, 90%-й ДІ: 99,54 %, 128,48 %) без зміни значення <math>AUC_{inf}</math> (співвідношення: 100,22 %, 90%-й ДІ: 94,86 %, 105,90 %). Для лікарської форми MR-B1 їжа</p>					

	<p>з високим вмістом жирів підвищувала значення <math>C_{max}</math> на 53 % (співвідношення: 153,33 %, 90%-й ДІ: 134,97 %, 174,20 %) без впливу на значення <math>AUC_{inf}</math> (співвідношення: 104,50 %, 90%-й ДІ: 98,91 %, 110,42 %).</p> <p>– Було показано, що тофацитиніб безпечний і добре переноситься здоровими добровольцями, які отримували однократні дози 10 мг лікарської форми з негайним вивільненням (IR) та однократні дози 22 мг лікарської форми з модифікованим вивільненням (MR).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by: _____ (підпис) 1A2282AF904E4A4... Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)</p>



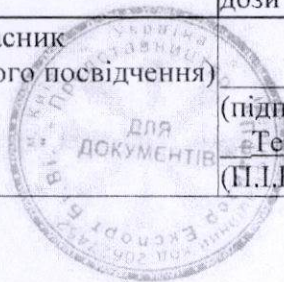
**Звіт  
про клінічне випробування №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельязн (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите двостороннє перехресне дослідження фази I для оцінювання фармакокінетики (ФК), безпеки та біодоступності тофацитинібу після застосування однократної пероральної дози препарату модифікованого вивільнення (MR) 11 мг порівняно з препаратом MR 22 мг у здорових добровольців; протокол № A3921132
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 листопада 2012 р. по 10 грудня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сінгапур
9. Кількість досліджуваних	Досліджуваний препарат був призначений усього 20 учасникам. Усі учасники застосовували досліджуваний препарат і завершили участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було оцінити фармакокінетику (ФК) і біодоступність тофацитинібу після застосування однократної пероральної дози препарату з модифікованим вивільненням (MR) 11 мг порівняно з однократною пероральною дозою MR 22 мг у здорових добровольців натще. Вторинною метою була оцінити безпеку та переносимість однократних доз тофацитинібу MR 11 мг і MR 22 мг у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите двостороннє перехресне дослідження фази I з 2 періодами для оцінювання ФК та безпеки 2 доз (11 мг і 22 мг) лікарської форми тофацитинібу з модифікованим вивільненням (MR) у здорових добровольців натще. Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 2 послідовностей лікування, як описано в таблиці S1. Загалом у дослідження мали бути включені приблизно 20 здорових учасників чоловічої та жіночої статі (не здатних до дітонародження) (по 10 осіб для кожної послідовності лікування). Кожна послідовність лікування складалася з 2 періодів. <b>Таблиця S1. Послідовності лікування</b>
	<b>Послідовність      Період 1      Період      Період 2</b>

	<b>ВИМИВАННЯ</b>			
	1 (N = 10)	A	Щонайменше	B
	2 (N = 10)	B	72 години	A
	Скорочення: MR — модифіковане вивільнення; N — кількість учасників. Група A — однократна пероральна доза таблетки тофацитинібу MR 11 мг, яка вживається натще. Група B — одноразова пероральна доза таблетки тофацитинібу MR 22 мг, яка вживається натще.			
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та (або) жінки (не здатні до дітонародження) віком від 21 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м <sup>2</sup> і загальною масою тіла > 45 кг.			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Після утримання від уживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 8 годин учасники отримували досліджувані препарати, запиваючи їх водою кімнатної температури загальним об'ємом до 240 мл. Учасники ковтали досліджуваний препарат цілком, не розжовуючи, не розчавлюючи й не розділяючи лікарський препарат перед ковтанням. Додаткове вживання їжі було заборонене протягом щонайменше 4 годин після отримання дози препарату. Утримувалися від води протягом 1 години до введення досліджуваного препарату та 1 години після цього.			
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.			
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.			
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.			
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість тофацитинібу оцінювали за допомогою моніторингу побічних реакцій (ПР) і серйозних ПР (СПР), моніторингу потенційних випадків медикаментозного ураження печінки, лабораторних показників клінічної безпеки, оцінки основних показників життєдіяльності (артеріального тиску [АТ] і частоти пульсу), моніторингу електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикального огляду й тесту QuantiFERON® – TB Gold In-Tube (QFT).			
18. Статистичні методи	<u>Фармакокінетика.</u> Для оцінювання біодоступності тофацитинібу MR 11 мг порівняно з тофацитинібом MR 22 мг трансформовану за натуральним логарифмом, нормалізовану за дозою площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від моменту часу 0 до безкінечності ( $AUC_{inf}$ ) ( $AUC_{inf(dn)}$ ), площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню ( $AUC_{last}$ ) ( $AUC_{last(dn)}$ ), і максимальну спостережувану концентрацію ( $C_{max}$ ) ( $C_{max(dn)}$ ) аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, у якій лікування, послідовність і період були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були			

	<p>виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень. Тофацитиніб MR 22 мг використовувався як препарат порівняння, а тофацитиніб MR 11 мг — як досліджуваний препарат.</p> <p>Параметри ФК тофацитинібу були описово узагальнені за лікуванням. Для розрахунку значень <math>AUC_{inf(dn)}</math>, <math>AUC_{last(dn)}</math> і <math>C_{max(dn)}</math>, параметри окремих учасників наносились на графік залежно від лікування.</p> <p>Концентрації зазначалися й описово узагальнювалися за часом відбору зразків для ФК та групою лікування.</p> <p><u>Безпека.</u> ПР, лабораторні дані, дані основних показників життєдіяльності були клінічно розглянуті, включені до переліку й узагальнені. Були підготовлені зведені таблиці, розділені за групою лікування, для оцінювання будь-якого потенційного ризику, пов'язаного з безпекою та переносимістю введення тофацитинібу MR 11 мг і тофацитинібу MR 22 мг.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 20 Ч/0 Ж</p> <p>Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 31,3 (21/48) роки</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 0/0/20/0</p>
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.
21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження випадків смерті зареєстровано не було. У жодного учасника не спостерігалось СПР, тяжких ПР, припинення участі в дослідженні через ПР, зниження дози або тимчасового припинення застосування досліджуваного препарату через ПР.</p> <p>У 2 учасників було зареєстровано по 1 ПР будь-якої причинної обумовленості під час цього дослідження: 1 учасник (ПР «пустула ротової порожнини») після застосування тофацитинібу MR 11 мг та 1 учасник (ПР «забиття») після застосування тофацитинібу MR 22 мг. Обидві ПР були зареєстровані протягом періоду 1. Помітної різниці в частоті ПР між групами лікування не спостерігалось. Одне з повідомлень про ПР (пустула ротової порожнини) уважалася такою, що пов'язана з досліджуваним лікуванням. Усі ПР були оцінені як легкі. Клінічно значущих змін результатів лабораторних аналізів безпеки, основних показників життєдіяльності або ЕКГ виявлено не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>— Дозування тофацитинібу MR 11 мг і MR 22 мг характеризувались однаковою медіаною значень <math>T_{max}</math> та аналогічними значеннями термінального <math>t_{1/2}</math>. Рівні експозиції (<math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math>) після застосування таблетки MR 22 мг були приблизно вдвічі більшими, ніж після вживання таблетки MR 11 мг, а співвідношення (90%-й ДІ) скоригованих геометричних середніх (MR 11 мг/MR 22 мг) для значень <math>AUC_{inf(dn)}</math> і <math>C_{max(dn)}</math> становили 97,73 % (94,62 %, 100,94 %) і 99,96 % (90,91 %, 109,91 %) відповідно. Ці результати свідчать про пропорційне збільшення рівнів експозиції з дозою препарату.</p> <p>— Тофацитиніб, що застосовувався у лікарській формі з модифікованим вивільненням (MR), був безпечним і добре переносився здоровими добровольцями, які отримували разові</p>

	دوزى ٲاٲلٲوك MR 11 مؑ ٲ MR 22 مؑ.
زٲاٲنٲك (ٲلاسنٲك رٲٲسٲراٲٲٲونو ٲوسٲٲدٲننٲا)	<p>DocuSigned by:</p> <p>(ٲٲدٲس) 1A2252AF904E4A4...</p> <p>ٲٲٲاٲنا ٲٲٲٲنكو</p> <p>(ٲ.ٲ.ٲ.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване двостороннє перехресне дослідження фази 1 з однократним застосуванням у здорових добровольців для оцінювання фармакокінетики, біодоступності та безпеки лікарської форми тофацитинібу з модифікованим (продлонгованим) вивільненням порівняно з лікарською формою тофацитинібу з негайним вивільненням; протокол № A3921163
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 серпня 2013 р. по 31 серпня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 26 учасників були рандомізовані й отримали призначення досліджуваного препарату. Усі учасники отримали досліджуваний препарат і завершили участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою було визначити еквівалентність ступеня впливу в разі застосування тофацитинібу з модифікованим вивільненням (MR) у дозі 11 мг порівняно із застосуванням лікарської форми препарату з негайним вивільненням (IR) у дозі 10 мг натще. Вторинними цілями були: 1) оцінити фармакокінетику (ФК) однократної дози препарату тофацитинібу MR 11 мг натще; 2) оцінити безпечність і переносимість одноразових доз тофацитинібу MR 11 мг у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите рандомізоване перехресне дослідження фази 1 з 2 періодами, 2 препаратами та 2 послідовностями лікування для оцінювання ФК, відносної біодоступності (БА) і безпеки однократної дози тофацитинібу MR 11 мг порівняно з однократною дозою тофацитинібу IR 10 мг у здорових добровольців натще. Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 2 послідовностей лікування, як описано в таблиці S1. Загалом у дослідження мали бути включені 26 здорових учасників чоловічої та жіночої статі (не здатних до дітонародження), приблизно по 13 у кожній послідовності лікування. У день 1 обох періодів лікування (періоди 1 і 2) учасники отримували таблетки тофацитинібу MR 1 × 11 мг (11 мг) (група

	<p>лікування А) або таблетки тофацитинібу IR 2 × 5 мг (10 мг) (група лікування В) після завершення обстежень перед застосуванням препарату.</p> <p><b>Таблиця S1. Послідовності лікування</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Послідовність</th> <th>Період 1</th> <th>Період вимивання</th> <th>Період 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (кількість учасників — 13)</td> <td>Група А</td> <td>Щонайменше</td> <td>Група В</td> </tr> <tr> <td>2 (кількість учасників — 13)</td> <td>Група В</td> <td>72 години</td> <td>Група А</td> </tr> </tbody> </table> <p>Група А — однократна пероральна доза тофацитинібу MR 11 мг, що вживається як 1 таблетка MR 11 мг натще. Група В — однократна пероральна доза тофацитинібу IR 10 мг, що вживається як 2 таблетки IR 5 мг натще. Скорочення: IR — негайне вивільнення; MR — модифіковане вивільнення.</p> <p>Після введення досліджуваного препарату в періоді 1 і періоді 2 були зібрані серійні зразки крові для оцінювання ФК. Крім того, у суб'єктів, які отримували тофацитиніб MR 11 мг (група А), збирали зразки фекалій та досліджували їх на вихід таблеток.</p>	Послідовність	Період 1	Період вимивання	Період 2	1 (кількість учасників — 13)	Група А	Щонайменше	Група В	2 (кількість учасників — 13)	Група В	72 години	Група А
Послідовність	Період 1	Період вимивання	Період 2										
1 (кількість учасників — 13)	Група А	Щонайменше	Група В										
2 (кількість учасників — 13)	Група В	72 години	Група А										
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та (або) жінки, не здатні до дітонародження, віком від 18 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м <sup>2</sup> і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів).												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Після утримання від вживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували досліджуваний препарат (таблиця S1) приблизно о 08:00 годині (± 2 години). Співробітники дослідницького центру вводили досліджуваний препарат протягом кожного періоду з водою кімнатної температури із загальним об'ємом 240 мл. Учасники ковтали досліджуваний препарат цілком, не розжовуючи лікарський засіб перед ковтанням.												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.												
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.												
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.												
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість тофацитинібу оцінювали за допомогою моніторингу побічних реакцій (ПР) і серйозних ПР (СПР), фізикальних оглядів, електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях і лабораторних аналізів показників безпеки.												
18. Статистичні методи	<u>Фармакокінетика.</u> Трансформовану за натуральним логарифмом площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до безкінечності ( $AUC_{inf}$ ), площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню ( $AUC_{last}$ ), і максимальну концентрацію в плазмі крові ( $C_{max}$ ), скориговану залежно від лікарської форми ( $C_{max(f,d)}$ ), аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, у якій лікування, послідовність і період були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності —												

	<p>випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень. Тофацитиніб IR 10 мг використовувався як препарат порівняння, а тофацитиніб MR 11 мг — як досліджуваний препарат.</p> <p>Висновок про еквівалентність досліджуваного лікування порівняно з еталонним лікуванням робили в тому випадку, якщо 90%-й ДІ для скоригованого середнього геометричного співвідношення (MR/IR) для значення <math>AUC_{inf}</math> (якщо дані давали змогу, в іншому випадку — <math>AUC_{last}</math>) не виходив за межі діапазону прийнятності від 80 до 125 %.</p> <p>ФК-параметри <math>AUC_{inf}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>C_{max(adj)}</math>, час до <math>C_{max}</math> (<math>T_{max}</math>) та термінальний період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>) тофацитинібу були описово узагальнені за лікуванням. Концентрації тофацитинібу перераховувалися й описово узагальнювалися за групою лікування та часом відбору ФК-зразків (номінальний час після застосування препарату).</p> <p><b>Безпека.</b> Оцінки безпеки були узагальнені відповідно до стандартів Спонсора щодо звітності про безпеку.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 21 Ч/5 Ж</p> <p>Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 33,6 (19/54) років</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/інші: 22/1/3</p>
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.
21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження випадків смерті зареєстровано не було. В учасників, які брали участь у цьому дослідженні, СПР або тяжких СПР зареєстровано не було. Випадків повної відміни препарату або зниження дози чи тимчасової відміни препарату через ПР зареєстровано не було.</p> <p>Серед усіх ПР, які були зараховані до дії тофацитинібу, найбільша кількість учасників повідомляла про ПР, що стосувалися системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту». Найчастіше (<math>\geq 2</math> учасників) повідомлялося про такі ПР, як нудота, біль у животі, біль у спині, головний біль і синець у місці проколу судини. Не повідомлялося про інші ПР, частота яких перевищувала б виявлення в <math>\geq 2</math> учасників. Усі ПР вважалися такими, що пов'язані з лікуванням, за винятком 2 ПР синця в місці проколу судини. У 4 учасників були зареєстровані ПР, які оцінювались як помірного ступеня тяжкості; решта ПР були оцінені як легкі.</p> <p>Лабораторні аналізи проводилися на базовому рівні та наприкінці дослідження (період 2, день 3) після того, як учасники отримували одноразові дози як MR 11 мг, так і IR 10 мг. Тому пов'язувати відхилення від норми з тією чи іншою лікарською формою неможливо. Відхилення від норми результатів лабораторних аналізів були зареєстровані в 11 учасників наприкінці дослідження. Дев'ятеро (9) з 11 учасників мали результат середнього об'єму тромбоцитів (MPV), який відповідав первинним критеріям відхилення від</p>

	<p>норми (<math>&gt; 1,1 \times \text{ВМН}</math>); троє з цих учасників також відповідали вторинним критеріям відхилення від норми (<math>&gt; 1,1 \times \text{вихідний рівень}</math>).</p> <p>Двоє (2) з 11 пацієнтів мали результат аналізу крові/гемоглобіну в сечі (якісного), що відповідав критеріям первинного та вторинного відхилень від норми; решта результатів лабораторних аналізів сечі були в нормі. Учасники, значення яких відповідали критеріям вторинного відхилення від норми наприкінці дослідження, також мали вихідні значення, що виходили за межі діапазонів нормальних значень. Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не було клінічно значущим і не розглядалося як ГПР.</p> <p>У жодного учасника не було зареєстровано відхилень від норми основних показників життєдіяльності або значень ЕКГ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>– Однократна доза лікарської форми тофацитинібу MR 11 мг еквівалентна дозі тофацитинібу IR 10 мг натще, оскільки 90%-й ДІ для співвідношення (MR/IR) скоригованих геометричних середніх значень <math>AUC_{inf}</math> не виходило за межі інтервалу від 80 до 125 %.</p> <p>– 90%-й ДІ для співвідношення скоригованих середніх геометричних значень <math>C_{max(0-6)}</math> (<math>MR C_{max}/[IR C_{max}/2]</math>) не виходив за межі інтервалу від 80 до 125 %, указуючи на те, що максимальний ступінь впливу лікарської форми MR 11 мг еквівалентний максимальному ступеню впливу, який має очікуватися після застосування лікарської форми з негайним вивільненням (IR) у дозі 5 мг натще.</p> <p>– Тофацитиніб, що застосовується в лікарській формі MR 11 мг і у формі IR 10 мг (<math>2 \times 5</math> мг), був безпечним і добре переносився здоровими учасниками.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:</p> <p>(підпис) _____</p> <p>1A2252AF904E4A4...</p> <p>Тетяна ІЛЬЧЕНКО</p> <p>(П.І.Б.) _____</p>

**Звіт  
про клінічне випробування №5**

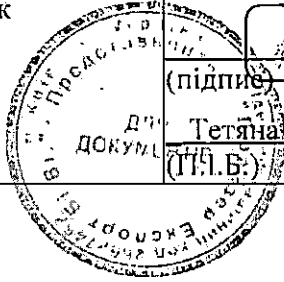
1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази 1 з 2 періодами для оцінювання впливу їжі на фармакокінетику таблеток тофацитинібу 11 мг із модифікованим (продовжуваним) вивільненням (MR) у здорових добровольців західного та японського походження; протокол № A3921180
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 11 квітня 2014 р. по 25 травня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 24 пацієнти були включені в дослідження й отримали заплановані досліджувані препарати. Один (1) учасник японського походження остаточно припинив застосування тофацитинібу MR 11 мг (період 2) після завершення процедури взяття 24-годинного зразку для ФК з причин, не пов'язаних з досліджуваним лікарським препаратом.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета — Оцінити вплив їжі на фармакокінетику (ФК) однократної дози тофацитинібу з модифікованим вивільненням (MR) 11 мг запропонованої комерційної лікарської форми таблеток. Вторинні цілі — Оцінити безпеку, переносимість та ФК однократної дози тофацитинібу MR 11 мг запропонованої комерційної таблетованої форми в разі застосування після вживання їжі й натще. — Оцінити ФК запропонованої комерційної таблетованої форми тофацитинібу MR 11 мг у разі застосування після вживання їжі та натще в учасників-японців.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите рандомізоване перехресне дослідження фази 1 з однократними дозами, 2 варіантами лікування, 2 періодами й 2-последовностями лікування для оцінювання впливу їжі на ФК запропонованої комерційної лікарської форми препарату тофацитинібу MR 11 мг у здорових учасників західного та японського походження. Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 2 последовностей лікування, як описано в таблиці S1. Кожна последовність лікування складалася

	<p>з 2 періодів. Загалом у дослідження мали бути набрані приблизно 24 здорові дорослі учасники чоловічої та жіночої статі (не здатні до дітонародження) (по 12 учасників у кожній послідовності лікування), щоб забезпечити отримання придатних для оцінювання ФК профілів, у тому числі 6 суб'єктів японського та 18 суб'єктів західного походження. Суб'єктами японського походження вважалися суб'єкти, у яких обидва дідуся й обидві бабусі були японцями, народженими в Японії. Суб'єктами західного походження вважалися такі, хто не відповідав визначенню суб'єктів японського походження. Учасники, які припинили участь у дослідженні, могли бути замінені на розсуд Спонсора.</p> <p><b>Таблиця S1. Послідовності лікування</b></p> <table border="1" data-bbox="606 604 1445 862"> <thead> <tr> <th>Послідовність (Разом N = 24)</th> <th>Період 1</th> <th>Період вимивання</th> <th>Період 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 12)</td> <td>A (після вживання їжі)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>B (натще)</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 12)</td> <td>B (натще)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>A (після вживання їжі)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Лікування A — однократна пероральна доза тофацитинібу MR, що застосовується у формі таблетки 1 × 11 мг після вживання їжі. Лікування B — однократна пероральна доза тофацитинібу MR, що вживається у формі таблетки 1 × 11 мг натще. Скорочення: MR — модифіковане вивільнення; N/n — кількість учасників.</p>	Послідовність (Разом N = 24)	Період 1	Період вимивання	Період 2	1 (n = 12)	A (після вживання їжі)	Щонайменше 72 години	B (натще)	2 (n = 12)	B (натще)	Щонайменше 72 години	A (після вживання їжі)
Послідовність (Разом N = 24)	Період 1	Період вимивання	Період 2										
1 (n = 12)	A (після вживання їжі)	Щонайменше 72 години	B (натще)										
2 (n = 12)	B (натще)	Щонайменше 72 години	A (після вживання їжі)										
12. Основні критерії включення	<p>Здорові учасники чоловічої та (або) жіночої статі, не здатні до дітонародження, віком від 18 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м<sup>2</sup> і загальною масою тіла &gt; 50 кг для чоловіків і &gt; 45 кг для жінок були придатними для участі в цьому дослідженні. Учасники вважалися непридатними й виключалися з дослідження, якщо в них під час скринінгу або в анамнезі були наявні клінічно значущі гематологічні, ниркові, ендокринні, легеневі, шлунково-кишкові, серцево-судинні, печінкові, психічні, неврологічні або алергічні захворювання (у тому числі алергія на лікарські засоби, але за винятком нелікованих, безсимптомних, сезонних алергій на момент застосування препарату) або клінічні дані під час скринінгу.</p>												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ідентифікаційні номери партії та лікарської форми наданих для дослідження препаратів наведені в таблиці S2.</p> <p><b>Таблиця S2. Інформація про досліджуваний препарат</b></p> <table border="1" data-bbox="606 1691 1445 1803"> <thead> <tr> <th>Лікарський засіб</th> <th>Номер партії</th> <th>FID/MID</th> <th>Уміст діючої речовини</th> <th>Лікарська форма</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Тофацитинібу цитрат 11 мг MR, овальна рожева просвердлена таблетка, вкрита плівковою</td> <td>14-000770</td> <td>D1306633</td> <td>11 мг</td> <td>Таблетка</td> </tr> </tbody> </table>	Лікарський засіб	Номер партії	FID/MID	Уміст діючої речовини	Лікарська форма	Тофацитинібу цитрат 11 мг MR, овальна рожева просвердлена таблетка, вкрита плівковою	14-000770	D1306633	11 мг	Таблетка		
Лікарський засіб	Номер партії	FID/MID	Уміст діючої речовини	Лікарська форма									
Тофацитинібу цитрат 11 мг MR, овальна рожева просвердлена таблетка, вкрита плівковою	14-000770	D1306633	11 мг	Таблетка									

	<p>оболонкою (друкована)</p> <p>Скорочення: FID — ідентифікаційний номер лікарської форми; MID — ідентифікаційний номер матеріалу; MR — модифіковане вивільнення.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовувалося.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання безпеки охоплювало клінічний моніторинг, основні показники життєдіяльності (температура в ротовій порожнині, артеріальний тиск [АТ] і частота пульсу), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, побічні реакції (ПР) і лабораторні показники безпеки. Застосовувалося кодування Медичного словника термінології регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 17.0).
18. Статистичні методи	<p>Для оцінювання загального впливу їжі (незалежно від етнічної приналежності) трансформовану за натуральним логарифмом, нормалізовану за дозою площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від моменту часу 0 до безкінечності (<math>AUC_{inf}</math>), площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню (<math>AUC_{last}</math>), і максимальну спостережувану концентрацію в плазмі крові (<math>C_{max}</math>) аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, у якій послідовність, період і лікування були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності — випадковим ефектом для загальної популяції. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень. Тофацитиніб у формі з модифікованим вивільненням (MR), що вживався натще, був препаратом порівняння, а тофацитиніб MR, який застосовувався після вживання їжі, був досліджуваним препаратом. Щоб охарактеризувати вплив на субпопуляції (пацієнтів японського походження порівняно з пацієнтами неамериканського походження), така сама модель змішаних ефектів була використана для аналізу впливу їжі (після вживання їжі / натще) лікарської форми з модифікованим вивільненням (MR) тофацитинібу в підгрупі з 6 учасників японського походження.</p> <p>Параметри ФК: <math>AUC_{inf}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>, час до максимальної концентрації в плазмі крові (<math>T_{max}</math>), термінальний період напіввиведення препарату з плазми крові (<math>t_{1/2}</math>), а також латентний період — час відбору зразків безпосередньо перед першою концентрацією тофацитинібу, що піддається кількісному визначенню (<math>T_{lag}</math>), були описово узагальнені залежно від популяції (загальна, учасники західного</p>

	<p>походження й учасники японського походження) і групи лікування. Концентрації перераховувалися за часом відбору зразків для аналізу ФК та групою лікування та були узагальнені описово за популяцією, групою лікування й часом відбору зразків.</p> <p>Усі параметри безпеки (ПР, лабораторні дані, основні показники життєдіяльності й дані ЕКГ) повідомлялися відповідно до стандартів звітності спонсора залежно від лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 23 Ч/1 Ж</p> <p>Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 34,5 (21/55) року</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 8/9/7/0</p>
20. Результати ефективності	Не застосовувалося.
21. Результати безпеки	<p>Протягом цього дослідження випадків смерті, СПР, тяжких ПР, тимчасової або повної відміни препарату чи зниження дози через ПР зареєстровано не було. В 1 учасника було зареєстровано 1 ПР у формі орального кандидозу, що виникло після початку застосування тофацитинібу MR 11 мг після вживання їжі та яке було визнане дослідником помірного ступеня тяжкості й таким, що пов'язане з лікуванням.</p> <p>В 1 учасника було зареєстровано 1 ПР у формі нудоти, що виникло після початку застосування тофацитинібу MR 11 мг натще та яке було визнане дослідником легкого ступеня тяжкості й таким, що пов'язане з лікуванням.</p> <p>Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності або ЕКГ не вважалося клінічно значущим, і про нього не повідомлялося дослідником як про ПР.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>– Одночасне застосування запропонованої комерційної таблетованої форми тофацитинібу MR 11 мг з їжею з високим вмістом жиру не змінювало загального ступеня впливу тофацитинібу з 90%-м ДІ для співвідношення (після вживання їжі / натще) скоригованого середнього геометричного значення в межах еквівалентності (80 %, 125 %). Співвідношення скоригованих середніх геометричних значень для <math>C_{max}</math> становило 127,21 % (90%-й ДІ: 116,57 %, 138,83 %).</p> <p>– Медіана значення <math>T_{max}</math> становила на 1 годину більше в умовах після вживання їжі (4 години після вживання їжі порівняно з 3 годинами натще), а середнє термінальне <math>t_{1/2}</math> було коротшим (4,4 години після вживання їжі порівняно з 5,5 години натще).</p> <p>– Однократні пероральні дози тофацитинібу MR 11 мг були зазвичай безпечні й добре переносилися здоровими добровольцями (японського та західного походження), які оцінювалися в цьому дослідженні в умовах після вживання їжі або натще.</p> <p>– У субпопуляції японського походження їжа з високим вмістом жирів не змінювала загального ступеня впливу (<math>AUC_{0-t}</math>) тофацитинібу за 90%-го ДІ в межах еквівалентності (80 %, 125%). Співвідношення середніх геометричних значень для <math>C_{max}</math> становило 129,27 % (90%-й ДІ: 113,12 %, 147,73 %). Медіана <math>T_{max}</math> в учасників японського походження досягала на 30 хвилин пізніше після вживання їжі (4,0 години після вживання їжі порівняно з 3,5 години натще), а середнє значення</p>

	термінального т/з було коротшим (4,3 години після вживання їжі порівняно з 4,8 години натще).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by: _____ (підпис) 1A2252AF804E4A4... Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельязн (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази 3b/4 для оцінювання застосування тофацитинібу в дозі 5 мг з метотрексатом і без нього порівняно із застосуванням адалімумабу з метотрексатом у пацієнтів із середньотяжким або тяжким ревматоїдним артритом в активній формі; протокол № A3921187
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b/4
7. Період проведення клінічного випробування	З 6 серпня 2014 р. по 16 грудня 2016 р. (початкова дата завершення)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження проводилось у 25 країнах: Аргентина, Австралія, Боснія і Герцеговина, Болгарія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Естонія, Ізраїль, Латвія, Литва, Мексика, Перу, Філіппіни, Польща, Республіка Корея, Румунія, <u>російська федерація</u> , Південно-Африканська Республіка, Іспанія, Тайвань, Таїланд, Туреччина, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	З 1803 учасників, які пройшли скринінг для включення в дослідження, 1152 учасники були рандомізовані для подвійного сліпого лікування; 386 (384 учасники, що отримували лікування; 315 учасників, які завершили участь) учасників — у групу для отримання тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу; 378 (376 учасників, що отримували лікування; 303 учасники, які завершили участь) учасників — у групу для отримання тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ; 388 (386 учасників, що отримували лікування, 312 учасників, які завершили участь) учасників — у групу для отримання адалімумабу в дозі 40 мг + МТХ.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинні цілі</b> 1. Порівняти ефективність тофацитинібу в дозі 5 мг двічі на добу (2 р./добу) (на фоні застосування метотрексату [МТХ] і без нього) та ефективність адалімумабу в комбінації з МТХ за показником 50 % покращення відповіді (ACR50), згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), у місяці 6. 2. Порівняти ефективність монотерапії тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу з ефективністю комбінації тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу з МТХ за показником ACR50 на 6

	<p>місяці лікування.</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <p>1. Порівняти ефективність монотерапії тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу з дозою 5 мг 2 р./добу в комбінації з МТХ за показниками індексу активності захворювання 28-4 (DAS28-4), рівня С-реактивного білка (СРБ, також відомого як високочутливий [вчСРБ]), критеріями АСР покращення на 20 % (АСР20), критеріями АСР покращення на 70 % (АСР70), показниками ремісії, низької активності захворювання (LDA), індексом спрощеної активності захворювання (SDAI), індексом клінічної активності захворювання (CDAI) і DAS28-4 (ШОЕ, швидкість осідання еритроцитів) на 6-му місяці.</p> <p>2. Порівняти ефективність тофацитинібу у дозі 5 мг 2 р./добу з МТХ та без нього з ефективністю комбінації адаліумабу з МТХ для лікування проявів і симптомів ревматоїдного артриту (РА) за показниками АСР20, АСР70, показниками ремісії, LDA, SDAI, CDAI, DAS28-4 (ШОЕ) і DAS28-4 (СРБ) на 6-му місяці.</p> <p>3. Порівняти вплив на всі показники стану здоров'я за результатами Анкети оцінювання стану здоров'я — індекс порушення життєдіяльності (HAQ-DI), Опитувальника з якості життя, коротка форма (SF-36), Опитувальника з працездатності та погіршення повсякденної діяльності (WPAI), Європейського опитувальника для оцінювання якості життя за 5 показниками (EQ-5D) і за шкалою Функціонального оцінювання терапії хронічних захворювань — втома (FACIT-F) у дослідженні відповідно до конкретного результату в місяці 6.</p> <p>4. Оцінити безпеку та переносимість застосування тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з адаліумабом.</p> <p>5. Оцінити частоту виникнення побічних реакцій, реакцій у місці ін'єкції та розвитку зостероподібних уражень після вакцинації.</p> <p>6. Оцінити частоту клінічних реакцій оперізуючого герпесу (HZ) по групах досліджуваного лікування після початку застосування досліджуваного лікування.</p> <p><b>Інші цілі</b></p> <p>Цілі щодо ефективності та впливу на здоров'я оцінювалися також під час інших візитів після базового рівня.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було 1-річне подвійне сліпе дослідження з потрібною імітацією й активним препаратом порівняння, у якому оцінювався тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на добу (2 р./добу), як із МТХ, так і без нього, та адаліумаб у дозі 40 мг підшкірно один раз на два тижні з МТХ. Загалом приблизно 1080 учасників, які мали активний РА та неадекватну відповідь на МТХ, планувалося рандомізувати у співвідношенні 1 : 1 : 1 до однієї з таких 3 паралельних груп лікування.</p> <p>1. Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу як монотерапія (перорально).</p> <p>2. Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (перорально) на фоні застосування МТХ (перорально).</p> <p>3. Адаліумаб у дозі 40 мг 1 раз на два тижні за допомогою підшкірної ін'єкції на фоні застосування МТХ (перорально).</p>
12. Основні критерії	Учасники віком від 18 років на момент візиту скринінгу, із

включення	<p>щонайменше 4 чутливими/болючими суглобами під час руху та <math>\geq 4</math> набряклими суглобами (кількість суглобів — 28) на візиті скринінгу та візиті базового рівня / візиті 2; скринінг на СРБ <math>\geq 3</math> мг/л у центральній лабораторії; учасники з підтвердженим середньотяжким або тяжким РА, який неадекватно контролюється МТХ; бал 6 або вище за критеріями класифікації РА Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR) 2010 р.; клас I, II або III за переглянутими критеріями ACR загального функціонального статусу при РА від 1991 р., які вживали МТХ за схемою безперервно протягом щонайменше 4 місяців перед візитом скринінгу та застосовували стабільну тижневу пероральну дозу МТХ з добавкою фолієвої або фолінієвої кислоти впродовж щонайменше 6 тижнів перед візитом базового рівня / візитом 2; і негативний результат скринінгу на активний туберкульоз (ТБ) або неадекватно ліковану туберкульозну інфекцію (активну або латентну).</p>									
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Після періоду скринінгу придатні учасники були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 : 1 до однієї з 3 груп лікування (таблиця S1) на візиті 2 (базовий рівень). У відповідних місцях проведення дослідження / країнах придатним учасникам під час візиту 1 (день -28) було введено вакцина проти оперізуючого герпесу, якщо це було визнано доцільним дослідником. Весь досліджуваний препарат (за винятком вакцини проти оперізуючого герпесу) видавався учасниками дослідження за необхідністю для самостійного застосування учасниками дослідження. Під час рандомізації (базовий рівень / візит 2) учасники припинили прийом свого МТХ і натомість отримували капсули від Спонсора (активного препарату або відповідного плацебо, залежно від рандомізованої групи лікування).</p> <p><b>Таблиця S1. Розподіл по групах лікування</b></p> <table border="1" data-bbox="592 1249 1455 1986"> <thead> <tr> <th data-bbox="592 1249 847 1294">Група лікування</th> <th data-bbox="847 1249 1273 1294">Лікування</th> <th data-bbox="1273 1249 1455 1397">Запланована кількість учасників</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="592 1397 847 1711">Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу як монотерапія</td> <td data-bbox="847 1397 1273 1711">Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + плацебо МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумаба 40 мг п/ш один раз на два тижні</td> <td data-bbox="1273 1397 1455 1711">360</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1711 847 1986">Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу з МТХ</td> <td data-bbox="847 1711 1273 1986">Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + активний МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумаба 40 мг</td> <td data-bbox="1273 1711 1455 1986">360</td> </tr> </tbody> </table>	Група лікування	Лікування	Запланована кількість учасників	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу як монотерапія	Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + плацебо МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумаба 40 мг п/ш один раз на два тижні	360	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу з МТХ	Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + активний МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумаба 40 мг	360
Група лікування	Лікування	Запланована кількість учасників								
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу як монотерапія	Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + плацебо МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумаба 40 мг п/ш один раз на два тижні	360								
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу з МТХ	Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + активний МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумаба 40 мг	360								

	Адалімумаб у дозі 40 мг один раз на два тижні з МТХ	п/ш один раз на два тижні Одна таблетка плацебо тофацитинібу 5 мг перорально 2 р./добу + активний МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + активний препарат адалімумабу в дозі 40 мг п/ш один раз на два тижні	360	
Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; МТХ — метотрексат; п/ш — підшкірно.				
Опис досліджуваного препарату наведено в таблиці S2.				
<b>Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату</b>				
Опис досліджуваного препарату	Номер партії постачальника	Номер партії компанії Pfizer	Сила дії / вміст діючої речовини	Лікарська форма
Тофацитиніб	G56545 J41184 G56568S G56601 9661633001	13-109840 14-003311 13-109841 13-109843 13-107279	5 мг	Таблетка
Відповідне плацебо	9653533001 9653533002	13-107277 13-107278		Таблетка
МТХ	4764,28 4764,31 4764,38 4764,23	13-109852 14-002832 15-007120 13-107867	2,5 мг	Капсула
Відповідне плацебо	4764,25 4764,33	13-107868 15-000135		Капсула
Адалімумаб	39474XH05  43012XD06 46033XD09 49056XD01 56107XH04 36449XD01 42498XD07 42001XD04 49057XH02 42498XD07 46028XH04 53087XH09 51070XD07 52081XD01 38466XD03 38468XD10 39474XH02 40483XD05 33428XD07 40478XD14 42497XD14 53083XH07 27383XH01 1024659	14-004756  15-001933 15-005247 15-005248 16-000228 14-002831 14-006150 15-000822 15-006471 14-005627 15-003776 15-007655 16-000331 16-000438 14-004059 14-004169 14-005027 14-005628 14-001301 14-004170 15-000150 16-000332 14-000780 14-005781	40 мг	Попередньо наповнений шприц (комерційно доступний)
Відповідне плацебо	1-FIN-2099	14-006020		Попередньо наповнений шприц
	1-FIN-2120 1-FIN-1898 1-FIN-1710	14-006147 14-000549 13-107830		
Скорочення: МТХ — метотрексат.				
Щодо тофацитинібу (або відповідного плацебо) учасників було проінструктовано вживати по 1 таблетці 2 р./добу (уранці й увечері) з інтервалом приблизно 12 годин. Таблетки можна було вживати з їжею або без неї, крім днів візитів дослідження, коли було необхідно утримуватися від уживання їжі.				
Щодо адалімумабу (або відповідного плацебо) учасників було проінструктовано робити ін'єкцію препарату один раз на два				

	<p>тижні. У тижні, коли були заплановані візити дослідження, учасників було проінструктовано робити ін'єкції після завершення візитів дослідження.</p> <p>Щодо МТХ (або відповідного плацебо) учасників було проінструктовано вживати декілька капсул по 2,5 мг у кількості, що дорівнює стабільній дозі, яку учасник застосовував до початку дослідження. Капсули слід уживати один раз на тиждень (в той самий день і приблизно в той самий час щотижня), якщо тільки не було необхідності поділити дозу для подолання непереносимості.</p> <p>Лікування мало тривати протягом 12 місяців.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу як монотерапія Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально двічі на добу + плацебо МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумабу 40 мг п/ш один раз на два тижні</p> <p>Тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу + МТХ Одна активна таблетка тофацитинібу 5 мг перорально двічі на добу + активний МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + плацебо адалімумабу 40 мг підшкірно один раз на два тижні</p> <p>Адалімумаб у дозі 40 мг один раз на два тижні з МТХ Одна таблетка плацебо тофацитинібу в дозі 5 мг перорально двічі на добу + активний МТХ (у дозі, яка застосовувалася перед початком дослідження) перорально щотижня + активний адалімумаб у дозі 40 мг підшкірно один раз на два тижні</p> <p>Щодо тофацитинібу (або відповідного плацебо) учасників було проінструктовано вживати по 1 таблетці двічі на добу (уранці й увечері) з інтервалом приблизно 12 годин. Таблетки можна було вживати з їжею або без неї, крім днів візитів дослідження, коли було необхідно утримуватися від уживання їжі.</p> <p>Щодо адалімумабу (або відповідного плацебо) учасників було проінструктовано робити ін'єкцію препарату один раз на два тижні. У тижні, коли були заплановані візити дослідження, учасників було проінструктовано робити ін'єкції після завершення візитів дослідження.</p> <p>Щодо МТХ (або відповідного плацебо) учасників було проінструктовано вживати декілька капсул по 2,5 мг у кількості, що дорівнює стабільній дозі, яку учасник застосовував до початку дослідження. Капсули слід уживати один раз на тиждень (в той самий день і приблизно в той самий час щотижня), якщо тільки не було необхідності поділити дозу для подолання непереносимості.</p>
15. Супутня терапія	Преднізон
16. Критерії оцінки	Первинна кінцева точка оцінювання ефективності

ефективності	<p>Це дослідження мало 1 первинну кінцеву точку оцінювання ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>показники частоти відповіді ACR50 на 6-му місяці. ACR50 розраховувалось як покращення на 50 % кількості чутливих і набряклих суглобів (SJC) і покращення на 50 % за 3-ма з 5-ти основних показників ACR, що залишилися: Опитувальники «Загальна оцінка стану пацієнтом» (PtGA) і «Загальна оцінка стану лікарем» (PGA) — біль, порушення життєдіяльності реактив гострої фази.</li> </ul> <p><b>Вторинні кінцеві точки оцінювання ефективності</b> Вторинні кінцеві точки оцінювання ефективності охоплювали подане нижче.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Зміна від базового рівня за шкалами SDAI, CDAI у місяці 6.</li> <li>Зміна від базового рівня за шкалами DAS28-4 (CPB) і DAS28-4 (ШОЕ) у місяці 6.</li> <li>Частота досягнення ремісії в місяці 6, яка оцінювалася за критеріями ремісії Boolean ACR-EULAR; SDAI <math>\leq</math> 3,3; CDAI <math>\leq</math> 2,8; DAS28-4 (ШОЕ) <math>&lt;</math> 2,6 і DAS28-4 (CPB) <math>&lt;</math> 2,6.</li> <li>Частота LDA в місяці 6, яка оцінювалася за SDAI <math>\leq</math> 11; CDAI <math>\leq</math> 10; DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq</math> 3,2 і DAS28-4 (CPB) <math>\leq</math> 3,2.</li> <li>Частота відповідей ACR20 і ACR70 на 6-му місяці.</li> <li>Зміна від базового рівня за шкалою HAQ-DI на 6-му місяці.</li> <li>Відсоткова частка пацієнтів, які відповідали на лікування, згідно з балом за шкалою HAQ-DI (зменшення щонайменше на 0,22) на 6-му місяці.</li> <li>Зміна від базового рівня балів 8 доменів та 2 компонентів за шкалою SF-36 на 6-му місяці.</li> <li>Зміна від базового рівня за опитувальником WPAI на 6-му місяці.</li> <li>Зміна від базового рівня за опитувальником EuroQoL EQ-5D на 6-му місяці.</li> <li>Зміна від базового рівня за шкалою FACIT-F на 6-му місяці.</li> </ol> <p><b>Інші кінцеві точки оцінювання ефективності</b> Інші кінцеві точки оцінювання ефективності охоплювали первинні та вторинні кінцеві точки оцінювання ефективності під час решти планових візитів після базового рівня.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювання безпеки охоплювало частоту й тяжкість побічних реакцій (ПР); клінічні лабораторні аналізи; оцінку частоти побічних реакцій, реакцій у місці ін'єкції та розвитку оперізуючого герпесу після вакцинації; оцінку частоти клінічних реакцій HZ по групах досліджуваного лікування після початку досліджуваної терапії; фізикальний огляд; основні показники життєдіяльності (температуру тіла, артеріальний тиск, частоту пульсу й частоту дихання) і параметри електрокардіограми у 12 відведеннях.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинна кінцева точка ACR50 на 6-му місяці була проаналізована як для груп тофацитинібу, так і для групи адаліумабу на основі повної вибірки для аналізу (FAS). Для випробування на не меншу ефективність була розрахована різниця в результатах лікування щодо частоти відповідей ACR50 на 6-му місяці, а також, на основі нормальної апроксимації до різниці в частоті відповідей, був побудований</p>

пов'язаний з нею 98,34%-й 2-сторонній довірчий інтервал (ДІ). Рівень достовірності 98,34 % визначався на основі коригування за Бонферроні для 3 попарних порівнянь серед 3 груп лікування. Межа не меншої ефективності була обрана на рівні 13 % на основі історичних даних порівняння застосування адаліумабу на фоні застосування МТХ порівняно з плацебо на фоні застосування МТХ. Для підтримання інтерпретації результатів первинного аналізу був проведений аналіз стійкості, який базувався на виборці per protocol (PPAS), а не на виборці FAS, а в решті ідентичний первинному аналізу. Висновки ґрунтувалися на результатах первинного аналізу.

Усі аналізи вторинних та інших кінцевих точок оцінювання ефективності базувалися на FAS. У цих аналізах не проводилося тестування на не меншу ефективність або коригування множинних порівнянь.

Бінарні кінцеві точки оцінювання ефективності, такі як ACR50 і частота ремісії в кожній часовій точці після базового рівня, були проаналізовані з використанням нормальної апроксимації до різниці в частоті відповідей. Були виконані точкові оцінки та розраховані 95%-ві 2-сторонні ДІ різниці в лікуванні в кожній часовій точці.

Кінцеві точки оцінювання безперервної ефективності, такі як зміна від базового рівня результату в балах за шкалами SDAI та DAS28, у всіх часових точках після базового рівня були проаналізовані за допомогою моделі змішаних ефектів повторних вимірювань (MMRM), у якій фіксованими ефектами були лікування, географічний регіон, візит і взаємодія лікування за візитом як фактори й базове значення — як коваріата, а випадковим ефектом з авторегресивною коваріацією першого порядку був учасник. Були виконані точкові оцінки та розраховані 95%-ві ДІ різниці в лікуванні в кожній часовій точці на основі цієї моделі.

Для ACR50 та інших бінарних кінцевих точок оцінювання ефективності метод змішаних компонентів заміщення останнім значущим результатом (LOCF) використовувався для підстановки будь-яких відсутніх компонентів у бінарних складених кінцевих точках перед вибуттям з будь-якої причини. Переносилися тільки значення після вихідного рівня.

Будь-який учасник, статус відповіді якого в будь-який час не міг бути визначений навіть після вищезазначеної підстановки, уважався таким, що не відповідає на лікування. Це охоплювало всі візити після відсіювання з будь-якої причини.

Для кінцевих точок оцінювання безперервної ефективності не було застосовано жодних додаткових підстановок, крім тих, що передбачені в MMRM.

Описова статистика використовувалася для узагальнення частоти ПР, пов'язаних з вакцинацією, реакцій у місці ін'єкції та розвитку уражень, подібних до оперізуючого герпесу, протягом 42 днів після вакцинації.

p-значення з первинних аналізів, включно з аналізами чутливості, були скориговані для множинних порівнянь. Для 1-сторонніх тестів не меншої ефективності p-значення  $< 0,025$  повідомлялося як статистично значуще. Для 2-сторонніх тестів

	<p>не меншої ефективності р-значення &lt; 0,05 повідомлялося як статистично значуще.</p> <p>Повідомлялося про р-значення з усіх вторинних і ретроспективних аналізів. Ці аналізи не контролювалися помилками типу I, і всі повідомлені р-значення були номінальними р-значеннями. Також повідомлялися номінальні 95%-ві ДІ.</p>																																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 196 Ч/950 Ж</p> <p>Середнє значення ± СВ (мін./макс.). Вік: 50,1 ± 13,0 (18–86) років</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 875/48/119/104</p>																																																																						
20. Результати ефективності	<p><b>Первинна кінцева точка оцінювання ефективності</b></p> <p>Первинний аналіз частоти відповідей ACR50 у місяці 6 проводився на виборці FAS із використанням методів покомпонентного заміщення останнім значущим результатом (LOCF) / підстановки недостатніх даних за відсутності відповіді (NRI) (таблиця S4).</p> <p>Частота відповіді ACR50 у місяці 6 становила 38,28; 46,01 і 43,78 % у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно.</p> <p>Комбінація тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ відповідала критеріям не меншої ефективності порівняно з комбінацією адалімумабу в дозі 40 мг + МТХ, яка визначалася за частотою відповіді ACR50 у місяці 6 з різницею в частоті відповіді 2,23 % (стандартна похибка [СП]: 3,60 [98,34%-й ДІ: –6,40; 10,86], p &lt; 0,0001).</p> <p>Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу не відповідав критеріям не меншої ефективності порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ (p = 0,2101) або адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ (p = 0,0512), що оцінювалося за частотою відповіді ACR50 на 6-му місяці.</p> <p>З огляду на частоту відповіді ACR50 на 6-му місяці, перевага не була продемонстрована в жодній з груп лікування.</p> <p>Результати у PPAS щодо відповідності критеріям не меншої ефективності узгоджувалися з результатами, що спостерігалися у FAS.</p> <p><b>Таблиця S4. Первинний аналіз частоти відповіді ACR50 у місяці 6 (повна вибірка для аналізу, покомпонентне LOCF/NRI)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Лікування</th> <th colspan="2">Критерій ACR50</th> <th colspan="4">Тофацитиніб у дозі 5 мг ± МТХ порівняно з адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ</th> <th colspan="4">Тофацитиніб у дозі 5 мг порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг + МТХ</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>Частота відповіді (%)</th> <th>Різниця в частоті відповіді (%)</th> <th>СП (98,34%-й ДІ)</th> <th>p-значення переваги</th> <th>р-значення не меншої ефективності</th> <th>Різниця в частоті відповіді (%)</th> <th>СП (98,34%-й ДІ)</th> <th>p-значення переваги</th> <th>р-значення не меншої ефективності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу</td> <td>384</td> <td>147</td> <td>38,28</td> <td>-5,50</td> <td>3,54 (-13,98; 2,98)</td> <td>0,3605</td> <td>0,0512</td> <td>-7,73</td> <td>3,57 (-16,29; 0,83)</td> <td>0,0914</td> <td>0,2101</td> </tr> <tr> <td>Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ</td> <td>376</td> <td>173</td> <td>46,01</td> <td>2,23</td> <td>3,60 (-6,40; 10,86)</td> <td>1,0000</td> <td>&lt; 0,0001</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Адалімумаб 40 мг + МТХ</td> <td>386</td> <td>169</td> <td>43,78</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Разом</td> <td>1146</td> <td>489</td> <td>42,67</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>СП і 98,34%-й 2-сторонній ДІ розраховувалися на основі нормального наближення біноміальних відсоткових часток.</p> <p>р-значення більшої ефективності є 2-сторонніми, тоді як значення для не меншої ефективності є 1-сторонніми.</p> <p>Усі р-значення, представлені в цій таблиці, скориговані на множинність.</p>	Лікування	Критерій ACR50		Тофацитиніб у дозі 5 мг ± МТХ порівняно з адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ				Тофацитиніб у дозі 5 мг порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг + МТХ				N	n	Частота відповіді (%)	Різниця в частоті відповіді (%)	СП (98,34%-й ДІ)	p-значення переваги	р-значення не меншої ефективності	Різниця в частоті відповіді (%)	СП (98,34%-й ДІ)	p-значення переваги	р-значення не меншої ефективності	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	384	147	38,28	-5,50	3,54 (-13,98; 2,98)	0,3605	0,0512	-7,73	3,57 (-16,29; 0,83)	0,0914	0,2101	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ	376	173	46,01	2,23	3,60 (-6,40; 10,86)	1,0000	< 0,0001					Адалімумаб 40 мг + МТХ	386	169	43,78									Разом	1146	489	42,67								
Лікування	Критерій ACR50		Тофацитиніб у дозі 5 мг ± МТХ порівняно з адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ				Тофацитиніб у дозі 5 мг порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг + МТХ																																																																
	N	n	Частота відповіді (%)	Різниця в частоті відповіді (%)	СП (98,34%-й ДІ)	p-значення переваги	р-значення не меншої ефективності	Різниця в частоті відповіді (%)	СП (98,34%-й ДІ)	p-значення переваги	р-значення не меншої ефективності																																																												
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	384	147	38,28	-5,50	3,54 (-13,98; 2,98)	0,3605	0,0512	-7,73	3,57 (-16,29; 0,83)	0,0914	0,2101																																																												
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ	376	173	46,01	2,23	3,60 (-6,40; 10,86)	1,0000	< 0,0001																																																																
Адалімумаб 40 мг + МТХ	386	169	43,78																																																																				
Разом	1146	489	42,67																																																																				

Тофацитиніб 5 мг ± МТХ охоплює як групу лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, так і групу лікування тофацитинібом у дозі 5 мг + МТХ.  
 Скорочення: ACR50 — покращення на 50 % згідно з критеріями Американської колегії ревматологів; 2 р./добу — двічі на добу; ДІ — довірчий інтервал; LOCF — заміщення останнім значущим результатом; МТХ — метотрексат; N — кількість учасників, наявних у вибірці для аналізу в місяці 6; n — кількість учасників, які відповідають критеріям ACR50; NRI — підстановка недостатніх даних за відсутності відповіді; СП — стандартна похибка.

### **Вторинні кінцеві точки оцінювання ефективності**

#### Спрощена зміна індексу активності захворювання від базового рівня

На 6-му місяці всіх групах лікування спостерігалось розраховане методом найменших квадратів (НК) середнє покращення (зниження) балу за шкалою SDAI порівняно з базовим рівнем: -23,7; -26,6 і -25,6 у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. Спостерігалось номінально статистично значуще менше покращення (зниження) середніх змін, розрахованих за методом НК, від базового рівня за шкалою SDAI в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

#### Зміна індексу клінічної активності захворювання порівняно з базовим рівнем

На 6-му місяці всіх групах лікування спостерігалось розраховане методом НК середнє покращення (зниження) балу за шкалою CDAI порівняно з базовим рівнем: -22,9; -25,5 і -24,8 у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. На 6-му місяці спостерігалось номінально статистично значуще менше покращення (зниження) середніх значень, розрахованих за методом НК, від базового рівня за шкалою CDAI в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

#### Зміна оцінки активності захворювання 28-4 (С-реактивний білок) порівняно з базовим рівнем

На 6-му місяці у всіх групах лікування спостерігалось розраховане методом НК середнє покращення (зниження) балу за шкалою DAS28-4 (СРБ) порівняно з базовим рівнем: -2,1; -2,5 і -2,3 у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. На 6-му місяці спостерігалось номінально статистично значуще менше покращення (зниження) середніх значень, розрахованих за методом НК, від базового рівня за шкалою DAS28-4 (СРБ) у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та

	<p>адалімумабом у дозі 40 мг + MTX. Номінальні 95%-ві Ді різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Зміна оцінки активності захворювання 28-4 (швидкість осідання еритроцитів) порівняно з базовим рівнем</u></p> <p>На 6-му місяці у всіх групах лікування спостерігалось розраховане методом НК середнє покращення (зниження) балу за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) порівняно з базовим рівнем: -2,1; -2,4 і -2,4 у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX відповідно. На 6-му місяці спостерігалось номінально статистично значуще менше покращення (зниження) середніх значень, розрахованих за методом НК, від базового рівня за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX. Номінальні 95%-ві Ді різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Частота ремісії — критерії ремісії Boolean Американської колегії ревматологів — Європейського альянсу асоціацій ревматологів</u></p> <p>Частота досягнення ремісії на 6-му місяці, яка оцінювалася за критеріями ремісії Boolean ACR-EULAR, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (8,24 %) та адалімумабом 40 мг + MTX (8,81 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (7,03 %).</p> <p><u>Частота ремісії — спрощений індекс активності захворювання <math>\leq 3,3</math></u></p> <p>Частота досягнення ремісії в місяці 6, яка оцінювалася за балом за шкалою SDAI <math>\leq 3,3</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (13,30 %) та адалімумабом 40 мг + MTX (12,95 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (9,90 %).</p> <p><u>Частота ремісії — індекс клінічної активності захворювання <math>\leq 2,8</math></u></p> <p>Частота досягнення ремісії на 6-му місяці, яка оцінювалася за балом за шкалою CDAI <math>\leq 2,8</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (13,83 %) та адалімумабом 40 мг + MTX (13,21 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (10,16 %).</p> <p><u>Швидкість ремісії — оцінка активності захворювання 28-4 (швидкість осідання еритроцитів) <math>&lt; 2,6</math></u></p> <p>Частота досягнення ремісії в місяці 6, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 2,6</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (11,97 %) та адалімумабом 40 мг + MTX (12,44 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (10,42 %).</p> <p><u>Частота ремісії — індекс активності захворювання 28-4 (С-реактивний білок) <math>&lt; 2,6</math></u></p> <p>На 6-му місяці спостерігалася номінально статистично значущо менша частота ремісії, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) <math>&lt; 2,6</math> у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (21,09 %) порівняно з групами лікування</p>
--	---

	<p>тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (30,59 %) та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX (27,98 %). Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Частота низької активності захворювання — спрощений індекс активності захворювання <math>\leq 11</math></u></p> <p>Частота низької активності захворювання на 6-му місяці, яка оцінювалася за балом за шкалою SDAI <math>\leq 11</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (49,73 %) та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX (47,15 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (43,49 %).</p> <p><u>Частота низької активності захворювання — індекс клінічної активності захворювання <math>\leq 10</math></u></p> <p>Частота низької активності захворювання на 6-му місяці, яка оцінювалася за балом за шкалою CDAI <math>\leq 10</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (48,67 %) та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX (46,37 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (42,45 %).</p> <p><u>Частота низької активності захворювання — індекс активності захворювання 28-4 (швидкість осідання еритроцитів) <math>\leq 3,2</math></u></p> <p>Частота відповіді у формі низької активності захворювання (LDA) на 6-му місяці, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 3,2</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (26,60 %) та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX (27,46 %), але спостерігалася номінально статистично значущо нижча частота відповіді LDA, що оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 3,2</math>, у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (20,57 %) порівняно з групою лікування адалімумабом у дозі 40 мг + MTX. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Частота низької активності захворювання — індекс активності захворювання 28-4 (С-реактивний білок) <math>\leq 3,2</math></u></p> <p>Частота відповіді у формі низької активності захворювання на 6-му місяці, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) <math>\leq 3,2</math>, була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (46,28 %) та адалімумабом 40 мг + MTX (46,89 %), але чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (41,41 %).</p> <p><u>Покращення на 20 % згідно з критеріями Американської колегії ревматологів</u></p> <p>Частота відповіді ACR20 на 6-му місяці була подібною в групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX (73,14 %) та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX (70,98 %), але була номінально статистично значущо нижча за частоту відповіді ACR20 у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (64,84 %) порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Покращення на 70 % згідно з критеріями Американської колегії ревматологів</u></p> <p>Частота відповіді ACR70 у місяці 6 була чисельно вищою в</p>
--	---

	<p>групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ (25,00 %) порівняно з групою лікування адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ (20,73 %), і спостерігалася номінально статистично значущо нижча частота відповіді АСR70 у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу (18,23 %) порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Анкета оцінювання стану здоров'я — індекс порушення життєдіяльності</u></p> <p>На 6-му місяці у всіх групах лікування спостерігалася розраховане методом НК середнє покращення (зниження) за шкалою HAQ-DI порівняно з базовим рівнем. Середня зміна, розрахована методом найменших квадратів від базового рівня за шкалою HAQ-DI, у місяці 6 була подібною в усіх групах лікування: -0,52; -0,58 та -0,54 у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно.</p> <p>Частота відповіді за шкалою HAQ-DI в місяці 6 була подібною в усіх групах лікування: 66,15; 70,21 і 67,36 % у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно.</p> <p><u>Опитувальник з якості життя, коротка форма з 36 пунктами</u></p> <p>На 6-му місяці у всіх групах лікування спостерігалася розраховане методом НК середнє покращення (підвищення) балів за доменами шкали SF-36 (фізичне функціонування, рольовий фізичний, тілесний біль, загальний стан здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, рольове емоційне та психічне здоров'я) і компонентів балів (фізичний та психічний) порівняно з базовим рівнем.</p> <p><u>Опитувальник із працездатності та погіршення повсякденної діяльності</u></p> <p>На 6-му місяці, як у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, так і в групі лікування адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ спостерігалася розраховане методом НК середнє покращення в кількості відпрацьованих годин за останні 7 днів (4,13 і 1,28 години відповідно); у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ спостерігалася розраховане методом НК середнє зменшення кількості відпрацьованих годин за останні 7 днів (-0,82 години). Розраховане методом НК середнє збільшення кількості відпрацьованих годин за останні 7 днів було номінально статистично достовірно більшим у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p>У місяці 6 у всіх групах лікування спостерігалася розраховане методом НК середнє зменшення кількості пропущених робочих годин через проблеми (діапазон: від -1,75 до -2,62 години), проблема, що впливає на продуктивність (діапазон: від -1,94 години до -2,14 години), проблема, що впливає на</p>
--	--

	<p>повсякденну діяльність (діапазон: від -2,24 години до -2,47 години), відсоток пропущеного робочого часу за станом здоров'я (діапазон: від -1,87 % до -4,51 %), відсоток погіршення під час роботи за станом здоров'я (діапазон: від -19,38 до -21,44 %), а також відсоток загального погіршення роботи через здоров'я (діапазон: від -20,16 % до -22,27 %), а також відсоток погіршення активності через здоров'я (діапазон: від -22,36 % до -24,74 %).</p> <p><u>Європейський опитувальник для оцінювання якості життя за 5 показниками</u></p> <p>На 6-му місяці у всіх групах лікування спостерігалось розраховане методом НК середнє покращення (підвищення) оцінки корисності (діапазон: від 0,20 до 0,22) і балу за візуальною аналоговою шкалою (VAS) (діапазон: від 19,61 до 20,98), а також розраховане методом НК середнє покращення (зменшення) показника мобільності (діапазон: від -0,26 до -0,29), оцінки самообслуговування (діапазон: від -0,27 до -0,33), оцінки звичайної діяльності (діапазон: від -0,24 до -0,30), оцінки болю/дискомфорту (діапазон: від -0,32 до -0,37) й оцінки тривоги/депресії (діапазон: від -0,21 до -0,24).</p> <p><u>Функціональна оцінка терапії хронічних захворювань — утома</u></p> <p>На 6-му місяці у всіх групах лікування спостерігалось розраховане методом НК середнє покращення (підвищення) від базового рівня загального балу за шкалою FACIT-F: 7,14; 7,59 і 6,07 у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно.</p> <p>Розраховане методом НК середнє покращення (підвищення) балу за загальною шкалою FACIT-F від базового рівня на 6-му місяці було номінально статистично значущо вищим у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ порівняно з групою лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ.</p> <p>Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><b>Покращення на 50 % згідно з критеріями Американської колегії ревматологів у часових точках, крім 6-го місяця лікування</b></p> <p>У кожній часовій точці (на 6-му тижні та на 3-му, 6-му, 9-му та 12-му місяцях лікування; з підстановкою [FAS, покомпонентне LOCF / підстановка недостатніх даних за відсутності відповіді {NRI}]) спостерігалася дедалі більша частота відповіді ACR50 у всіх групах лікування у вибірці FAS, за винятком зниження на 6-му та 9-му місяцях у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ; частота відповіді ACR50 була чисельно нижчою в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ або адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ (таблиця S5).</p> <p>У вибірці FAS на 3, 6 та 12 місяцях (з підстановкою [FAS, покомпонентно LOCF/NRI]) група лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу мала нижчу частоту відповіді ACR50 порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. На 9-му місяці (з підстановкою [FAS, покомпонентно LOCF/NRI]) група лікування тофацитинібом у</p>
--	---

дозі 5 мг 2 р./добу мала нижчу частоту відповіді ACR50 порівняно з групою лікування адалімумабом у дозі 40 мг + MTX. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль під час цих візитів.

Таблиця S5. Аналіз частоти відповідей ACR50 — усі візити (повна вибірка для аналізу)

Візит	Лікування	Дотримуються критерії ACR50		Критерії ACR50 з відставкою		Тофацитиніб у дозі 5 мг ± MTX порівняно з адалімумабом у дозі 40 мг + MTX		Тофацитиніб у дозі 5 мг порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг + MTX			
		N	n	Частота відповіді (%)	N	n	Частота відповіді (%)	Різниця в частоті відповіді (%)	СП (95%-й ДІ)	Різниця в частоті відповіді (%)	СП (95%-й ДІ)
Тиждень 6	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	375	79	21,07	384	79	20,57	-3,52	3,00 (-9,40; 2,36)	-3,63	3,02 (-9,55; 2,29)
	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX	369	91	24,66	376	91	24,20	0,11	3,10 (-5,97; 6,19)		
	Адалімумаб 40 мг + MTX	380	93	24,47	386	93	24,09				
	Разом	1124	263	23,40	1146	263	22,95				
Місяць 3	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	366	120	32,79	384	121	31,51	-5,80	3,42 (-12,49; 0,90)	-9,45	3,47 (-16,25; -2,64)
	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX	364	154	42,31	376	154	40,96	3,65	3,53 (-3,28; 10,58)		
	Адалімумаб 40 мг + MTX	369	143	38,75	386	144	37,31				
	Разом	1099	417	37,94	1146	419	36,56				
Місяць 6	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	355	147	41,41	384	147	38,28	-5,50	3,54 (-12,44; 1,44)	-7,73	3,57 (-14,73; -0,73)
	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX	346	172	49,71	376	173	46,01	2,23	3,60 (-4,83; 9,29)		
	Адалімумаб 40 мг + MTX	347	167	48,13	386	169	43,78				
	Разом	1048	486	46,37	1146	489	42,67				
Місяць 9	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	335	145	43,28	384	147	38,28	-7,83	3,55 (-14,79; -0,88)	-6,93	3,57 (-13,93; 0,06)
	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX	320	164	51,25	376	170	45,21	-0,90	3,61 (-7,97; 6,17)		
	Адалімумаб 40 мг + MTX	331	175	52,87	386	178	46,11				
	Разом	986	484	49,09	1146	495	43,19				
Місяць 12	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	318	149	46,86	384	151	39,32	-6,53	3,56 (-13,50; 0,44)	-8,28	3,58 (-15,31; -1,26)
	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX	310	175	56,45	376	179	47,61	1,75	3,61 (-5,33; 8,84)		
	Адалімумаб 40 мг + MTX	313	173	55,27	386	177	45,85				
	Разом	941	497	52,82	1146	507	44,24				

СП і 95%-й 2-сторонній ДІ розраховуються на основі нормального наближення біноміальних відсоткових часток.

Тофацитиніб 5 мг ± MTX охоплює як групу лікування тофацитинібом у дозі 5 мг, так і групу лікування тофацитинібом у дозі 5 мг + MTX.

Скорочення: ACR50 — покращення на 50 % згідно з критеріями Американської колегії ревматологів; 2 р./добу — двічі на добу; ДІ — довірчий інтервал; MTX — метотрексат; N — кількість учасників, наявних у вибірці для аналізу під час кожного візиту; n — кількість учасників, які відповідають критеріям ACR50; СП — стандартна похибка.

### Інші оцінювання ефективності

На 6-му місяці у всіх групах лікування відзначалося середнє покращення (зниження) за шкалою VAS для оцінювання пацієнтом болю в разі артриту, опитувальником PGA в разі артриту й опитувальником PtGA в разі артриту. Спостерігалось номінально статистично значущо нижче розраховане методом НК середнє покращення (зниження) балу за візуальною аналоговою шкалою (VAS) для оцінювання пацієнтами болю в разі артриту й PGA артриту в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX та для PtGA артриту в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX та адалімумабом у дозі 40 мг + MTX. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

## 21. Результати безпеки

— Більшість зареєстрованих ПР, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), були легкого або помірного ступеня тяжкості. Відсоткова частка пацієнтів з ПРВППЛ, серйозними ПР (СПР), тяжкими ПРВППЛ або пацієнтів, у яких дозу препарату зменшили чи тимчасово відмінили препарат через ПРВППЛ, була подібною в 3 групах лікування. Частота відміни препарату через ПРВППЛ становила < 10 % у всіх групах лікування (таблиця S6).

Таблиця S6. Побічні реакції, що виникли після початку лікування (будь-якої причинної обумовленості) (вибірка для аналізу безпеки)

	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу n (%)	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ n (%)	Адалімумаб 40 мг + МТХ n (%)	Разом n (%)
Кількість (%) учасників				
Пацієнти, які піддавалися оцінюванню на побічні реакції	384	376	386	1146
Кількість побічних реакцій	598	652	620	1870
Пацієнти з побічними реакціями	226 (58,9)	231 (61,4)	253 (65,5)	710 (62,0)
Пацієнти із серйозними побічними реакціями	35 (9,1)	27 (7,2)	24 (6,2)	86 (7,5)
Пацієнти з тяжкими побічними реакціями	24 (6,3)	17 (4,5)	23 (6,0)	64 (5,6)
Припинення участі в дослідженні учасником через побічні реакції	23 (6,0)	26 (6,9)	37 (9,6)	86 (7,5)
Пацієнти, яким було зменшено дозу або які тимчасово припинили застосування препарату через побічні реакції	56 (14,6)	71 (18,9)	67 (17,4)	194 (16,9)

Містить дані до 999 днів після останньої дози досліджуваного препарату.

Учасників враховували лише один раз на кожну групу лікування в кожному рядку, за винятком кількості побічних реакцій.

Серйозні побічні реакції зазначені згідно з оцінкою дослідника.

Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 19.1).

Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності;

МТХ — метотрексат; n — кількість учасників; ред. — редакція.

— Загалом про СПР під час дослідження повідомили 86 (7,5 %) учасників: 35 (9,1 %) пацієнтів у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, 27 (7,2 %) пацієнтів у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та 24 (6,2 %) пацієнти в групі лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ. У всіх групах лікування найчастіше повідомлялося про СПР, що належать до системно-органного класу (СОК) «Інфекційні та паразитарні захворювання» (разом із СОК «Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини» у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу), а для СПР найчастішими згадуваними переважними термінами (ПТ) були флегмона, біль у грудях, жовчнокам'яна хвороба, перелом шийки стегна, пієлонефрит, пірексія та ниркова колька.

— Під час цього дослідження було зареєстровано 2 випадки смерті: 1 випадок через уросепсис, а другий — через атипову пневмонію, грип H1N1 і гострий респіраторний дистрес-синдром. Обидві смерті були зареєстровані в учасників з групи лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу й уважалися такими, що пов'язані як з тофацитинібом, так і із супутнім преднізоном.

— Загалом під час дослідження були зареєстровані 1870 ПРВППЛ у 710 (62,0 %) учасників: 598 ПРВППЛ у 226

(58,9 %) учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, 652 ПРВППЛ у 231 (61,4 %) учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та 620 ПРВППЛ у 253 (65,5 %) пацієнтів у групі лікування адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ. У всіх групах лікування найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, які належать до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання», і більшість із них були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найчастішим ПТ у всіх групах лікування була «інфекція верхніх дихальних шляхів»; усі зареєстровані випадки були легкого або помірного ступеня тяжкості.

— Загалом 624 ПРВППЛ, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані в 345 (30,1 %) учасників під час дослідження: 179 ПРВППЛ у 101 (26,3 %) учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, 226 ПРВППЛ у 111 (29,5 %) учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та 219 ПРВППЛ у 133 (34,5 %) пацієнтів у групі лікування адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ. Пов'язані з лікуванням ПРВППЛ найчастіше належали до таких СОК: «Інфекційні та паразитарні захворювання», «Відхилення результатів досліджень» і «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту», більшість з яких були легкого або помірного ступеня тяжкості. До найчастіших ПТ для пов'язаних з лікуванням ПРВППЛ належали: підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ); усі вони були легкого або помірного ступеня тяжкості.

— У всіх групах лікування в учасників, яким вводили вакцину проти оперізуючого герпесу під час дослідження, найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, що належали до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання».

Найчастіші ПТ в учасників, яким вводили вакцину проти оперізуючого герпесу, що належали до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання», охоплювали: назофарингіт, інфекцію верхніх дихальних шляхів та інфекцію сечовивідних шляхів.

— НЗ був задокументований усього у 18 учасників: 4, 8 і 6 учасників у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. Частота випадків усіх реакцій НЗ становила 1,13; 2,33 та 1,69 % у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно.

— З 216 учасників, які отримали вакцинацію проти НЗ під час дослідження, у 3 учасників розвинулася легка форма НЗ: в 1 учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу та 2 учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. Частота всіх випадків НЗ у пацієнтів, які отримували вакцину проти оперізуючого герпесу, становила 1,50; 3,00 і 0,00 % у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та

адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. Протягом 42 днів після вакцинації в учасників, яким вводили вакцину проти оперізуючого герпесу, не розвинулося жодного ураження, подібного до оперізуючого герпесу, і була зареєстрована лише 1 реакція в місці ін'єкції (еритема в місці вакцинації), цей учасник належав до групи лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу.

— Загалом було зареєстровано 7 серйозних інфекційних реакцій у 6 учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, 11 серйозних інфекційних реакцій у 10 учасників були зареєстровані в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ, а 7 серйозних інфекційних реакцій у 6 учасників були зареєстровані в групі лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ.

— 3 опортуністичних інфекцій (ОІ, за винятком туберкульозу), які були підтверджені експертною оцінкою, перелічені нижче відповідали критеріям експертного підтвердження ОІ:

— НЗ був зареєстрований у 2 учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу;

— цитомегаловірусний хоріоретиніт був зареєстрований в 1 учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ;

— НЗ та вітряна віспа були зареєстровані в 1 учасника; кожна реакція — у групі лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ.

— Два (2) учасники (обидва в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ) повідомили про реакцію туберкульозу, які відповідали критеріям експертного підтвердження ОІ: туберкульозний менінгіт, інфекція нервової системи (1 учасник) і туберкульоз легенів (1 учасник); обидві реакції були серйозними.

— Дві (2) серйозні несприятливі серцево-судинні події (МАСЕ) — ішемічний інсульт та інфаркт мозочка, кожен з яких був зареєстрований в 1 учасника, — відповідали критеріям експертної оцінки CV-EAC; обидві реакції були зареєстровані в групі лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ.

— Єдиним підтвердженням експертною комісією злоякісним новоутворенням (за винятком немеланомного раку шкіри [НМРШ]), про який повідомлялося протягом періоду ризику (упродовж 28 днів після отримання останньої дози), був рак молочної залози, який був зареєстрований в учасниці в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу.

— Не було зареєстровано жодних підтверджених експертною комісією реакцій з боку печінки, які відповідали б закону Хая.

— Була зареєстрована 1 реакція ймовірної інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ; запис дослідника: інтерстиціальний пневмоніт) в 1 (0,3 %) учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, який відповідав критеріям експертного підтвердження комісією з експертної оцінки ІХЛ (ILDRC).

— Без урахування відхилень від норми на базовому рівні, під час дослідження понад 25 % учасників у кожній групі лікування мали значення АЛТ  $\geq 1 \times$  верхньої межі норми (ВМН), а понад 20 % пацієнтів у кожній групі лікування мали значення АСТ

	<p><math>\geq 1 \times \text{ВМН}</math>, при цьому відсоткові частки учасників у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ порівняно з групою лікування тофацитинібом 5 мг 2 р./добу були чисельно більшими.</p> <p>– Загалом у 203 (53 %) учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, 206 (55%) учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та 212 (55%) учасників у групі лікування адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ спостерігалися відхилення від норми результатів лабораторних аналізів. Найчастішими відхиленнями від норми результатів лабораторних аналізів (без урахування відхилень від норми на базовому рівні) були загальна кількість нейтрофілів (абсолютна) <math>&gt; 1,2 \times \text{ВМН}</math>, кількість лімфоцитів (%) <math>&lt; 0,8 \times</math> нижня межа норми, рівень тригліцеридів <math>&gt; 1,3 \times \text{ВМН}</math> і рівень глюкози <math>&gt; 1,5 \times \text{ВМН}</math>.</p> <p>– Отже, не було виявлено нових сигналів безпеки або проблем, що були б унікальними для популяції РА, яка отримувала тофацитиніб, або новими для профілю безпеки тофацитинібу.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це було рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3b/4 застосування тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу з МТХ та без нього порівняно з адаліумабом із МТХ у пацієнтів з помірним або тяжким активним РА.</p> <p>Основними цілями було порівняти ефективність тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу (на фоні прийому МТХ та без нього) з адаліумабом в комбінації з МТХ, яка оцінювалася за частотою відповіді ACR50 на 6-му місяці, і порівняти ефективність монотерапії тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу з тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу у комбінації з МТХ, яка визначається за частотою відповіді ACR50 на 6-му місяці. Для тестування на не меншу ефективність була розрахована різниця в результатах лікування в частоті відповідей ACR50 на 6-му місяці і пов'язаний з нею 98,34%-й 2-сторонній ДІ, побудований на основі нормальної апроксимації.</p> <p>ДІ та р-значення, представлені для первинного аналізу й пов'язаних аналізів чутливості, коригуються на кратність. Ті, що призначені для вторинного аналізу, не коригуються на множинність, тому слід надавати лише номінальне значення. Комбінація тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ відповідала критеріям не меншої ефективності порівняно з комбінацією адаліумабу в дозі 40 мг + МТХ, яка визначалася за частотою відповіді ACR50 у місяці 6 із різницею в частоті відповіді 2,23 % (СП: 3,60 [98,34%-й ДІ: -6,40; 10,86], <math>p &lt; 0,0001</math>). Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу не відповідав критеріям не меншої ефективності порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ (<math>p = 0,2101</math>) або адаліумабом у дозі 40 мг + МТХ (<math>p = 0,0512</math>), що оцінювалося за частотою відповіді ACR50 на 6-му місяці. З огляду на частоту відповіді ACR50 на 6-му місяці, перевага не була продемонстрована в жодній з груп лікування.</p> <p>Вторинні кінцеві точки оцінювання ефективності охоплювали зміну від базового рівня результатів у балах за шкалами SDAI, CDAI, DAS28-4 (СРБ) і DAS28-4 (ШОЕ) на 6-му місяці; частоту досягнення ремісії на 6-му місяці, яка оцінювалася за:</p>

критеріями ремісії Boolean ACR-EULAR, результатами в балах за шкалами SDAI  $\leq 3,3$ , CDAI  $\leq 2,8$ , DAS28-4 (ШОЕ)  $< 2,6$  і DAS28-4(СРБ)  $< 2,6$ ; частоту LDA на 6-му місяці, яка оцінювалася за: результатами в балах за шкалами SDAI  $\leq 11$ , CDAI  $\leq 10$ , DAS28-4 (ШОЕ)  $\leq 3,2$  і DAS28-4 (СРБ)  $\leq 3,2$ ; частоту відповідей ACR20 та ACR70 на 6-му місяці; зміну від базового рівня результатів у балах за шкалою HAQ-DI, за 8 доменами та 2 компонентами шкали SF-36, за опитувальником WPAI, за шкалами EuroQoL EQ-5D і FACIT-F на 6-му місяці; відсоток пацієнтів, які відповіли на лікування, згідно з результатом у балах за шкалою HAQ-DI (зменшення щонайменше на 0,22) на 6-му місяці.

Цілі щодо ефективності та впливу на здоров'я оцінювалися також під час інших візитів після базового рівня.

Загалом під час 12-місячного дослідження відповідь на тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX була чисельно аналогічною до відповіді на адаліумаб у дозі 40 мг + MTX і обидві були чисельно вищими, ніж на тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу.

На 6-му місяці

– У всіх групах лікування спостерігалось клінічно значуще розраховане методом НК середнє покращення (зниження) балів за шкалами SDAI, CDAI, DAS28-4 (СРБ) і DAS28-4 (ШОЕ) порівняно з базовим рівнем.

– Розраховані методом НК середні зміни від базового рівня балів за шкалами SDAI, CDAI, DAS28-4 (СРБ) та DAS28-4 (ШОЕ) були чисельно нижчими (менше покращення) у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX або адаліумабом у дозі 40 мг + MTX.

Спостерігалася номінально статистично значущо менша частота ремісії, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (СРБ)  $< 2,6$  у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX та адаліумабом у дозі 40 мг + MTX.

Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

– Спостерігалася номінально статистично значущо нижча частота відповіді LDA, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ)  $\leq 3,2$  у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування адаліумабом у дозі 40 мг + MTX та показниками частоти відповіді ACR20 і ACR70 на тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX.

Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

– Спостерігалось номінально статистично значуще менше покращення (підвищення) балів фізичного компонента шкали SF-36 порівняно з базовим рівнем у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + MTX.

Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

– Розраховане методом НК середнє збільшення кількості відпрацьованих годин за останні 7 днів було номінально

статистично значущо більшим у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

– Розраховане методом НК середнє покращення (підвищення) загального балу за шкалою FACIT-F від базового рівня було номінально статистично значущо вищим у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ порівняно з групою лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

– Спостерігалось номінально статистично значущо нижче розраховане методом НК середнє покращення (зниження) балу за візуальною аналоговою шкалою (VAS) для оцінювання пацієнтами болю в разі артриту й за опитувальником PGA в разі артриту в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та за опитувальником PtGA в разі артриту в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу порівняно з групами лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.

У часових точках, відмінних від даних на 6-му місяці

– У місяцях 3 та 12 група лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу мала нижчу частоту відповіді ACR50 порівняно з групою лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. На 9-му місяці група лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу мала нижчу частоту відповіді ACR50 порівняно з групою лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль під час цих візитів.

– Розраховані методом НК середні значення, балів за шкалами SDAI, CDAI, DAS28-4 (СРБ) та DAS28-4 (ШОЕ) дедалі більше покращувалися порівняно з вихідним рівнем у всіх групах лікування, за винятком балу за шкалою DAS28-4 (СРБ), як у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, так і в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ, які залишалися приблизно однаковими з 6 місяця по 12 місяць.

– У всіх групах лікування спостерігалось зростання частоти досягнення ремісії, яке оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) < 2,6.

– Дедалі більша частота відповіді LDA, яка оцінювалася за результатом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) < 3,2, і частота відповіді ACR70 спостерігалися в усіх групах лікування. З тижня 6 по 6 місяць спостерігалася дедалі більша частота відповіді ACR20 у всіх групах лікування.

З 6 місяця по 12 місяць спостерігалось зниження частоти відповіді ACR20 у всіх групах лікування.

– У всіх групах лікування спостерігалось зростання середнього покращення результатів за шкалою HAQ-DI, розраховане методом НК, порівняно з базовим рівнем. Чітких тенденцій зміни результату в балах за шкалою WPAI в динаміці не спостерігалось. Спостерігалось покращення (збільшення),

розраховане методом НК середнього загального балу за шкалою FACIT-F від базового рівня до 12 місяця, у всіх групах лікування.


— Розраховане методом НК зростання середнього покращення балів за шкалою VAS (за винятком групи лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, яка була чисельно нижчою в 12 місяці порівняно з 9 місяцем) і зростання, розраховане методом НК, середнього покращення від базового рівня за шкалою VAS та опитувальником PtGA в разі артриту спостерігалось в усіх групах лікування.

Більшість зареєстрованих ПРВППЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості. Відсоткова частка пацієнтів із ПРВППЛ, СПР, тяжкими ПРВППЛ або пацієнтів, у яких дозу препарату зменшили чи тимчасово відмінили препарат через ПРВППЛ, була подібною в 3 групах лікування. Частота СПР та відміни препарату через ПРВППЛ були низькими в усіх групах лікування (< 10 %). Під час цього дослідження було зареєстровано 2 випадки смерті: 1 випадок через уросепсис, а інший — через атипову пневмонію, грип H1N1 і гострий респіраторний дистрес-синдром. Обидві смерті були зареєстровані в учасників з групи лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу й уважалися такими, що пов'язані як з тофацитинібом, так і із супутнім преднізоном.

NZ був задокументований загалом у 18 учасників: 4, 8 і 6 учасників у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. Частота випадків усіх реакцій NZ становила 1,13; 2,33 та 1,69 % у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. З 216 учасників, які отримали вакцинацію проти NZ під час дослідження, у 3 учасників спостерігалася легка форма NZ: в 1 учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу та 2 учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ. Частота всіх випадків NZ у пацієнтів, які отримували вакцину проти оперізуючого герпесу, становила 1,50; 3,00 і 0,00 % у групах лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ та адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ відповідно. Протягом 42 днів після вакцинації в учасників, яким вводили вакцину проти оперізуючого герпесу, не розвинулося жодного ураження, подібного до оперізуючого герпесу, і була зареєстрована лише 1 реакція в місці ін'єкції (еритема в місці вакцинації), цей учасник належав до групи лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу.

Загалом було зареєстровано 7 серйозних інфекційних реакцій у 6 учасників у групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, 11 серйозних інфекційних реакцій у 10 учасників були зареєстровані в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ, а 7 серйозних інфекційних реакцій у 6 учасників були зареєстровані в групі лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ.

З ОІ (за винятком туберкульозу), які були підтверджені

	<p>експертною комісією, критеріям експертного підтвердження ОІ відповідали такі: HZ (3 учасники), цитомегаловірусний хоріоретиніт (1 учасник) і вітряна віспа (1 учасник). Два (2) учасники (обидва в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ) повідомили про реакції туберкульозу, які відповідали критеріям експертного підтвердження ОІ; туберкульозний менінгіт, неврологічна інфекція (1 учасник) і туберкульоз легенів (1 учасник); обидві реакції були серйозними.</p> <p>Дві (2) серйозні несприятливі серцево-судинні події (MACE) — ішемічний інсульт та інфаркт мозочка, — кожне з яких було зареєстровано в 1 учасника, відповідали критеріям експертної оцінки CV-EAC; обидві реакції були зареєстровані в групі лікування адалімумабом у дозі 40 мг + МТХ.</p> <p>Єдиним підтвердженим експертною комісією злоякісним новоутворенням (за винятком НМРШ), про яке повідомлялося протягом періоду ризику (протягом 28 днів після отримання останньої дози), був рак молочної залози, який був зареєстрований в учасниці в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p>Не було зареєстровано жодних підтверджених експертною комісією реакцій з боку печінки, які відповідали б закону Хая. Був зареєстрований 1 випадок імовірної ІХЛ (запис дослідника: інтерстиціальний пневмоніт) в 1 (0,3 %) учасника в групі лікування тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, який відповідав критеріям експертного підтвердження ILDRС.</p> <p>Загалом тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (на фоні МТХ та без нього), який застосовували в учасників із помірним або тяжким РА, добре переносився; не було виявлено нових сигналів або проблем з безпекою, які були б унікальними для популяції пацієнтів з РА, які отримували лікування тофацитинібом, або новими для профілю безпеки тофацитинібом.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>DocuSigned by:            (підпис) 1A2252AF904E4A4...  <u>Тетяна ІЛЬЧЕНКО</u>          (П.І.Б.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельязн (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3b/4 з відміною застосування метотрексату (MTX) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), що застосовували тофацитиніб у таблетках по 11 мг з модифікованим вивільненням (МВ) лікарської речовини; протокол № А3921192
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b/4
7. Період проведення клінічного випробування	З 1 вересня 2016 р. по 17 грудня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Бразилія, Болгарія, Канада, Колумбія, Чеська Республіка, Німеччина, Греція, Угорщина, Італія, Республіка Корея, Мексика, Нідерланди, Філіппіни, Польща, російська федерація, Словаччина, Південно-Африканська Республіка, Іспанія, Швейцарія, Україна, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	Із 623 учасників, які завершили участь у відкритій фазі дослідження, 533 учасники були рандомізовані в подвійну сліпу фазу дослідження. 91 пацієнт припинив застосування препарату на тижні 24 перед рандомізацією в подвійну сліпу фазу, у тому числі 84 пацієнти, у яких ступінь низької активності захворювання (LDA) не відповідав критерію, визначеному шкалою «Клінічний індекс активності захворювання» (CDAI) (CDAI ≤ 10) та які не були рандомізовані. Одного (1) учасника було рандомізовано в подвійну сліпу фазу, але він відкликав згоду невдовзі після рандомізації, на візиті тижня 24, і не отримувал досліджуваний препарат у подвійній сліпій фазі. Цей учасник також включений у таблицю 5 як такий, що був рандомізований до групи монотерапії тофацитинібом, але не отримувал лікування в подвійній сліпій (ПС) фазі.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна</b> Ефективність Мета. Порівняти ефективність монотерапії тофацитинібом MR 11 мг і терапії тофацитинібом MR 11 мг без відміни MTX. Кінцева точка. Зміна індексу активності захворювання з використанням 4 компонентів, у тому числі зміна швидкості

осідання еритроцитів (DAS28-4[ШОЕ]) від рандомізації (на тижні 24) до кінця подвійної сліпої фази відміни MTX (на тижні 48).

#### Вторинні

##### Ефективність

Мета. Порівняти ефективність монотерапії тофацитинібом MR 11 мг і терапії тофацитинібом MR 11 мг без відміни MTX у подвійній сліпій фазі з відміною MTX (на тижні 36).

Кінцева точка. Зміни індексу активності захворювання 28-4 (С-реактивний білок) (DAS28-4 [СРБ]), індексу клінічної активності захворювання (СDAI), спрощеного індексу активності захворювання (SDAI) відповідно з тижня 24 по тиждень 48 і з тижня 24 по тиждень 36.

— Низька активність захворювання (LDA) згідно з балом за шкалою DAS28-4 (ШОЕ)  $\leq 3,2$ , DAS28-4 (СРБ)  $\leq 3,2$ , СDAI  $\leq 10$  і SDAI  $\leq 11$  відповідно на тижнях 48 і 36.

— Ремісія за оцінкою згідно з критеріями ремісії Boolean Американської колегії ревматологів — Європейського альянсу асоціацій ревматологів (ACR-EULAR), DAS28-4 (ШОЕ)  $< 2,6$ , DAS28-4 (СРБ)  $< 2,6$ , СDAI  $\leq 2,8$  і SDAI  $\leq 3,3$  відповідно на тижнях 48 і 36.

— Відповіді АCR20, АCR50 і АCR70 відповідно на тижнях 48 і 36.

##### Якість життя, пов'язана зі здоров'ям

Мета. Порівняти ефекти монотерапії тофацитинібом MR 11 мг з тофацитинібом MR 11 мг із продовженням застосування MTX на показники результатів здоров'я у фазі подвійної сліпої відміни MTX (на тижнях 48 і 36).

Кінцева точка. Зміна за Опитувальником оцінки стану здоров'я — індексом порушення життєдіяльності (HAQ-DI), Короткою формою оцінювання медичних результатів із 36 пунктами (SF-36 [бали 8 доменів і 2 компонентів]), Опитувальником для оцінювання впливу захворювання на продуктивність праці та порушення повсякденної активності (WPAI), Європейським опитувальником якості життя 5 вимірів (EuroQoLEQ-5D) і Шкалою функціонального оцінювання терапії хронічних захворювань (FACIT) — утома відповідно з тижня 24 по тиждень 48 і з тижня 24 по тиждень 36.

— Відповідь за шкалою HAQ-DI (зниження щонайменше на 0,22) на тижнях 48 і 36.

##### Безпека

Мета. Оцінити безпечність і переносимість монотерапії тофацитинібом MR у дозі 11 мг порівняно з тофацитинібом MR у дозі 11 мг у разі продовження лікування MTX.

Кінцева точка. Усі побічні явища (ПЯ), у тому числі серйозні побічні явища (СПЯ).

— Клінічно значущі відхилення від норми результатів лабораторних аналізів.

| фаза (на тижні 36). |

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було 12-місячне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження відміни у пацієнтів з помірним або тяжким РА (визначеним як бал за шкалою CDAI &gt; 10 і DAS28[ШОЕ] ≥ 3,2), які недостатньо відповідали на стабільну дозу лікування MTX.</p> <p>Після набору в дослідження всі учасники отримували у відкритому режимі тофацитиніб MR у дозі 11 мг один раз на добу (1 р./добу), доданий до MTX у попередньо стабілізованій дозі протягом 24 тижнів (увідна фаза). Наприкінці ввідної фази (тиждень 24) тільки учасники, які досягли низької активності захворювання (LDA), що оцінювалась балом за шкалою CDAI (тобто CDAI ≤ 10), були рандомізовані у 24-тижневу подвійну сліпу плацебо-контрольовану фазу відміни MTX. Учасники, які не досягли LDA (визначеного як CDAI &gt; 10) на цей момент часу, були виключені з дослідження. Учасники, які вступали в подвійну сліпу фазу, були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 для продовження ввідної фази лікування (тофацитиніб MR 11 мг 1 р./добу з MTX в сліпому режимі, надалі називається тофацитиніб + MTX), або для отримання монотерапії тофацитинібом (тофацитиніб MR 11 мг 1 р./добу з плацебо MTX в сліпому режимі, надалі називається монотерапією тофацитинібом).</p> <p>Рандомізація була стратифікована за попереднім застосуванням учасником біологічного базового протиревматичного препарату (ББПРП). Рандомізовані учасники перебували під подальшим спостереженням до кінця тижня 48.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У це дослідження були включені пацієнти з помірним або тяжким РА (визначеним як бал за шкалою CDAI &gt; 10 і DAS28 [ШОЕ] ≥ 3,2), які недостатньо відповідали на стабільну дозу лікування MTX.</p> <p>Ключові критерії включення викладено нижче.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Учасники повинні мати бал 6 або вище за критеріями класифікації ревматоїдного артриту Американської колегії ревматологів / Європейського альянсу асоціацій ревматологів 2010 р. під час та (або) до візиту скринінгу.</li> <li>2. Учасники повинні були мати ≥ 4 чутливих/болочих суглобів під час руху та ≥ 4 набряклих суглобів (кількість суглобів: 28) як під час скринінгового візиту, так і під час візиту базового рівня (візит 1).</li> <li>3. Учасники повинні мати помірну або тяжку активність захворювання, яка визначається як бал за шкалою CDAI &gt; 10 і DAS28-4(ШОЕ) ≥ 3,2 під час візиту базового рівня.</li> <li>4. Учасники повинні застосовувати пероральну схему лікування MTX (15–25 мг/тиждень) безперервно протягом щонайменше 4 місяців до скринінгового візиту й отримувати стабільну тижневу дозу MTX перорально з додатковою фолієвою кислотою або фолінієвою кислотою принаймні за 4 тижні до візиту базового рівня (перехід від парентерального MTX до перорального MTX вимагав стабілізації схеми лікування протягом щонайменше 1 місяця): <ul style="list-style-type: none"> <li>• дози MTX від 10 мг/тиждень до &lt; 15 мг/тиждень дозволялися лише за наявності документально підтвердженої</li> </ul> </li> </ol>

	<p>непереносимості або токсичності вищих доз у первинній документації;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дози МТХ менше 10 мг/тиждень або більше 25 мг/тиждень не дозволялися за жодних обставин. <ul style="list-style-type: none"> <li>а. Необхідно отримувати фолієву кислоту (принаймні 5 мг на тиждень) або фолінієву кислоту (принаймні 2,5 мг щотижня) як добавки фолатів відповідно до місцевих рекомендацій інструкції з медичного застосування МТХ і стандарту лікування.</li> </ul> </li> <li>• Учасники повинні мати неадекватну клінічну відповідь на МТХ, яка визначається як наявність достатньої залишкової активності захворювання для відповідності критеріям включення.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Усі придатні учасники, набрані в дослідження, спочатку отримували у відкритому режимі тофацитиніб та МТХ протягом 24 тижнів (увідна фаза). Учасники, які досягли LDA (що оцінювалася як бал за шкалою CDAI <math>\leq 10</math>) наприкінці ввідної фази, були випадковим чином розподілені (у співвідношенні 1 : 1) у групу отримання тофацитинібу з продовженням застосування МТХ або в групу отримання тофацитинібу з плацебо протягом 24 тижнів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Відкритий режим (усі учасники)  Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + капсула(-и) МТХ у відкритому режимі перорально щотижня в попередньою стабілізованій дозі.  Подвійна сліпа фаза (учасники, рандомізовані на 1 з 2 груп нижче)  Група 1 (тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу із засліпленим МТХ): одна таблетка у відкритому режимі тофацитинібу 11 мг 1 р./добу перорально + капсула(-и) МТХ перорально щотижня в сліпому режимі у попередньою стабілізованій дозі.  Група 2 (тофацитиніб MR 11 мг 1 р./добу із засліпленим плацебо МТХ, тобто тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу як монотерапія): одна таблетка у відкритому режимі тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу перорально + капсула(-и) відповідного плацебо МТХ перорально щотижня в сліпому режимі у попередньою стабілізованій дозі.</p>
15. Супутня терапія	<p>Не застосовувалося.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності.</u> Зміна за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) від рандомізації (на тижні 24) до кінця подвійної сліпої фази відміни МТХ (на тижні 48) (див. таблицю S3).</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) з тижня 24 до тижня 36 (див. таблицю S3).</li> <li>• LDA, що оцінювалася як бал за шкалами DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 3,2</math>, DAS28-4 (СРБ) <math>\leq 3,2</math>, CDAI <math>\leq 10</math> і SDAI <math>\leq 11</math> відповідно на тижнях 48 і 36 (див. таблицю S3).</li> <li>• Ремісія, яка оцінювалася за критеріями ремісії Boolean ACR-EULAR DAS28-4 (ШОЕ) <math>&lt; 2,6</math>, DAS28-4 (СРБ) <math>&lt; 2,6</math>, CDAI <math>\leq 2,8</math> і SDAI <math>\leq 3,3</math> відповідно на тижнях 48 і 36 (див. таблицю S3).</li> </ul>

- Відповіді ACR20, ACR50 і ACR70 відповідно на тижнях 48 і 36 (див. таблицю S3).
- Зміна бала за шкалою HAQ-DI з тижня 24 до тижня 48 і з тижня 24 до тижня 36. Шкала HAQ-DI оцінює ступінь складності, з якою учасник зіткнувся протягом останнього тижня у 8 доменах повсякденної життєдіяльності.
- Зміна за шкалою SF-36 (бали 8 доменів і 2 компонентів) з тижня 24 до тижня 48 і з тижня 24 до тижня 36. Він вимірює 8 доменів загального здоров'я, які можна узагальнити в бали фізичного та психічного компонентів.
- Зміна бала за шкалою WPAI з тижня 24 до тижня 48 і з тижня 24 до тижня 36. Це анкета з 6 пунктів, специфічна для ревматоїдного артриту; результати виражаються у відсотках погіршення з більшими цифрами, що вказують на більші порушення та меншу продуктивність на роботі.
- Зміна бала за шкалою EuroQoL EQ-5D з тижня 24 до тижня 48 і з тижня 24 до тижня 36. Це захищений авторським правом предметний інструмент, призначений для оцінювання впливу на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, у п'яти доменах, який може бути використаний для розрахунку єдиного значення індексу, також відомого як оцінка корисності.
- Зміна бала за шкалою FACIT — утома з тижня 24 до тижня 48 і з тижня 24 до тижня 36.
- Зміна відповіді за шкалою HAQ-DI (тобто зменшення щонайменше на 0,22 з дня 1) на тижнях 48 і 36. Він складається з 13 пунктів, які оцінюють підвищену втомлюваність з більш високими балами, що представляють кращий статус учасника (менше підвищеної втомлюваності).

Таблиця S3. Показники активності захворювання

Показник	Визначення/розрахунок
DAS28-4 (СРБ)	$0,56 \times \sqrt{(TJC28) + 0,28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0,36 \times \ln(\text{СРБ у мг/л} + 1) + 0,014 \times \text{PtGA (у мм)} + 0,96$
DAS28-4 (ШОЕ)	$0,56 \times \sqrt{(TJC28) + 0,28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0,70 \times \ln(\text{ШОЕ в мм/год}) + 0,014 \times \text{PtGA (у мм)}$
Спрощений індекс активності захворювання (SDAI)	$(28 \text{ TJC}) + (28 \text{ SJC}) + [\text{PhyGA в см}] + [\text{PtGA в см}] + [\text{СРБ в мг/дл}]$
Індекс клінічної активності захворювання (CDAI)	$(28 \text{ TJC}) + (28 \text{ SJC}) + [\text{PhyGA в см}] + [\text{PtGA в см}]$
Частота відповіді за шкалою Американської колегії ревматологів (ACR)	Визначення ACR для розрахунку 20%-го покращення РА (ACR20) виглядає так: 20%-ве покращення кількості чутливих і набряклих суглобів і 20%-ве покращення в 3 з 5 решти основних показників ACR: загальні оцінки учасником і лікарем, біль, порушення життєдіяльності і рівні реагентів гострої фази (наприклад, СРБ). Аналогічно, ACR50 і 70 розраховуються з відповідними відсотками покращення.
Визначення ремісії на основі критеріїв Boolean ACR/EULAR	У будь-який момент часу учасник повинен відповідати всім з таких вимог: кількість чутливих суглобів $\leq 1$ , кількість набряклих суглобів $\leq 1$ ; СРБ $\leq 1$ мг/дл, загальна оцінка здоров'я учасником $\leq 1$ за шкалою від 0 до 10.

TJC — кількість чутливих суглобів; SJC — кількість набряклих суглобів; СРБ — С-реактивний білок у мг/л; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів у мм/першу годину; PtGA — загальна оцінка здоров'я учасником; PhyGA — загальна оцінка здоров'я лікарем.

## 17. Критерії оцінки безпеки

Оцінки безпеки включали фізикальні обстеження, визначення основних показників життєдіяльності (діастолічний

	та систолічний артеріальний тиск, частота пульсу, зріст, маса тіла, температура, частота дихання та похідний індекс маси тіла [ІМТ]), зняття електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, ПР та лабораторні аналізи безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Первинна кінцева точка зміни порівняно з моментом рандомізації за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) на тиждні 48 була проаналізована як безперервна змінна з використанням лінійної моделі змішаних ефектів повторних заходів (MMRM), яка включала фіксовані ефекти лікування, візиту, взаємодії лікування за візитом, попереднього використання біологічного БПРП та балу за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) на базовому рівні як коваріати. Варіабельність у окремого учасника враховувалася за допомогою випадкового ефекту з неструктурованою коваріаційною матрицею. Зміна, зафіксована на будь-якому візиті дослідження порівняно з моментом рандомізації визначалася як бал за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) під час цього візиту мінус бал під час рандомізації.</p> <p>Первинним аналізом був тест на не меншу ефективність (NI), щоб показати, що монотерапія тофацитинібом є не менш ефективною, ніж тофацитиніб + МТХ в рамках межі не меншої ефективності, установленної на рівні 0,6 (тобто різниця в середній зміні порівняно з моментом рандомізації за шкалою DAS28-4 [ШОЕ] між 2 групами лікування). Якщо верхня межа 95%-го двостороннього довірчого інтервалу (ДІ) для різниці (група монотерапії тофацитинібом мінус група лікування тофацитинібом + МТХ) під час переходу від рандомізації (тиждень 24) до кінця подвійної сліпої фази (тиждень 48) за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) між 2 групами лікування становить менше 0,6, то монотерапія тофацитинібом буде оголошена такою, що є не менш ефективною, ніж лікування тофацитинібом під час продовження лікування МТХ.</p> <p>Бінарні вторинні кінцеві точки були проаналізовані з використанням нормальної апроксимації для різниці біноміальних відсоткових часток.</p> <p>Безперервні вторинні кінцеві точки аналізували за допомогою аналогічних методів, що й первинну кінцеву точку.</p> <p>Варіабельність у окремого учасника враховувалася за допомогою випадкового ефекту з неструктурованою коваріаційною матрицею. Були представлені розрахункова різниця в лікуванні та пов'язаний з нею 95%-й довірчий інтервал (ДІ).</p> <p>Дані з безпеки оцінювалися за допомогою описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 121 Ч/409 Ж</p> <p>Середній вік (СВ): 56,77 (11,83) року</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 451/21/35/23</p>
20. Результати ефективності	<p><i>Первинний аналіз</i></p> <p><u>Зміна індекса активності захворювання 28-4 (швидкість осідання еритроцитів) від рандомізації до тижня 48</u></p> <p>У первинному аналізі різниці середніх значень, визначених</p>

методом найменших квадратів (НК) (95%-й ДІ), між 2 групами лікування після зміни балу за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) від рандомізації до тижня 48 становила 0,30 (0,12; 0,48). Верхня межа 95%-го ДІ, 0,48, була нижчою за межу не меншої ефективності, що становила 0,6, демонструючи не меншу ефективність монотерапії тофацитинібом порівняно з тофацитинібом + МТХ (односторонній критерій не меншої ефективності,  $p = 0,0005$ ).

Спостерігалася більша зміна (тобто збільшення активності захворювання) у DAS28-4 (ШОЕ) від рандомізації (тиждень 24) до тижня 48 у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 0,33 [0,07]; 95%-й ДІ: 0,20; 0,46) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,03 [0,07]; 95%-й ДІ: -0,10; 0,16). Середня різниця НК між групами (0,30) була номінально статистично значущою (95%-й ДІ: 0,12; 0,48, виключено 0).

Аналіз балів за шкалою DAS-4 (ШОЕ) на тижні 48 для вибірки згідно з протоколом дослідження (PPAS) показав подібні середні зміни НК: 0,30 і 0,02 в групах монотерапії тофацитинібом і тофацитинібом + МТХ відповідно. Середня різниця НК (95%-й ДІ) становила 0,28 (0,10; 0,46), а верхня межа —  $< 0,6$  (односторонній критерій не меншої ефективності,  $p = 0,0002$ ). Результат PPAS узгоджувався з таким у первинному аналізі критеріїв не меншої ефективності. Аналіз чутливості з використанням множинних підстановок у FAS-DB також узгоджувався з результатами, що спостерігалися під час первинного аналізу.

Зміна за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) від рандомізації до тижня 48 була проаналізована за віком, географічним регіоном, расою, попереднім використанням ББПРП та категорією тяжкості захворювання. Результати відповідали первинній кінцевій точці.

#### *Вторинні аналізи*

##### Зміна DAS28-4 (ШОЕ) від рандомізації до тижня 36

На тижні 36 в обох групах лікування спостерігалася середнє збільшення (тобто збільшення активності захворювання) порівняно з моментом рандомізації за шкалою DAS28-4 (ШОЕ). Спостерігалася більше підвищення активності захворювання в групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 0,40 [0,07]; 95%-й ДІ: 0,27; 0,54) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,18 [0,07]; 95%-й ДІ: 0,05; 0,32). Середня різниця НК між двома групами (0,22) була номінально статистично значущою ( $p = 0,0214$ ; 95%-й ДІ: 0,03; 0,41).

Аналіз DAS-28 (ШОЕ) на тижні 36 для PPAS показав подібні середні зміни НК: 0,36 і 0,19 у групах монотерапії тофацитинібом і тофацитинібом + МТХ відповідно. Подібна відповідь спостерігалася під час аналізу чутливості з множинними підстановками.

Зміна за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) від рандомізації до тижня 36 була проаналізована за віком, географічним

	<p>регіоном, расою, попереднім використанням ББПРП та категорією тяжкості захворювання. Аналогічні результати спостерігалися для аналізів підгруп.</p> <p><u>Зміна балів за шкалою DAS28-4 (СРБ), клінічним індексом активності захворювання та спрощеним індексом активності захворювання від рандомізації до тижнів 36 та 48</u></p> <p>На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалася середнє збільшення балів (тобто збільшення активності захворювання) за шкалами DAS28-4 (СРБ), CDAI та SDAI порівняно з моментом рандомізації. Спостерігалася більша зміна (тобто більший ступінь підвищення активності захворювання) у кожній кінцевій точці оцінювання ефективності в групі монотерапії тофацитинібом порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (таблиця S8). Середні відмінності між змінами НК були номінально статистично значущими, а 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Низька частота відповіді за індексом активності захворювання під час рандомізації та на тижнях 36 і 48</u></p> <p>Відсоткова частка учасників, які досягли низької активності захворювання (яка оцінювалась за балами за шкалами DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 3,2</math>, DAS28-4 (СРБ) <math>\leq 3,2</math>, CDAI <math>\leq 10</math> і SDAI <math>\leq 11</math>), проаналізована з використанням методу підстановки недостатніх даних за відсутності відповіді (NRI) у FAS-DB. Відсоткова частка учасників у групі монотерапії тофацитинібом, що досягли низької активності захворювання на тижнях 36 і 48, була загалом подібною до відсоткової частки учасників у групі лікування тофацитинібом + МТХ, які досягли низької активності захворювання у відповідні моменти часу, за винятком LDA, яка оцінювалась балами за шкалами DAS28-4 (СРБ) <math>\leq 3,2</math>, CDAI <math>\leq 10</math> і SDAI <math>\leq 11</math> на тижні 48, для яких номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні не включали нуль.</p> <p><u>Частота досягнення ремісії під час рандомізації та на тижнях 36 і 48</u></p> <p>Відсоткова частка учасників, які досягли ремісії (що оцінювалась за критеріями ремісії Boolean ACR-EULAR DAS28-4 (ШОЕ) <math>&lt; 2,6</math>, DAS28-4 (СРБ) <math>&lt; 2,6</math>, CDAI <math>\leq 2,8</math> і SDAI <math>\leq 3,3</math>), була проаналізована за допомогою NRI у FAS-DB і наведена в таблиці S10. На тижні 36 відсоткова частка учасників у групі монотерапії тофацитинібом, які досягли ремісії, була номінально статистично значущо нижчою, ніж відсоткова частка учасників у групі лікування тофацитинібом + МТХ, які досягли ремісії за допомогою таких оцінок.</p> <p>Критерії Boolean ACR-EULAR (<math>p = 0,0131</math>)</p> <p>DAS28-4 (ШОЕ) <math>&lt; 2,6</math> (<math>p = 0,0290</math>)</p> <p>CDAI <math>\leq 2,8</math> (<math>p = 0,0225</math>)</p> <p>SDAI <math>\leq 3,3</math> (<math>p = 0,0212</math>)</p>
--	--

Єдиною оцінкою без номінально значущої різниці був бал за шкалою DAS28-4 (СРБ) ( $p = 0,1927$ ).

Відсоткова частка учасників у групі монотерапії тофацитинібом, що досягли ремісії (за результатами будь-якого оцінювання) на тижні 48, була порівнюваною з відсотковою часткою учасників у групі лікування тофацитинібом + МТХ, які досягли ремісії у відповідних часових точках. Номінальні 95%-ві ДІ різниці в лікуванні включали нуль.

Частота відповіді за критеріями Американської колегії ревматологів під час рандомізації та на тижнях 36 і 48

Показники частоти відповіді ACR20, ACR50 і ACR70 аналізували з використанням методу переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF) + NRI у FAS-DB. Як для ACR20, так і для ACR70 частота відповіді була подібною між групами лікування на тижнях 36 і 48. Для ACR50 відсоткова частка учасників у групі монотерапії тофацитинібом, які відповідали на лікування, була номінально статистично значущо нижчою, ніж частка учасників у групі лікування тофацитинібом + МТХ на тижнях 36 і 48.

Зміна балу за Анкетою оцінювання стану здоров'я — індекс порушення життєдіяльності від рандомізації до тижнів 36 і 48

Під час рандомізації середні бали HAQ-DI були подібними між групами лікування.

На тижні 36 спостерігалася більша середня зміна (тобто погіршення) за шкалою HAQ-DI порівняно з моментом рандомізації в групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 0,10 [0,03]; 95%-й ДІ: 0,05; 0,15) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,01 [0,03]; 95%-й ДІ: -0,04; 0,06). Середня різниця НК між 2 групами (0,09) була номінально статистично значущою ( $p = 0,0134$ ; 95%-й ДІ: 0,02; 0,16). На тижні 48 середні зміни НК були подібними між групами лікування.

Частота відповіді за шкалою HAQ-DI під час рандомізації та на тижнях 36 і 48

Під час рандомізації середні показники відповіді за шкалою HAQ-DI (зниження щонайменше на 0,22) були подібними в обох групах лікування: 75,76 і 78,57 % у групах монотерапії тофацитинібом та тофацитинібом + МТХ відповідно.

На тижнях 36 і 48 обидві групи лікування показали зниження порівняно з моментом рандомізації частоти відповіді за шкалою HAQ-DI: 67,05 і 68,56 % відповідно в групі монотерапії тофацитинібом і 77,07 і 75,19 % відповідно в групі лікування тофацитинібом + МТХ. На тижні 36 різниця між двома показниками частоти (-10,02) була номінально статистично значущою ( $p = 0,0096$ ) з номінальним 95%-м ДІ (-17,61; -2,42).

Зміна за Короткою формою оцінювання медичних результатів з 36 пунктами (версія 2, гостра) від рандомізації до тижнів 36 і 48

Під час рандомізації середні бали домену SF-36 (версія 2, гостра) (фізичне функціонування, рольовий фізичний, тілесний біль, загальний стан здоров'я, життєва сила, соціальне функціонування, рольове емоційне та психічне здоров'я) були подібними в обох групах лікування. Загалом на тижнях 36 і 48 середні зміни НК порівняно з моментом рандомізації для більшості доменів шкали SF-36 були подібними для груп монотерапії тофацитинібом і тофацитинібом + МТХ. На тижні 36 спостерігалось більше середнє зниження (тобто зниження якості життя) для рольових доменів фізичного й тілесного болю для групи монотерапії тофацитинібом порівняно з групою терапії тофацитинібом + МТХ.

Під час рандомізації середні бали за фізичними компонентами (PCS) і бали за психічними компонентами (MCS) шкали SF-36 були подібними в обох групах лікування. На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалось середнє зниження балів для компонентів MCS (тобто зниження якості життя) порівняно з моментом рандомізації. На тижні 36 спостерігалось більше зниження якості життя в групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -1,25 [0,48]; 95%-й ДІ: -2,19; -0,30) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -0,43 [0,47]; 95%-й ДІ: -1,36; 0,50). На тижні 48 також спостерігалось більше зниження якості життя в групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -0,65 [0,51]; 95%-й ДІ: -1,65; 0,34) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,03 [0,50]; 95%-й ДІ: -0,95; 1,01).

На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалось середнє зниження балів для компонентів PCS (тобто зниження якості життя). На тижні 36 спостерігалось більше зниження якості життя для PCS у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -1,42 [0,44]; 95%-й ДІ: -2,27; -0,56) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -0,60 [0,43]; 95%-й ДІ: -1,44; 0,25). На тижні 48 зміна порівняно з моментом рандомізації для PCS була подібною між групою монотерапії тофацитинібом і групою лікування тофацитинібом + МТХ відповідно.

Зміна балу за шкалою Функціонального оцінювання терапії хронічних захворювань — утома від рандомізації до тижнів 36 і 48

Під час рандомізації середні бали за шкалою FACIT — утома були однаковими в обох групах лікування.

На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалось середнє зниження (тобто підвищення втомлюваності) порівняно з моментом рандомізації в балах за шкалою FACIT — утома. На тижні 36 зниження було більшим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -0,99 [0,43]; 95%-й ДІ: -1,84; -0,13) порівняно

	<p>з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -0,80 [0,43]; 95%-й ДІ: -1,64; 0,04). На тижні 48 зниження було меншим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -0,34 [0,46]; 95%-й ДІ: -1,24; -0,57) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -0,52 [0,45]; 95%-й ДІ: -1,41; 0,37).</p> <p><u>Зміна продуктивності праці та порушення активності від рандомізації до тижнів 36 і 48</u></p> <p>Під час рандомізації середні бали WPAI за всіма параметрами були однаковими в обох групах лікування.</p> <p>На тижнях 36 і 48 порівняно з моментом рандомізації відсоток робочого часу, пропущеного через стан здоров'я, в обох групах лікування в середньому знизився (тобто стало менше пропущеного часу). На тижні 36 спостерігалось більше скорочення пропущеного часу в групі лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -3,00 [1,69]; 95%-й ДІ: -6,33; 0,33) порівняно з групою монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -1,39 [1,79]; 95%-й ДІ: -4,92; 2,15). На тижні 48 спостерігалось більше скорочення пропущеного часу в групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -2,21 [1,70]; 95%-й ДІ: -5,55; 1,14) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -1,69 [1,61]; 95%-й ДІ: -4,87; 1,49).</p> <p>На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалось середнє підвищення порівняно з моментом рандомізації відсотка порушення активності через стан здоров'я. На тижнях 36 і 48 підвищення було більш вираженим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 4,00 [1,35]; 95%-й ДІ: 1,34; 6,65 і середнє значення НК [СП] = 2,86 [1,47]; 95%-й ДІ: -0,03; 5,74 відповідно) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,81 [1,34]; 95%-й ДІ: -1,83; 3,45 і середнє значення НК [СП] = 1,25 [1,46]; 95%-й ДІ: -1,61; 4,11 відповідно).</p> <p>На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалось середнє збільшення відсотка втрати працездатності через стан здоров'я порівняно з моментом рандомізації. На тижні 36 збільшення було більш вираженим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 3,68 [2,20]; 95%-й ДІ: -0,66; 8,03) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,67 [2,07]; 95%-й ДІ: -3,42; 4,77). На тижні 48 збільшення було менше вираженим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 2,82 [2,78]; 95%-й ДІ: -2,67; 8,31) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 3,72 [2,61]; 95%-й ДІ: -1,44; 8,88).</p> <p>На тижнях 36 і 48 в обох групах лікування спостерігалось середнє збільшення відсотка загальної втрати працездатності через стан здоров'я порівняно з моментом рандомізації.</p>
--	--

	<p>На тижні 36 збільшення було більш вираженим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 3,03 [2,57]; 95%-й ДІ: -2,05; 8,11) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 0,19 [2,41]; 95%-й ДІ: -4,56; 4,94). На тижні 48 збільшення було менше вираженим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = 2,98 [3,09]; 95%-й ДІ: -3,11; 9,08) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = 5,45 [2,91]; 95%-й ДІ: -0,30; 11,20).</p> <p><u>Зміна за Європейським опитувальником якості життя з 5 вимірами від рандомізації до тижнів 36 і 48</u></p> <p>На момент рандомізації середні бали за шкалою EQ-5D були подібними в обох групах лікування.</p> <p>На тижні 36 в обох групах лікування спостерігалось середнє зниження (тобто зниження якості життя) порівняно з моментом рандомізації за шкалою EQ-5D; зниження якості життя було вищим у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -0,05 [0,01]; 95%-й ДІ: -0,07; -0,03) порівняно з групою лікування тофацитинібом + МТХ (середнє значення НК [СП] = -0,01 [0,01]; 95%-й ДІ: -0,03; 0,01). Середня різниця НК між двома змінами (-0,04) була номінально статистично значущою (p = 0,0058; 95%-й ДІ: -0,07; -0,01).</p> <p>На тижні 48 спостерігалось зниження (тобто зниження якості життя) у групі монотерапії тофацитинібом (середнє значення НК [СП] = -0,02 [0,01]; 95%-й ДІ: -0,05; 0,00) і не було змін у групі лікування тофацитинібом + МТХ порівняно з моментом рандомізації.</p>										
21. Результати безпеки	<p>Зведена інформація про побічні явища, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ) за системно-органним класом (СОК) і переважним терміном (ПТ) (будь-якої причинної обумовленості), наведена в таблиці S12 для відкритої фази й таблиці S13 для подвійної сліпої фази.</p> <p>Таблиця S12.</p> <p>Побічні явища, що виникли після початку лікування, за системно-органним класом і переважним терміном (будь-якої причинної обумовленості) під час відкритої фази (безпека у відкритому режимі) з відсіканням 2 %</p> <table border="1" data-bbox="592 1534 1444 1848"> <thead> <tr> <th data-bbox="592 1534 1018 1697">Кількість учасників, придатних для оцінювання ПР</th> <th data-bbox="1018 1534 1444 1697">Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + МТХ OL (N = 694) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="592 1697 1018 1731">Кількість (%) учасників: за системно-органним класом</td> <td data-bbox="1018 1697 1444 1731"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1731 1018 1765">Головний біль</td> <td data-bbox="1018 1731 1444 1765">17 (2,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1765 1018 1798">ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН</td> <td data-bbox="1018 1765 1444 1798">25 (3,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1798 1018 1848">Артеріальна гіпертензія</td> <td data-bbox="1018 1798 1444 1848">17 (2,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Містить дані до 28 днів після останньої дози досліджуваного препарату у відкритій фазі дослідження для учасників, які не були рандомізовані. Як таке, що виникло після початку лікування, розглядали ПР, яке розпочалося в день 1 або тяжкість якого посилювалася після дня 1. Учасники враховувались тільки один раз для кожної групи захворювань у кожному рядку.</p>	Кількість учасників, придатних для оцінювання ПР	Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + МТХ OL (N = 694) n (%)	Кількість (%) учасників: за системно-органним класом		Головний біль	17 (2,4)	ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН	25 (3,6)	Артеріальна гіпертензія	17 (2,4)
Кількість учасників, придатних для оцінювання ПР	Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + МТХ OL (N = 694) n (%)										
Кількість (%) учасників: за системно-органним класом											
Головний біль	17 (2,4)										
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН	25 (3,6)										
Артеріальна гіпертензія	17 (2,4)										

<p>Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 21.1).  <b>КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER.</b> Створення SDTM: 27 лютого 2019 р. (03:05). Вихідні дані: таблиця 16.2.7.1. Файл виводу: ./RA MR          CDISC/A3921192_SAF/adae_s160_OL_2 Дата генерації: 06БЕР2019 (11:50)          Таблиця 14.3.1.3.6.2.1.2 призначена для службового використання в компанії Pfizer.</p>			
<p><b>Таблиця S13. Зведена інформація про серйозні побічні явища за системно-органним класом і переважним терміном під час подвійної сліпої фази (безпека ПС) з 2%-м відсіканням</b></p>			
Кількість учасників, придатних для оцінювання ІП	Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + МТХ плацебо ПС (N = 264)	Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + МТХ ПС (N = 266)	Разом (N = 530)
Кількість (%) учасників: за системно-органним класом	n (%)	n (%)	n (%)
Будь-які побічні явища	24 (9,1)	31 (11,7)	55 (10,4)
ІНФЕКЦІЙНІ ТА ПАРАЗИТАРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	43 (16,3)	44 (16,5)	87 (16,4)
Бронхіт	3 (1,1)	7 (2,6)	10 (1,9)
Назофарингіт	5 (1,9)	7 (2,6)	12 (2,3)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4 (1,5)	6 (2,3)	10 (1,9)
РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБСТЕЖЕНЬ	12 (4,5)	21 (7,9)	33 (6,2)
Підвищений рівень аланінамінотрансферази	5 (1,9)	10 (3,8)	15 (2,8)
Підвищений рівень аспартатамінотрансферази	5 (1,9)	6 (2,3)	11 (2,1)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	27 (10,2)	18 (6,8)	45 (8,5)
Артралгія	7 (2,7)	2 (0,8)	9 (1,7)
<p>Містить дані до 28 днів після останньої дози досліджуваного препарату подвійної сліпої фази.          Як таке, що виникло після початку лікування, розглядали ІП, яке розпочалося під час рандомізації або тяжкість якого посилилася після рандомізації. Учасники враховувались тільки один раз для кожної групи захворювань у кожному рядку.          Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 21.1).  <b>КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER.</b> Створення SDTM: 27 лютого 2019 р. (03:05). Вихідні дані: таблиця 16.2.7.1. Файл виводу: ./RA MR          CDISC/A3921192_SAF/adae_s160_DB_2 Дата генерації: 06БЕР2019 (11:49)          Таблиця 14.3.1.3.6.2.2.2 призначена для службового використання в компанії Pfizer.</p>			
<p>Зведена інформація про СІР представлена в таблиці S14 для відкритої фази та в таблиці S15 для подвійної сліпої фази.</p>			
<p><b>Таблиця S14.</b> Зведена інформація про серйозні побічні явища за системно-органним класом і переважним терміном під час відкритої фази</p>			

Кількість учасників, придатних для оцінювання побічних явищ	Тофацигніл MR у дозі 11 мг 1 р./добу + MTX OL (N = 694) n (%)
<b>Кількість (%) учасників із серйозними побічними явищами (a): за СИСТЕМНО-ОРГАННИМ КЛАСОМ і переважним терміном</b>	
Порушення з боку серця	3 (0,4)
Стенокардія нестабільна	1 (0,1)
Фібриляція передсердь	1 (0,1)
Атріовентрикулярна блокада;	1 (0,1)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	3 (0,4)
Хітальна грижа	1 (0,1)
Панкреатит гострий	1 (0,1)
Захворювання очеревини	1 (0,1)
Загальні розлади та реакції в місці введення	1 (0,1)
Погіршення стану	1 (0,1)
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	2 (0,3)
Камінь жовчних проток	1 (0,1)
Захворювання жовчного міхура	1 (0,1)
Інфекційні та паразитарні захворювання	5 (0,7)
Грип	1 (0,1)
Пневмонія	3 (0,4)
Інфекція дихальних шляхів	1 (0,1)
Травми, отруєння й ускладнення процедур	2 (0,3)
Падіння	1 (0,1)
Перелом стегнової кістки	1 (0,1)
Перелом шийки стегна	1 (0,1)
Перелом наколінника	1 (0,1)
Перелом великогомілкової кістки	1 (0,1)
Результати лабораторних досліджень та обстежень	1 (0,1)
Підвищення артеріального тиску	1 (0,1)
Порушення харчування й обміну речовин	1 (0,1)
Зневоднення	1 (0,1)
Доброякісні, злоякісні й неуточнені новоутворення (включно з кістами й поліпами)	3 (0,4)
Рак молочної залози	1 (0,1)
Рак передміхурової залози	1 (0,1)
Метастатичний рак щитовидної залози	1 (0,1)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	1 (0,1)
Нирковокам'яна хвороба	1 (0,1)
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	1 (0,1)
Дисплазія шийки матки	1 (0,1)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння	2 (0,3)
Астма	1 (0,1)
Бронхіт хронічний	1 (0,1)
Інтерстиціальна хвороба легень	1 (0,1)
Усього явищ відповідно до переважних термінів (b)	29
Загальна кількість явищ (c)	24
Загальна кількість учасників із серйозними побічними явищами (d)	22
Загальна кількість учасників із серйозними побічними явищами (e) 22	
<p>Випадок — це одна реакція чи серія пов'язаних між собою реакцій, не розділених у часі, що відбуваються в одного учасника.</p> <p>(a) СПР враховуються за переважним терміном MedDRA / групою лікування, при цьому кожне окреме СПР враховується лише один раз на кожного учасника в кожній групі лікування.</p> <p>(b) Загальна кількість явищ на одного учасника в кожній групі лікування.</p> <p>(c) Кількість випадків, які розпочалися в групі лікування.</p> <p>(d) Загальна кількість учасників, у яких було зареєстрована реакція, що розпочалося в групі лікування.</p> <p>(e) Загальна кількість учасників, у яких було зареєстровано серйозна побічна реакція в будь-якій групі лікування.</p> <p>Джерелом фактичної групи лікування є OC (Oracle Clinical) або PIMS (система управління фазою I). Джерелом СПР є SDW (Сховище даних безпеки) для кодування термінів використовувалася Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 21.1).</p>	

<b>КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 28 лютого 2019 р. (08:30). Вихідний файл: /RA MR CDISC/A3921192_SAF/adsae_s001_of Дата генерації: 05БЕР2019 (17:32) Таблиця 14.3.2.3.1 призначена для службового використання в компанії Pfizer.</b>			
<b>Таблиця S15. Зведена інформація про серйозні побічні явища за системно-органним класом і переважним терміном під час подвійної сліпої фази (безпека ПС)</b>			
<b>Кількість учасників, придатних для оцінювання побічних явищ</b>	<b>Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + плацебо MTX ПС (N = 264) n (%)</b>	<b>Тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу + MTX ПС (N = 266) n (%)</b>	<b>Загальна кількість (N = 530) n (%)</b>
<b>Кількість (%) учасників із серйозними побічними явищами (а): за системно-органним класом і переважним терміном</b>			
Порушення з боку серця	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Зупинка серцево-легеневої діяльності	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Пупкова грижа	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Загальні розлади та реакції в місці введення	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Погіршення стану	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Інфекційні та паразитарні захворювання	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,8)
Вірусний енцефаліт	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання дихальних шляхів	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Остеомієліт	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Пневмонія	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Травми, отруєння й ускладнення процедур	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)
Компресійний перелом	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Перелом стегнової кістки	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Дорожньо-транспортна пригода	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Перелом хребта	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)
Артропатія	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Обмежена рухливість	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Остеоартрит	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Доброякісні, злоякісні й неуточнені новоутворення (включно з кістами й поліпами)	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Аденома надниркових залоз	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Гліобластома	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Порушення з боку нервової системи	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Компресія нервових корінців	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Ниркова колька	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,8)
Астма	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Емболія легеневої артерії	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)
Усього явищ відповідно до переважних термінів (b)	16	7	23
Загальна кількість явищ (с)	12	8	20
Загальна кількість учасників із серйозними побічними явищами (d)	11	6	17
<b>Загальна кількість учасників із серйозними побічними явищами (е) 17</b>			
<b>Випадок — це одна реакція чи серія пов'язаних між собою явищ, не розділених у часі, що відбуваються в одного учасника.</b>			
<b>(а) СПР враховуються за переважним терміном MedDRA / групою лікування, при цьому кожне окреме СПР враховується лише один раз на кожного учасника в кожній групі лікування.</b>			
<b>(b) Загальна кількість явищ на одного учасника в кожній групі лікування.</b>			
<b>(с) Кількість випадків, які розпочалися в групі лікування.</b>			
<b>(d) Загальна кількість учасників, у яких була зареєстрована реакція, що розпочалося в групі лікування.</b>			

(е) Загальна кількість учасників, у яких було зареєстровано серйозна побічна реакція в будь-якій групі лікування.

Більшість зареєстрованих ПРВППЛ як у відкритій, так і в подвійній сліпій фазі були легкого або помірного ступеня тяжкості. Відсоткова частка пацієнтів із ПРВППЛ, СПР, тяжкими ПРВППЛ або пацієнтів, у яких було зменшено дозу або тимчасово відмінено препарат через ПРВППЛ, була подібною між групами лікування в подвійній сліпій фазі. Загалом 236 ПРВППЛ, пов'язаних із лікуванням, були зареєстровані в 135 (19,5 %) учасників під час відкритої фази. Загалом 116 ПРВППЛ, пов'язаних з лікуванням, були зареєстровані в 73 (13,8 %) учасників під час подвійної сліпої фази; 56 ПРВППЛ у групі монотерапії тофацитинібом і 60 ПРВППЛ у групі лікування тофацитинібом + МТХ.

Пов'язані з лікуванням ПРВППЛ як у відкритій фазі, так і в подвійній сліпій фазі дослідження найчастіше належали до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання».

Підвищення рівня АЛТ під час відкритої фази було єдиним пов'язаним з лікуванням ПРВППЛ, яке становило  $\geq 2\%$ .

У подвійній сліпій фазі не було пов'язаних з лікуванням ПРВППЛ, які становили  $\geq 2\%$  в обох групах лікування.

Загалом 29 СПР були зареєстровані у 22 учасників у відкритій фазі. У відкритій фазі дослідження найчастіше повідомлялося про СПР, які належали до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання» (5 [0,7 %] учасників), а найчастішим переважним терміном для СПР була «пневмонія».

Загалом 23 СПР були зареєстровані і 17 учасників у подвійній сліпій фазі; 16 СПР були зареєстровані в групі лікування тофацитинібом MR 11 мг + МТХ-плацебо та 7 СПР — у групі лікування тофацитинібом MR 11 мг + МТХ. Найчастіше повідомлялося про переважний термін для СНЯ «загострення стану» (погіршення артропатії лівого плеча в того ж учасника з артропатією та загостренням бронхіальної астми в того ж учасника з бронхіальною астмою) у групі монотерапії тофацитинібом і тромбоемболія легеневої артерії в групі лікування тофацитинібом + МТХ.

Було зареєстровано 2 випадки смерті під час подвійної сліпої фази в групі лікування тофацитинібом + МТХ. Один учасник помер через зупинку серцево-легеневої діяльності, яка була визнана, за результатами експертного оцінювання, серйозною несприятливою подією з боку серцево-судинної системи (МАСЕ), а інший — унаслідок аварії на мотоциклі; обидва випадки були визнані не пов'язаними з досліджуваним лікуванням.

Явищ туберкульозу, перфорації шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шлунково-кишкової обструкції або опортуністичної інфекції зареєстровано не було.

Було зареєстровано 7 учасників зі злоякісними новоутвореннями, підтвердженими оцінкою експертної комісії (3 випадки немеланомного раку шкіри [НМРШ] і 4 злоякісних новоутворення, що не були НМРШ). У відкритій фазі було зареєстровано 4 події (1 НМРШ, 1 рак передміхурової залози,

1 рак щитовидної залози, 1 рак молочної залози (після дослідження) та в подвійній сліпій фазі — 3 події: 2 НМРШ (по 1 явищу в кожній групі лікування) і 1 астроцитарна пухлина-гліобластома (група монотерапії тофацитинібом). У подвійній сліпій фазі у 3 учасників була зареєстрована тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), у 2 з яких ТЕЛА супроводжувалася тромбозом глибоких вен (ТГВ). Пацієнт, який мав тільки ТЕЛА, був у групі монотерапії тофацитинібом, а 2 пацієнти з ТЕЛА та ТГВ — у групі тофацитиніб + МТХ.

Було 9 учасників із серйозними інфекціями: 5 учасників у відкритій та 4 учасники у подвійній сліпій фазі; по 2 учасники в кожній групі лікування.

Було зареєстровано 9 не серйозних явищ оперізуючого герпесу, який був помірного ступеня тяжкості й охоплював 1 або 2 суміжні дерматоми: 4 явища у відкритій фазі та 5 явищ у подвійній сліпій фазі (2 явища в групі монотерапії тофацитинібом і 3 явища в групі лікування тофацитинібом + МТХ). У групі лікування тофацитинібом + МТХ 1 реакція охоплювала 2 сусідні дерматоми й була оцінена як така, що відповідає критеріям особливого інтересу.

В 1 учасника було зареєстровано 2 випадки ймовірної інтерстиціальної хвороби легень у подвійній сліпій фазі в групі монотерапії тофацитинібом.

Сім (7) явищ з боку печінки були підтверджені експертною оцінкою як можливі або ймовірні, 4 явища у відкритій фазі та 3 явища в подвійній сліпій фазі в групі лікування тофацитинібом + МТХ. Жодна реакція з боку печінки не відповідала закону Хая.

Спостерігалася тенденція до частіших відхилень від норми функціональних проб печінки на основі результатів лабораторних аналізів під час подвійної сліпої фази в групі тофацитиніб + МТХ. Це ґрунтувалося на підтверджених експертною комісією явищах з боку печінки (усі мали місце в групі лікування тофацитинібом + МТХ) і підвищених рівнях аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази  $> 1, 2$  та  $3 \times$  верхньої межі норми (ВМН). Без урахування відхилень від норми на базовому рівні спостерігалася чисельно вища частка учасників у групі лікування тофацитинібом + МТХ порівняно з групою монотерапії тофацитинібом.

Отже, не було виявлено нових сигналів щодо безпеки або проблем, які були б унікальними для популяції РА, що отримували тофацитиніб, або новими для профілю безпеки тофацитинібу. Однак спостерігалася тенденція до збільшення частоти відхилень від норми функціональних проб печінки (ФПП) залежно від кількості печінкових ПР, явищ з боку печінки, підтверджених експертною комісією, тимчасової відміни досліджуваного препарату через печінкові ПР та підвищення рівнів ФПП  $> 2$  та  $> 3 \times$  ВМН у групі лікування тофацитинібом + МТХ порівняно з групою монотерапії тофацитинібом.

22. Висновок (заклучення)	Пацієнти, що отримують тофацитиніб і МТХ та які досягли низької активності захворювання, можуть відмінити МТХ без значного погіршення активності захворювання або несподіваних проблем із безпекою. Пацієнти, які досягають ремісії після 24 тижнів комбінованої терапії, на тижні 48, як правило, залишаються в стадії ремісії. Безпека відповідала відомому профілю тофацитинібу.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:</p> <p>(підпис) 2252AF904E4A4...</p> <p>Тетяна ІЛЬЧЕНКО</p> <p>(П.І.Б.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази 1 з однократними дозами для вивчення впливу швидкості розчинення на біодоступність лікарських форм тофацитинібу з модифікованим вивільненням у здорових добровольців; протокол A3921195
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 25 травня 2014 р. по 26 липня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Досліджуваний препарат був призначений усього 36 учасникам. Усі учасники застосовували досліджуваний препарат і завершили участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою було оцінити відносну біодоступність лікарських форм із повільним і швидким вивільненням таблеток тофацитинібу модифікованого вивільнення (MR) 11 міліграмів (мг) порівняно з лікарською формою із цільовою швидкістю вивільнення тофацитинібу MR 11 мг; вторинна мета полягала в оцінюванні фармакокінетики (ФК), безпеки та переносимості однократних доз тофацитинібу MR 11 мг і MR 22 мг у здорових добровольців; пошуковою метою було вивчення кореляції <i>in vitro</i> — <i>in vivo</i> (IVIVC) для лікарських форм тофацитинібу MR 11 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите рандомізоване частково перехресне дослідження фази 1 з 5 варіантами, 5 періодами та 6 послідовностями лікування для вивчення відносної біодоступності різних лікарських форм тофацитинібу з модифікованим вивільненням у здорових добровольців натще. Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 6 послідовностей лікування, як описано в таблиці S1. Кожна послідовність лікування складалася з 5 періодів. Загалом у дослідження мали бути включені приблизно 36 здорових дорослих учасників чоловічої та жіночої статі (не здатних до дітонародження) (по 6 осіб у кожній послідовності лікування), щоб забезпечити

	<p>проходження періодів з 1 по 4 як мінімум 30 пацієнтами, придатними для оцінювання ФК. Учасники, які припинили участь у дослідженні, могли бути замінені на розсуд Спонсора.</p> <p><b>Таблиця S1. Послідовності лікування</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Послідовність (N = 36)</th> <th>Період 1 (натще)</th> <th>Період вивільнення</th> <th>Період 2 (натще)</th> <th>Період вивільнення</th> <th>Період 3 (натще)</th> <th>Період вивільнення</th> <th>Період 4 (натще)</th> <th>Період вивільнення</th> <th>Період 5 (натще)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 6)</td> <td>A (MR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>B (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>C (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>D (OR 5 мг)</td> <td>Щонайменше 24 години</td> <td>E (OR 22 мг цільове)</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 6)</td> <td>A (MR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>C (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>B (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>D (OR 5 мг)</td> <td>Щонайменше 24 години</td> <td>E (OR 22 мг цільове)</td> </tr> <tr> <td>3 (n = 6)</td> <td>B (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>A (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>C (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>D (OR 5 мг)</td> <td>Щонайменше 24 години</td> <td>E (OR 22 мг цільове)</td> </tr> <tr> <td>4 (n = 6)</td> <td>B (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>C (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>A (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>D (OR 5 мг)</td> <td>Щонайменше 24 години</td> <td>E (OR 22 мг цільове)</td> </tr> <tr> <td>5 (n = 6)</td> <td>C (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>A (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>B (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>D (OR 5 мг)</td> <td>Щонайменше 24 години</td> <td>E (OR 22 мг цільове)</td> </tr> <tr> <td>6 (n = 6)</td> <td>C (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>B (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>A (OR 11 мг цільове)</td> <td>Щонайменше 72 години</td> <td>D (OR 5 мг)</td> <td>Щонайменше 24 години</td> <td>E (OR 22 мг цільове)</td> </tr> </tbody> </table> <p>A: однократна пероральна доза препарату тофацитиніб, таблетки MR 11 мг (цільове вивільнення), що вживається як 1 × таблетка MR 11 мг натще.          B: однократна пероральна доза препарату тофацитиніб, таблетки MR 11 мг (повільне вивільнення), що вживається як 1 × таблетка MR 11 мг натще.          C: однократна пероральна доза препарату тофацитиніб, таблетки MR 11 мг (швидке вивільнення), що вживається як 1 × таблетка MR 11 мг натще.          D: однократна пероральна доза препарату тофацитиніб, таблетки IR 5 мг, що вживається як 1 × таблетка 5 мг натще.          E: однократна пероральна доза препарату тофацитиніб, таблетки MR 22 мг (цільове вивільнення), що вживається як 1 × таблетка MR 22 мг натще.          Скорочення: IR — негайне вивільнення; мг — міліграм(-и); MR — модифіковане вивільнення; N — загальна кількість учасників, які підлягають включенню в дослідження; n — кількість учасників, які підлягають рандомізації для отримання кожної послідовності лікування.</p>	Послідовність (N = 36)	Період 1 (натще)	Період вивільнення	Період 2 (натще)	Період вивільнення	Період 3 (натще)	Період вивільнення	Період 4 (натще)	Період вивільнення	Період 5 (натще)	1 (n = 6)	A (MR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)	2 (n = 6)	A (MR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)	3 (n = 6)	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)	4 (n = 6)	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)	5 (n = 6)	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)	6 (n = 6)	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)
Послідовність (N = 36)	Період 1 (натще)	Період вивільнення	Період 2 (натще)	Період вивільнення	Період 3 (натще)	Період вивільнення	Період 4 (натще)	Період вивільнення	Період 5 (натще)																																																														
1 (n = 6)	A (MR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)																																																														
2 (n = 6)	A (MR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)																																																														
3 (n = 6)	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)																																																														
4 (n = 6)	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)																																																														
5 (n = 6)	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)																																																														
6 (n = 6)	C (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	B (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	A (OR 11 мг цільове)	Щонайменше 72 години	D (OR 5 мг)	Щонайменше 24 години	E (OR 22 мг цільове)																																																														
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та (або) жінки, не здатні до дітонародження, віком від 18 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м <sup>2</sup> і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів).																																																																						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Після утримання від вживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували досліджуваний препарат приблизно о 08:00 годині (± 2 години) у день 1 кожного періоду дослідження (див. таблицю S1). Співробітники дослідницького центру вводили досліджуваний препарат протягом кожного періоду з водою кімнатної температури загальним об'ємом 240 мл. Учасники ковтали досліджуваний препарат цілком, не розжовуючи лікарський препарат перед ковтанням.																																																																						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.																																																																						
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.																																																																						
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.																																																																						
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість тофацитинібу оцінювали за допомогою моніторингу побічних реакцій (ПР) і серйозних ПР (СПР), моніторингу потенційних випадків медикаментозного ураження печінки, клінічних лабораторних показників безпеки, оцінки основних показників життєдіяльності (артеріального тиску [АТ] і частоти пульсу), моніторингу електрокардіограми																																																																						

	(ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальних оглядів і тесту QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Test (QFT).
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика (ФК) Значення <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>C_{max}</math> із перших 3 періодів (групи MR 11 мг), трансформовані за натуральним логарифмом, аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, у якій лікування, послідовність і період були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності — випадковим ефектом. З цієї моделі отримували оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ). Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень.</p> <p>Тофацитиніб MR 11 мг із цільовим вивільненням був препаратом порівняння, тоді як тофацитиніб MR 11 мг з повільним вивільненням і швидким вивільненням були досліджуваними препаратами. Залишки моделі були досліджені на нормальність і наявність різко відмінних значень шляхом візуального огляду графіків залишків порівняно з прогнозованими значеннями та графіками нормальної ймовірності залишків.</p> <p>Параметри ФК були описово узагальнені за лікуванням. Концентрації тофацитинібу зазначалися й узагальнювалися описово за часом відбору зразків для ФК та групою лікування.</p> <p><u>Безпека.</u> Оцінки безпеки були узагальнені відповідно до стандартів Спонсора щодо звітності про безпеку.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 36 Ч/0 Ж</p> <p>Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 31,9 (21/49) року</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 32/1/1/2</p>
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності не проводилося.
21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження випадків смерті, СПР, тяжких ПР, відміни препарату через ПР або зниження дози чи тимчасової відміни препарату через ПР зареєстровано не було. Окремі учасники враховувалися лише один раз у кожній групі лікування. Загалом у 23 учасників були зареєстровані 53 побічних реакції, що виникли після початку застосування препарату, будь-якої причинної обумовленості. У 10 з цих учасників одна або більше реакцій тривали, коли учасник отримував препарат у наступний період або періоди. Найбільша кількість учасників повідомляла про ПР, що належало до системно-органного класу (СОК) «Розлади з боку нервової системи», більшість з яких дослідник уважав пов'язаними з лікуванням.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про таку ПР, як головний біль, який відчували 14 учасників у різних групах лікування. Серед усіх ПР більшість були легкими за ступенем тяжкості, і жодна ПР не була тяжкою; приблизно 69,8 % (37 з 53) були визнані дослідником такими, що пов'язані з лікуванням. Помітної різниці в частоті ПР між групами лікування не спостерігалось.</p>

	Не було клінічно значущих результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або фізикального огляду після застосування досліджуваних препаратів.
22. Висновок (заклучення)	<p>– З огляду на співвідношення (90%-ві ДІ) скоригованих середніх геометричних значень <math>AUC_{inf}</math>, відносна біодоступність лікарських форм тофацитинібу MR 11 мг з повільним і швидким вивільненням становила 98,07 % (94,44 %, 101,85 %) і 103,11 % (99,29 %, 107,08 %) відповідно порівняно з лікарською формою тофацитинібу MR 11 мг із цільовим вивільненням. 90%-ві ДІ для співвідношень не виходили за межі еквівалентності від 80 до 125 %.</p> <p>– Відповідні співвідношення (90%-ві ДІ) для <math>C_{max}</math> для лікарських форм тофацитинібу MR 11 мг з повільним і швидким вивільненням становили 89,94 % (84,31 %, 95,94 %) і 108,30 % (101,52 %, 115,52 %) відповідно порівняно з лікарською формою тофацитинібу MR 11 мг із цільовим вивільненням. 90%-ві ДІ для співвідношень не виходили за межі еквівалентності від 80 до 125 %. Крім того, 90%-ві ДІ виключали 100 % для обох лікарських форм, демонструючи <i>in vivo</i> різницю між лікарськими формами MR 11 мг зі швидким і повільним вивільненням відносно лікарської форми з цільовим вивільненням MR 11 мг.</p> <p>– Тофацитиніб, що вводили як лікарські форми MR 11 мг і MR 22 мг, загалом був безпечним і добре переносився здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.</p> <p>– Рівень A IVIVC був розроблений для лікарської форми тофацитинібу MR 11 мг і незалежно валідований порівняно з лікарською формою MR 22 мг.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:</p> <p>(підпис) 52AF904E4A4...</p> <p><u>Тетяна ІЛЬЧЕНКО</u></p> <p>(П.І.Б.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельязн (Xeljanz®)	
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США	
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина	
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Обсерваційне післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS) у рамках реєстру Консорціуму дослідників галузі ревматології Північної Америки (CORRONA) для порівняння частоти зл�кїсних новоутворень, серцево-судинних ускладнень і тяжких інфекцій серед пацієнтів, які лікуються від помірного й тяжкого активного ревматоїдного артриту; протокол № A3921205	
6. Фаза клінічного випробування	Післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS)	
7. Період проведення клінічного випробування	З 31 березня 2018 р. по 31 липня 2019 р. Було використано дві дати припинення збору даних: Реєстр Corrona RA з датою завершення збору даних 31 березня 2018 р. (реакції гострого впливу) і з датою 31 січня 2019 р. (реакції латентного впливу й оновлені реакції гострого впливу).	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки	
9. Кількість досліджуваних	Придатні для участі пацієнти й тривалість подальшого спостереження (у роках) за пацієнтами, включеними до когорт тофацитинїбу та ББПРП для аналізів	
	<b>Первинний аналіз кінцевих точок MACE, CIP/NZ (гостре виникнення)<sup>a</sup></b>	
	<b>Початок застосування тофацитинїбу</b>	<b>Початок застосування ББПРП</b>
	Пацієнти в Corrona RA (N)	22705
	Когорта пацієнтів, придатних для участі в дослідженні (N)	7083
	Подальше спостереження (у роках)	9904,92
	Загальна кількість	1,40
	Середнє значення	1,00
	Медіанне значення	1,00

Когорта, цензурована за коефіцієнтом схильності (N) <sup>b</sup>	1117 (MACE/CIP/HZ)	5542 (MACE/CIP/HZ)
Когорта, підібрана за коефіцієнтом схильності (N) <sup>h</sup>	1118 (MACE/CIP/HZ)	3336 (MACE/CIP/HZ)
<b>Ретроспективний аналіз кінцевих точок MACE, CIP, HZ (гостре виникнення)<sup>c</sup></b>		
	<b>Початок застосування тофацитинібу</b>	<b>Початок застосування ББПРП</b>
Пацієнти в Corona RA	2274	24059
Когорта пацієнтів, придатних для участі в дослідженні (N)	1999	8358
Подальше спостереження (у роках)		
Загальна кількість	3152,08	12869,42
Середнє значення	1,58	1,54
Медіанне значення	1,08	1,08
Когорта, цензурована за коефіцієнтом схильності <sup>d</sup> (N) <sup>i</sup>		
MACE	1866	7767
CIP	1865	7767
HZ	1865	7767
Когорта, підібрана за коефіцієнтом схильності <sup>e</sup> (N)		
MACE	1867	5237
CIP	1867	5239
HZ	1867	5239
<b>Первинний аналіз<sup>g</sup>: злоякісні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смертність (латентний вплив)</b>		
	<b>Початок застосування тофацитинібу</b>	<b>Початок застосування ББПРП</b>
Пацієнти в Corona RA	2274	15 486
Придатні для участі в дослідженні		
Пацієнти (N)	1999	6354
Подальше спостереження (у роках)	4505,62	16 670,84
Середнє значення	2,25	2,62
Медіанне значення	1,92	2,33
Когорта, цензурована за коефіцієнтом схильності (N) <sup>j</sup> <b>Error! Reference source not found.</b>	1420	4820
Злоякісні новоутворення без НМРШ	1419	4820
НМРШ	1419	4821
Смерть		
Когорта, підібрана за коефіцієнтом схильності <sup>k</sup> (N)		
Злоякісні новоутворення без НМРШ	1401	3080
НМРШ	1402	3080
Смерть	1404	3070
<b>Аналізи чутливості<sup>f</sup>: злоякісні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смертність (латентний вплив)</b>		
	<b>Початок застосування тофацитинібу</b>	<b>Початок застосування ББПРП</b>
Пацієнти в Corona RA	2274	15 486

	Придатні для участі в дослідженні		
	Пацієнти (N)	1999	6354
	Подальше спостереження (у роках)	4505,62	15 342,15
	Середнє значення	2,25	2,41
	Медіанне значення	1,92	2,06
	Примітка. Аналіз за коефіцієнтом схильності не проводився, оскільки загальні показники були дуже подібними до результатів первинних аналізів.		
	<b>Аналізи чутливості<sup>g</sup>: злоякісні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смертність (латентний вплив)</b>		
		<b>Початок застосування тофацитинібу</b>	<b>Початок застосування ББПРП</b>
	Пацієнти в Соггopa RA	2274	15 486
	Придатні для участі в дослідженні		
Пацієнти (N)	1999	6354	
Подальше спостереження (у роках)	4505,62	16 670,84	
Середнє значення	2,25	2,62	
Медіанне значення	1,92	2,33	
Когорта, цензурована за коефіцієнтом схильності (N) <sup>i</sup>			
Злоякісні новоутворення без НМРШ	1896	6004	
НМРШ	1895	6004	
Смерть	1895	6004	
Когорта, підібрана за коефіцієнтом схильності <sup>g</sup> (N)			
Злоякісні новоутворення без НМРШ	1850	3973	
НМРШ	1849	3968	
Смерть	1850	3968	

	<p>a. Дата припинення збору даних: 31 березня 2018 р.</p> <p>b. 426 пацієнтів, які розпочали прийом тофацитинібу, та 1533 пацієнт, який розпочав прийом ББПРП, були видалені через пропуски принаймні 1 змінної, включеної в аналіз PS, ініціації для кінцевих точок були видалені, якщо не в загальній області підтримки.</p> <p>c. Дата припинення збору даних: 31 січня 2019 р.</p> <p>d. 132 пацієнти, що розпочали прийом тофацитинібу, і 586 пацієнтів, які розпочали прийом ББПРП, були видалені через пропуски принаймні 1 змінної, включеної в аналіз PS, ініціації для кінцевих точок були видалені, якщо не в загальній області підтримки.</p> <p>e. Одного разу піддавшись впливу, завжди в групі ризику; дата завершення збору даних 31 січня 2019 р.</p> <p>f. Ієрархічний підхід; дата завершення збору даних 31 січня 2019 р.</p> <p>g. Використання зменшеного набору коваріат у коефіцієнті схильності з меншою кількістю відсутніх значень; дата завершення збору даних 31 січня 2019 р.</p> <p>h. Для відповідності використовується каліпер 0,05.</p> <p>i. 103 пацієнти, які розпочали прийом тофацитинібу, та 346 пацієнтів, які розпочали прийом ББПРП, були видалені через пропуски принаймні 1 змінної, включеної в аналіз PS, ініціації для кінцевих точок були видалені, якщо не в загальній області підтримки.</p> <p>j. 578 пацієнтів, які розпочали прийом тофацитинібу, та 1531 пацієнт, який розпочав прийом ББПРП, були видалені через пропуски принаймні 1 змінної, включеної в аналіз PS, ініціації для кінцевих точок були видалені, якщо не в загальній області підтримки.</p>																																							
	<p>Придатні для участі пацієнти та подальше спостереження за пацієнтами, включеними в дослідження тофацитинібу та тсБПРП й описові аналізи</p> <table border="1" data-bbox="611 1249 1449 1877"> <thead> <tr> <th></th> <th>Початок застосування тофацитинібу</th> <th>Початок застосування тсБПРП</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Аналіз кінцевих точок MACE, CIP, HZ (гостра експозиція)<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Пацієнти в Соггона RA</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, придатні для участі в дослідженні (N)</td> <td>1544</td> <td>1959</td> </tr> <tr> <td>Подальше спостереження (у роках)</td> <td>2138,17</td> <td>2982,83</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>1,38</td> <td>1,52</td> </tr> <tr> <td>Медіанне значення</td> <td>1,00</td> <td>1,08</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Первинний аналіз: злоякісні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смертність (латентний вплив)<sup>b</sup></b></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Пацієнти в Соггона RA</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, придатні для участі в дослідженні (N)</td> <td>1999</td> <td>2394</td> </tr> <tr> <td>Подальше спостереження (у роках)</td> <td>4505,62</td> <td>5492,56</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>2,25</td> <td>2,29</td> </tr> <tr> <td>Медіанне значення</td> <td>1,92</td> <td>1,83</td> </tr> </tbody> </table>		Початок застосування тофацитинібу	Початок застосування тсБПРП	<b>Аналіз кінцевих точок MACE, CIP, HZ (гостра експозиція)<sup>a</sup></b>			Пацієнти в Соггона RA			Пацієнти, придатні для участі в дослідженні (N)	1544	1959	Подальше спостереження (у роках)	2138,17	2982,83	Середнє значення	1,38	1,52	Медіанне значення	1,00	1,08	<b>Первинний аналіз: злоякісні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смертність (латентний вплив)<sup>b</sup></b>			Пацієнти в Соггона RA			Пацієнти, придатні для участі в дослідженні (N)	1999	2394	Подальше спостереження (у роках)	4505,62	5492,56	Середнє значення	2,25	2,29	Медіанне значення	1,92	1,83
	Початок застосування тофацитинібу	Початок застосування тсБПРП																																						
<b>Аналіз кінцевих точок MACE, CIP, HZ (гостра експозиція)<sup>a</sup></b>																																								
Пацієнти в Соггона RA																																								
Пацієнти, придатні для участі в дослідженні (N)	1544	1959																																						
Подальше спостереження (у роках)	2138,17	2982,83																																						
Середнє значення	1,38	1,52																																						
Медіанне значення	1,00	1,08																																						
<b>Первинний аналіз: злоякісні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смертність (латентний вплив)<sup>b</sup></b>																																								
Пацієнти в Соггона RA																																								
Пацієнти, придатні для участі в дослідженні (N)	1999	2394																																						
Подальше спостереження (у роках)	4505,62	5492,56																																						
Середнє значення	2,25	2,29																																						
Медіанне значення	1,92	1,83																																						
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є характеристика безпеки тофацитинібу в умовах післяреєстраційного застосування.																																							

1. Оцінити частоту виникнення окремих реакцій, що становлять інтерес з точки зору безпеки, визначених у Плані управління ризиками ЄС для тофацитинібу.
2. Порівняти з двома відповідними за віком і статтю популяціями-компараторами.
  - i. Пацієнти, які розпочинають прийом біологічного БПРП, окремо або в комбінації з традиційним синтетичним БПРП без попереднього прийому тофацитинібу (первинний компаратор).
  - ii. Пацієнти, які розпочинають терапію традиційним синтетичним БПРП без одночасного або попереднього застосування біологічних препаратів або низькомолекулярних препаратів (вторинний). Використовуватиметься тільки тривалість впливу за відсутності прийому біологічних або низькомолекулярних препаратів.

**Кінцеві точки**

Кінцеві точки безпеки були визначені як випадкові події, що становлять інтерес (реакції, які відбуваються після впливу препарату), про які повідомлялося, як описано нижче.

**Кінцеві точки, що розглядаються в порівняльних аналізах**  
Відношення ризиків були використані для порівняння частоти таких результатів серед осіб, які отримували тофацитиніб порівняно з БПРП: МАСЕ, визначається як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт / транзиторна ішемічна атака (ТІА) і смерть від ССЗ, загалом СІР, загалом НЗ (серйозні інфекційні реакції), злякисні новоутворення без НМРШ, НМРШ та смерть (з будь-яких причин).

Первинне визначення кінцевої точки смерті, що використовується для порівняльного аналізу, базувалося на інформації, повідомленій лікарями з реєстру Corrona RA (опитувальники виходу та цільових реакцій та огляд медичної документації).

**Кінцеві точки, що розглядаються в описовому аналізі**

Частота таких кінцевих точок оцінювалася для всіх когорт експозиції.

Окремі тяжкі інфекції (тобто пневмонія, сепсис, інфекція суглобу / синовіальної сумки, флегмона, синусит, дивертикуліт, бронхіт, гастроентерит, менінгіт, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, туберкульоз та інші тяжкі інфекції), тяжкий та нетяжкий НЗ, загальне серцево-судинне захворювання (ССЗ) (артеріальна гіпертензія, що вимагає госпіталізації, процедура ревазуляризації серця (аорто-коронарне шунтування (АКШ), стент, ангіопластика), шлуночкова аритмія, зупинка серцевої діяльності, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, застійна серцева недостатність (ЗСН), що вимагає госпіталізації, інсульт, транзиторна ішемічна атака, інші серцево-судинні реакції (серйозні та несерйозні), тромбоз глибоких вен, реакції тромбоемболії периферичних артерій, ургентна ревазуляризація периферичних артерій, периферична ішемія або гангрена (некроз) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), інші неврологічні реакції, що вимагають

	госпіталізації / інше демієлінізуюче захворювання, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), реакції з боку печінки, що потребують біопсії, злоякісні новоутворення й окремі злоякісні новоутворення, у тому числі лімфома, рак легенів, рак молочної залози, меланома та інші злоякісні новоутворення, немеланомний рак шкіри неуточнений (плоскоклітинна карцинома (ПКК) і базальноклітинна карцинома (БКК)), перфорація шлунково-кишкового тракту (ШКТ), комбінована венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен (ТГВ) або ТЕЛА), крововилив (що потребує госпіталізації), анафілаксія або тяжка реакція гіперчутливості, переломи й вагітність у жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Це популяційне когортне дослідження безпеки тофацитинібу в пацієнтів з ревматоїдним артритом з використанням проспективно зібраних даних про безпеку в американському реєстрі Corrona RA. У цьому дослідженні призначалися всі лікарські препарати, а візити подальшого спостереження зафіксовані як частина звичайної медичної практики; стратегії терапії пацієнтів не були визначені цим протоколом. Загальні та скориговані за віком і статтю показники частоти досягнення кінцевих точок оцінювання безпеки оцінювалися серед пацієнтів, які застосовували тофацитиніб, ББПРП та тсБПРП. Показники частоти MACE, CIP, HZ, злоякісних новоутворень без урахування НМРШ, НМРШ та смертності порівнювалися між пацієнтами, які отримували тофацитиніб і ББПРП, за допомогою методів оцінювання схильності та відношення ризиків.
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком $\geq 18$ років із РА. Пацієнти, які раніше застосовували тофацитиніб, були непридатними для участі, але попереднє застосування тсБПРП та (або) ББПРП було дозволене.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тофацитиніб Порівняння з двома відповідними за віком і статтю популяціями-компараторами. і. Пацієнти, які розпочинають прийом біологічного БПРП, окремо або в комбінації з традиційним синтетичним БПРП без попереднього прийому тофацитинібу (первинний компаратор). ii. Пацієнти, які розпочинають терапію традиційним синтетичним БПРП без одночасного або попереднього застосування біологічних препаратів або низькомолекулярних препаратів (вторинний).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Тільки МТХ, МТХ + інші тсБПРП, інші не-МТХ тсБПРП, преднізон, НПЗП
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовувалися.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Реєстр Corrona RA, у який на сьогодні включено понад 50 000 пацієнтів, дає змогу оцінювати кінцеві точки безпеки одразу після початку застосування тофацитинібу, а також протягом тривалого періоду (тобто протягом 5 років). Запити в реєстр Corrona RA надсилалися для ідентифікації пацієнтів, які отримували лікування тофацитинібом, і фіксації досягнення кінцевих точок оцінювання безпеки (у тому числі значних серйозних несприятливих подій із боку серцево-судинної системи (МАСЕ), серйозних інфекційних реакцій (СІР), herpes zoster (HZ), злоякісних новоутворень, за винятком немеланомного раку шкіри (НМРШ), НМРШ та смертності) порівняно з пацієнтами, які отримували ББПРП та тсБПРП.</p> <p>Загальні та скориговані за віком і статтю показники частоти досягнення кінцевих точок оцінювання безпеки оцінювалися серед пацієнтів, які застосовували тофацитиніб, ББПРП та тсБПРП. Показники частоти МАСЕ, СІР, HZ, злоякісних новоутворень без урахування НМРШ, НМРШ та смертності порівнювалися між пацієнтами, які отримували тофацитиніб і ББПРП, за допомогою методів оцінювання схильності та відношення ризиків.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні характеристики (наприклад, вік, стать), попередньо отримувані препарати для лікування РА, супутні захворювання на момент початку терапії тофацитинібом, тривалість терапії тофацитинібом і подальше лікування РА були описані для всіх когорт. Для кінцевих точок оцінювання безпеки, що становлять інтерес, були належним чином розраховані зведена статистика, показники частоти, загальні кумулятивні частки та загальні показники частоти (тобто кількість реакцій на пацієнто-рік) і пов'язані з ними 95%-ві довірчі інтервали. Аналіз підгруп проводився, коли була доступною достатня кількість даних.</p> <p>Первинними сумарними показниками були показники частоти реакцій з урахуванням часу до першої реакції на основі індексної дати, визначеної для кожного пацієнта. Тривалість подальшого спостереження варіювалась у різних пацієнтів, оскільки включення в реєстр є безперервним і постійно триває, тому пацієнти включались у дослідження в різний час. Початок застосування лікарського препарату було визначено як перше в житті застосування цього лікарського препарату.</p> <p>Частота реакцій визначалася як кількість реакцій (відсутності позитивного результату), поділена на загальну кількість пацієнто-років подальшого спостереження та виражена як 100 пацієнто-років подальшого спостереження (наприклад, один пацієнт може спричинити лише одну реакцію під час розрахунку частоти реакцій для конкретної реакції, що становить інтерес). Загальні показники частоти, стандартизовані за віком і статтю показники частоти, а також</p>

	<p>загальні показники частоти серед підгруп були розраховані для всіх реакцій безпеки, що становлять інтерес.</p> <p>Відношення ризиків (ВР) з моделей пропорційної регресії ризику Кокса було основним порівняльним параметром, що становить інтерес, для порівняння MACE, CIP, HZ, злоякісних новоутворень без НМРШ та смертності між тофацитинібом і бБПРП.</p> <p>Двосторонні статистичні тести використовували альфа-рівень 0,05 для відхилення або невідхилення нульової гіпотези про те, що ВР дорівнює одиниці (наприклад, <math>H_0: ВР = 1</math>). Оціночні 95%-ві довірчі інтервали (ДІ) описують точність оціненого ризику. Були оцінені скориговані ВР та 95%-ві ДІ. Розрахунок р-значень здійснювався на основі статистики Вальда, відзначалися значення нижче 0,05.</p>																																																										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Для описового аналізу розраховувалися загальні показники частоти випадків і стандартизовані за віком/статтю показники частоти для всіх результатів серед усіх когорт лікування та субпопуляцій, що становлять інтерес.</p> <p>Віковий та гендерний розподіл у пацієнтів, які починали застосування тофацитинібу, для різних дат припинення збору даних був використаний для отримання вікових і гендерних стандартизованих показників частоти з використанням прямої стандартизації.</p> <p style="text-align: center;"><b>Віковий та гендерний розподіл у популяції пацієнтів, які отримували тофацитиніб (припинення збору даних — березень 2018 р.)</b></p> <table border="1" data-bbox="600 1234 1447 1787"> <thead> <tr> <th>Стать</th> <th>Вікова категорія</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">Чоловіча</td> <td>&gt; 18...&lt; 45</td> <td>17</td> <td>1,1</td> </tr> <tr> <td>45...&lt; 50</td> <td>18</td> <td>1,17</td> </tr> <tr> <td>50...&lt; 55</td> <td>35</td> <td>2,27</td> </tr> <tr> <td>55...&lt; 60</td> <td>58</td> <td>3,76</td> </tr> <tr> <td>60...&lt; 65</td> <td>60</td> <td>3,89</td> </tr> <tr> <td>65...&lt; 70</td> <td>55</td> <td>3,56</td> </tr> <tr> <td>70...&lt; 75</td> <td>28</td> <td>1,81</td> </tr> <tr> <td>75+</td> <td>29</td> <td>1,88</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">Жіноча</td> <td>&gt; 18...&lt; 45</td> <td>159</td> <td>10,3</td> </tr> <tr> <td>45...&lt; 50</td> <td>110</td> <td>7,12</td> </tr> <tr> <td>50...&lt; 55</td> <td>155</td> <td>10,04</td> </tr> <tr> <td>55...&lt; 60</td> <td>206</td> <td>13,34</td> </tr> <tr> <td>60...&lt; 65</td> <td>185</td> <td>11,98</td> </tr> <tr> <td>65...&lt; 70</td> <td>180</td> <td>11,66</td> </tr> <tr> <td>70...&lt; 75</td> <td>125</td> <td>8,1</td> </tr> <tr> <td>75+</td> <td>124</td> <td>8,03</td> </tr> </tbody> </table> <p>Скорочення: N — кількість.</p> <p style="text-align: center;"><b>Віковий та гендерний розподіл у популяції пацієнтів, які отримували тофацитиніб (припинення збору даних — січень 2019 р.)</b></p> <table border="1" data-bbox="600 1951 1447 2004"> <thead> <tr> <th>Стать</th> <th>Вікова категорія</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> </table>	Стать	Вікова категорія	N	%	Чоловіча	> 18...< 45	17	1,1	45...< 50	18	1,17	50...< 55	35	2,27	55...< 60	58	3,76	60...< 65	60	3,89	65...< 70	55	3,56	70...< 75	28	1,81	75+	29	1,88	Жіноча	> 18...< 45	159	10,3	45...< 50	110	7,12	50...< 55	155	10,04	55...< 60	206	13,34	60...< 65	185	11,98	65...< 70	180	11,66	70...< 75	125	8,1	75+	124	8,03	Стать	Вікова категорія	N	%
Стать	Вікова категорія	N	%																																																								
Чоловіча	> 18...< 45	17	1,1																																																								
	45...< 50	18	1,17																																																								
	50...< 55	35	2,27																																																								
	55...< 60	58	3,76																																																								
	60...< 65	60	3,89																																																								
	65...< 70	55	3,56																																																								
	70...< 75	28	1,81																																																								
	75+	29	1,88																																																								
Жіноча	> 18...< 45	159	10,3																																																								
	45...< 50	110	7,12																																																								
	50...< 55	155	10,04																																																								
	55...< 60	206	13,34																																																								
	60...< 65	185	11,98																																																								
	65...< 70	180	11,66																																																								
	70...< 75	125	8,1																																																								
	75+	124	8,03																																																								
Стать	Вікова категорія	N	%																																																								


	Чоловіча	> 18...< 45	23	1,15
		45...< 50	21	1,05
		50...< 55	44	2,2
		55...< 60	76	3,8
		60...< 65	71	3,55
		65...< 70	73	3,65
		70...< 75	44	2,2
		≥ 75	37	1,85
	Жіноча	> 18...< 45	197	9,85
		45...< 50	145	7,25
		50...< 55	195	9,75
		55...< 60	279	13,96
		60...< 65	238	11,91
		65...< 70	229	11,46
		70...< 75	163	8,15
≥ 75		164	8,2	
Скорочення: N — кількість.				
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.			
21. Результати безпеки	<p>Докази з реального життя щодо безпечності лікарського засобу після реєстрації є важливим доповненням до доказів, отриманих у рамках РКД. Ці результати продемонстрували, що пацієнти з РА, що розпочали застосовувати тофацитиніб, мали однакову частоту МАСЕ, СІР, злоякісних новоутворень і смерті порівняно з пацієнтами, які розпочали застосовувати ББПРП протягом 5 років. Частота випадків нетяжкого НЗ була вищою в пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, порівняно з ББПРП. Крім того, у цьому аналізі реєстру частота випадків ВТЕ спостерігалась як чисельно подібна в пацієнтів, які починали застосування тофацитинібу порівняно з ББПРП. Серцево-судинне захворювання є найбільш поширеною причиною смерті в пацієнтів з РА (Young, 2007), і воно частіше спостерігається в пацієнтів з РА порівняно із загальною популяцією (Aviña-Zubieta, 2012). Об'єднаний аналіз даних програми клінічних досліджень тофацитинібу в разі РА показав частоту випадків для МАСЕ 0,58 [0,39–0,88] і 0,37 [0,26–0,52] для всіх доз тофацитинібу у фазі III та довгострокових розширених дослідженнях відповідно (Charles-Schoeman, 2016). Наведені тут значення для пацієнтів, що розпочали застосування тофацитинібу (частота випадків: 0,64 [0,39–1,00]) та яким переважно призначали препарат у дозі 5 мг 2 р./добу, були чисельно вищими, ніж показники частоти, повідомлені в програмі клінічних досліджень, що охоплювала пацієнтів, яким призначали по 5 мг 2 р./добу та інші дози, у тому числі значна частина пацієнтів, які вживали по 10 мг 2 р./добу, можливо, тому, що в реальних умовах пацієнти, як правило, мають більше супутніх захворювань, ніж ті, хто бере участь у рандомізованих клінічних випробуваннях (Kremer, 2016). У цьому дослідженні популяції в реальних умовах учасники, які почали вживати тофацитиніб і ББПРП, мали подібну частоту МАСЕ. Ці результати, ймовірно, можуть краще екстраполюватися на пацієнтів із супутніми захворюваннями, ніж дані рандомізованих клінічних випробувань, враховуючи те, що в реальних умовах пацієнти отримують зареєстровану дозу та мають вже наявні тяжкі супутні захворювання. У лютому 2019 р. рада з моніторингу даних щодо безпеки в ревматологічних дослідженнях тофацитинібу визначила, що</p>			

частота ТЕЛА та смертність від усіх причин у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 р./добу, була вищою, ніж частота в групі препарату порівняння (інгібітора ФНП) у післяреєстраційному дослідженні безпеки згідно з вимогами Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів (FDA) (A3921133) (US FDA, 2019), розробленому для оцінювання довгострокового ризику виникнення MACE та злоякісних новоутворень. Дослідження A3921133 є триваючим відкритим дослідженням, орієнтованим на кінцеву точку для оцінювання безпечності тофацитинібу в дозах 5 і 10 мг 2 р./добу порівняно з іФНП у пацієнтів з РА. Придатні для участі пацієнти повинні були бути віком  $\geq 50$  років, мати  $\geq 1$  фактора ризику ССЗ та отримувати стабільну дозу МТХ. Згодом, ґрунтуючись на інформації дослідження A3921133 та розгляді інформації, що стосується ТЕЛА в разі застосування інших інгібіторів янус-кінази (JAK), компанія Pfizer визначила, що ВТЕ є важливим ідентифікованим ризиком лікування тофацитинібом. Дані щодо ВТЕ спеціально збиралися в анкетах реєстру Sorrona RA і також були оцінені описово в цьому аналізі. У цьому аналізі частота ВТЕ була чисельно подібною в учасників, які розпочали застосування тофацитинібу (переважно отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу) і ББПРП.

Пацієнти з РА мають удвічі вищий ризик виникнення СІР порівняно із загальною популяцією (Dogan, 2002; Crowson, 2012). Частота випадків 2,7 (95%-й ДІ: 2,5–3,0) була визначена для СІР в програмі клінічної розробки тофацитинібу в разі РА (Cohen, 2017), що дещо нижче, ніж зареєстрована в пацієнтів, які розпочинали застосування тофацитинібу (частота випадків: 3,12 [2,51–3,84]). Тут частота застосування СІР була порівнянною в пацієнтів, що розпочинали застосування тофацитинібу та ББПРП, а характер інфекцій відповідав такому, що спостерігався в пацієнтів, які отримували ББПРП (Harrold, 2018), а також даним післяреєстраційного нагляду за тофацитинібом (Cohen, 2018).

Повідомлялося, що одним з ускладнень лікування інгібіторами JAK є НЗ (Curtis, 2016). Частота випадків НЗ у пацієнтів, які отримували лікування тофацитинібом у програмі клінічних досліджень тофацитинібу при РА, становила 3,9 (3,6–4,2) (Cohen, 2017). Однак комплексний аналіз 5 реєстрів РА показав, що загальна частота випадків НЗ в реальному світі була нижчою (діапазон: від 0,26 [0,11–0,54] до 1,94 [1,82–2,07]) (Yamanaka, 2017) і показники частоти випадків у цьому дослідженні в пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу (частота випадків: 1,44 [1,03–1,94]), і пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП (частота випадків: 0,65 [0,52–0,81]), не виходять за межі цього діапазону. Тут ризик НЗ був більшим у разі застосування тофацитинібу порівняно з ББПРП, що узгоджується з іншими доказами з реальних умов, які показують підвищений ризик НЗ у разі застосування тофацитинібу порівняно з іФНП та не-іФНП (Curtis, 2016). У цьому дослідженні не було випадків тяжкого НЗ в пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, що узгоджується

	<p>з низькою відсотковою часткою випадків тяжкого HZ, які спостерігалися в програмі клінічних досліджень тофацитинібу в разі РА (Cohen, 2017). Підвищений ризик HZ в разі застосування тофацитинібу слід враховувати в профілі потенційної терапевтичної користі/ризик. У плацебо-контрольованому дослідженні фази II пацієнти, які розпочинали застосування тофацитинібу через 2–3 тижні після отримання живої вакцини проти ослабленого вірусу вітряної віспи (BBV) (ZOSTAVAX™, Merck &amp; Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, США), мали таку ж гуморальну та клітинну імунну відповідь проти BBV, що й пацієнти, які отримували плацебо, і вакцинація виявилася безпечною в пацієнтів з уже наявним імунітетом проти BBV (Winthrop, 2017). Крім того, потенційна корисність інактивованої рекомбінантної вакцини SHINGRIX™, що, як повідомляється, має більшу ефективність у загальній популяції, вимагає подальшого вивчення в пацієнтів з РА, які отримують таргетну терапію, у тому числі інгібітори JAK.</p> <p>Оцінювання впливу тофацитинібу або ББПРП на ризик злоякісних новоутворень у пацієнтів з РА є складним завданням, оскільки пацієнти з РА мають підвищений ризик деяких злоякісних новоутворень (Simon, 2015). Крім того, пацієнти зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі часто виключаються з РКД, а РКД часто мають короткий час спостереження та (або) не мають достатньої статистичної потужності для достовірного оцінювання ризику. Об'єднані дані програми клінічної розробки в разі РА на основі сукупного рівня застосування тофацитинібу до 8,5 року в пацієнтів з активним РА, включених у дослідження фаз I/II/III/LTE (дата завершення збору даних: 31 березня 2015 р.), свідчать, що в 173/6194 пацієнтів розвинулося злоякісне новоутворення без урахування НМРШ (частота випадків: 0,9 [0,8–1,0]) та в 118 пацієнтів розвинувся НМРШ (частота випадків: 0,6 [0,5–0,7]) (Cohen, 2017), порівняно з частотою випадків, зареєстрованою тут (частота випадків: 0,88 [0,58–1,27] і 1,08 [0,75–1,51] відповідно). У цьому дослідженні приблизно 7–8 % пацієнтів з РА повідомили про злоякісне новоутворення в минулому (за винятком НМРШ).</p> <p>До сильних сторін дослідження належить те, що дані реєстру представляють велику кількість пацієнтів у реальній практиці, у тому числі тих, хто класифікується як такий, що не відповідає вимогам рандомізованих клінічних випробувань через супутні захворювання, недостатню активність захворювання або попереднє лікування. Реєстр Soropa RA має колекцію підтверджених вимірювань активності захворювання, а дані можна порівняти з наборами даних Medicare; тому результати можуть бути більш репрезентативними для населення США, ніж дані рандомізованих клінічних випробувань (Kremer, 2016). Крім того, багаторазові аналізи чутливості дали узгоджені результати.</p>
22. Висновок (заключення)	Результати аналізу реєстру Soropa RA в США свідчать про те, що ризики MACE, CIP, злоякісних новоутворень без НМРШ,

	<p>НМРШ та смерті, є порівнюваними в пацієнтів з РА, які отримують тофацитиніб, порівняно з пацієнтами, які отримують ББПРП, у великій популяції пацієнтів у США. У пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, спостерігалася вища частота розвитку НЗ, ніж у пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП, що узгоджується з відомим профілем безпеки тофацитинібу. Крім того, частота випадків ВТЕ спостерігалася як чисельно подібна в пацієнтів, які починали застосування тофацитинібу порівняно з ББПРП в цьому аналізі реєстру.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:  1A2252AF904E4A4...</p> <p>(підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)</p>



**Звіт**  
**про клінічне випробування №10**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Статистичний звіт Согрона: тофацитиніб 1 р./добу. Описовий аналіз безпеки, A3921205 (054H)
6. Фаза клінічного випробування	Ретроспективне обсерваційне дослідження з використанням даних реєстру Согрона RA, США
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопада 2012 р. по січень 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	За даними реєстру Согрона станом на 31 січня 2019 р., тофацитиніб почали застосовувати 2274 пацієнти. З цих пацієнтів, які розпочали лікування тофацитинібом, 1979 зробили щонайменше один візит у рамках подальшого спостереження або мали серйозні побічні реакції, зареєстровані перед першим візитом подальшого спостереження. Серед них 603 почали застосовувати тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу та 937 — у дозі 5 мг 2 р./добу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є характеристика безпеки післяреєстраційного застосування тофацитинібу за допомогою оцінювання частоти виникнення окремих побічних реакцій (ПР), що становлять інтерес. Будуть описані ПР, що виникають як у пацієнтів, які вживають тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, так і в пацієнтів, що вживають тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. <b>Кінцеві точки оцінювання безпеки</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Разом серцево-судинних захворювань (ССЗ).</li> <li>o Серйозні несприятливі серцево-судинні події (МАСЕ).</li> <li>o Тяжкі інфекції (загалом).</li> <li>o Оперізуючий герпес (загалом, тяжкий або нетяжкий).</li> <li>o Перфорації шлунково-кишкового тракту (ШКТ).</li> <li>o Тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА).</li> <li>o Злоякісні новоутворення (загалом).</li> <li>o Злоякісні новоутворення, за винятком немеланомного раку шкіри (НМРШ).</li> </ul>

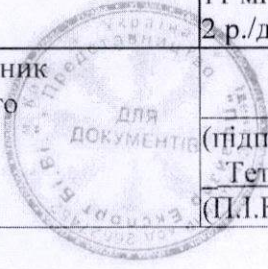
	<p>о Смерть (загалом).</p> <p>Кінцеві точки безпеки збиралися в такий спосіб: 1) реакції, щодо яких повідомив лікар та які були підтверджені формами повідомлення про побічні реакції тофацитинібу (ТАЕ), за винятком реакцій, про які ревматолог повідомив як про такі, що не є реакціями; 2) реакції, щодо яких повідомив лікар і для яких форми ТАЕ ще не були заповнені; 3) побічні реакції тофацитинібу, про які повідомлялось у формі ТАЕ, незалежно від будь-якого звіту в анкеті лікаря, за винятком реакцій, про які ревматолог повідомив як про такі, що не є реакціями.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Цей проект є ретроспективним аналізом з використанням даних американського реєстру Corrona RA.</p> <p><b>Тип дослідження</b> Ретроспективне обсерваційне дослідження з використанням даних реєстру Corrona RA, США.</p> <p><b>Джерела даних</b> Реєстр Corrona1 був заснований у 2000 р. і є незалежним реєстром без будь-яких майнових зв'язків із фармацевтичною промисловістю. Цей реєстр містить клінічні дані (наприклад, показники активності захворювання, результати лабораторних аналізів, супутні захворювання, результати діагностичної візуалізації, дані про результати, що повідомляються пацієнтами, тощо), які недоступні в базах даних страхових виплат, таких як база даних Truven MarketScan. Реєстр Corrona RA є найбільшим лонгітюдним реєстром із вивчення хронічних захворювань у світі. Поточний набір даних Corrona охоплює 171 приватний та академічний клінічний центр із 676 лікарями в 40 штатах США. Дослідження ревматоїдного артрити Corrona — це лонгітюдний клінічний реєстр, який діє постійно та був створений у 2001 р. Цей реєстр збирає дані як від лікарів, так і від пацієнтів під час регулярного відвідування офісу. Реєстр Corrona включає дані понад 45 000 пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Колекція даних із реєстру Corrona представляє дані про понад 155 000 пацієнто-років.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пацієнт із реєстру Corrona RA в США віком <math>\geq 18</math> років.</li> <li>2. Початок застосування тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу.</li> <li>3. Візит подальшого спостереження або документально підтверджена ПР в будь-який час після початку застосування тофацитинібу.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тофацитиніб 5 мг двічі на добу Тофацитиніб 11 мг один раз на добу</p> <p>Були завершені описові аналізи з урахуванням частоти окремих реакцій у пацієнтів, які вживали тофацитиніб у дозі 11 мг на добу, і пацієнтів, які вживали тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на добу.</p> <p>Вихідні характеристики узагальнюються у формі середніх значень і стандартних відхилень для безперервних вимірювань і частот (кількість і відсотки) для категоріальних показників. Критерій Стюдента для безперервних змінних і критерій хі-квадрат для категоріальних змінних були проведені для</p>

	<p>порівняння групи тофацитинібу в дозі 11 мг з групою тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу, залежно від обставин. Оцінювалися нескориговані показники частоти випадків (тобто кількість реакцій на пацієнто-рік) та 95%-ті довірчі інтервали (ДІ), а вікові й гендерні стандартизовані показники частоти оцінюватимуться з використанням прямої стандартизації. Нескориговані показники частоти також були стратифіковані за лінією терапії.</p> <p>Показники частоти базувалися на аналізі виживання або часу до першої реакції від дати початку застосування тофацитинібу. Аналіз часу до першої реакції або виживання забезпечує аналітичну основу для оцінки. Цей підхід також допускає змінні обсяги подальшого спостереження й не передбачає постійного ризику в динаміці. У цих рамках загальна кількість років подальшого спостереження за пацієнтами обчислювалася загальним часом до реакції або до останнього візиту подальшого спостереження, а також загальною кількістю реакцій (або, кажучи термінологією виживання, негативних результатів). Показники частоти реакцій розраховувалися так: кількість реакцій (відмов) ділилася на загальну кількість пацієнто-років подальшого спостереження. Показники частоти виражаються у формі кількості реакцій / 100 пацієнто-років подальшого спостереження; наведено 95%-ві довірчі інтервали. Для всіх реакцій, пов'язаних з безпекою, за винятком злоякісного новоутворення та смерті, час подальшого спостереження обчислюватиметься від початку застосування тофацитинібу до настання першої з таких подій: реакції, пов'язане з безпекою, закінчення періоду 90 днів після завершення терапії тофацитинібом, початок застосування іншого лікарського засобу або останній візит подальшого спостереження, навіть у разі подальшого переходу на іншу лікарську форму. Для злоякісних новоутворень та смерті час подальшого спостереження обчислюватиметься від початку застосування тофацитинібу до першої події злоякісного новоутворення або смерті чи останнього візиту в рамках подальшого спостереження, навіть у разі подальшого переходу на іншу лікарську форму або інший лікарський препарат. Аналізи проводилися з використанням Stata 15 (StataCorp, LP, College Station, TX).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу
15. Супутня терапія	Тільки МТХ МТХ + інші тБПРП Інші тБПРП Преднізон
16. Критерії оцінки ефективності	-
17. Критерії оцінки безпеки	Явища безпеки, що розглядаються, охоплюють загальну кількість серцево-судинних захворювань, МАСЕ (інфаркт міокарда, інсульт, смерть від транзиторної ішемічної атаки й ССЗ), тяжкі інфекції, оперізуючий герпес (з поділом на тяжкі

	<p>та нетяжкі випадки), перфорації шлунково-кишкового тракту, тромбоз глибоких вен або тромбоемболію легеневої артерії, онкозахворювання, рак, за винятком немеланомного раку шкіри, і смерть. Були оцінені нескориговані показники частоти випадків (тобто кількість реакцій на пацієнто-рік) і 95%-ві довірчі інтервали (ДІ), а вікові та гендерні стандартизовані показники частоти оцінювалися з використанням прямої стандартизації. Нескориговані показники частоти також були стратифіковані за лінією терапії.</p>
18. Статистичні методи	<p>За даними реєстру Соггопа станом на 31 січня 2019 р., тофацитиніб почали застосовувати 2274 пацієнти. З цих пацієнтів, які розпочали лікування тофацитинібом, 1979 зробили щонайменше один візит у рамках подальшого спостереження або мали серйозні побічні реакції, зареєстровані перед першим візитом подальшого спостереження. Серед них 603 почали застосовувати тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу та 937 — у дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p>Для пацієнтів, які розпочали застосовувати препарат між візитами в реєстрі, використовувалися показники захворювання з візиту, що передував початку застосування препарату, якщо попередній візит відбувся не більш ніж за 4 місяці до дати початку застосування препарату. В іншому випадку використовувалися характеристики пацієнта з візиту, у якому повідомлялося про застосування тофацитинібу. ПРИМІТКА. Це стандартний підхід, який реєстр Соггопа застосовує для характеристик пацієнта на початку застосування препарату. Демографічні характеристики пацієнтів в обох групах були схожими.</p> <p>Хоча було більше пацієнтів з ожирінням серед тих, які розпочали прийом тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу, і більше пацієнтів з надмірною вагою серед тих, які розпочали застосування тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу, жодна з цих спостережуваних відмінностей не є значущою на рівні 5 %.</p> <p>У пацієнтів, які почали лікування тофацитинібом у дозі 11 мг 1 р./добу, з більшою ймовірністю спостерігалися в анамнезі ССЗ (р-значення = 0,006) порівняно з пацієнтами, які починали лікування з препарату у дозі 5 мг 2 р./добу. Хоча в групі пацієнтів, які вживали препарат у дозі 11 мг 1 р./добу, частіше були в анамнезі онкозахворювання й рідше — тяжкі інфекції, різниця в їхній частоті не була значущою на рівні 5 % порівняно з такою в пацієнтів, які почали приймати препарат в дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p>Меншій кількості пацієнтів, які застосовували препарат у дозі 11 мг 1 р./добу, призначали преднізон або статини, але різниця не була значущою за рівня альфа 5 %.</p> <p>Відсоткова частка пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу як 4-ї + лінії терапії, була значно меншою в групі 1 р./добу, тоді як у разі застосування в якості 3-ї лінії терапії була значно вищою; це можна пояснити спостереженням, що частка тих, хто раніше отримував 3+ біологічних препаратів, і тих, хто раніше отримував 1+ не-ФНП, була значно меншою в групі 11 мг 1 р./добу.</p> <p>Усі клінічні показники були подібними в обох групах.</p>

	<p>Загальний час подальшого спостереження становив 2409,75 пацієнто-року для групи, яка отримувала препарат 2 р./добу, і в середньому пацієнт з групи 2 р./добу перебував під подальшим спостереженням впродовж 2,57 пацієнто-року.</p> <p>Загальний час подальшого спостереження становив 647,67 пацієнто-року для групи, яка отримувала препарат 1 р./добу, і в середньому пацієнт з групи 1 р./добу перебував під подальшим спостереженням впродовж 1,07 пацієнто-року.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 315 Ч/1225 Ж</p> <p>Вік (мін., макс.): 18/≥ 75 років</p> <p>Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 1393/63/20/64</p>
20. Результати ефективності	–
21. Результати безпеки	<p>Серед пацієнтів, які почали отримувати препарат 1 р./добу, не було зареєстровано серйозних реакцій оперізуючого герпесу або перфорації шлунково-кишкового тракту. Частота захворюваності на ССЗ становила 3,43 (2,06; 5,35) для групи, яка застосовувала препарат 1 р./добу, і 2,63 (1,92; 3,52) для групи, яка застосовувала препарат 2 р./добу. Для МАСЕ показники частоти становили 0,53 (0,11; 1,56) і 0,86 (0,48; 1,42) для груп 1 р./добу та 2 р./добу відповідно. Для ТГВ або ТЕЛА показники частоти становили 0,36 (0,04; 1,28) і 0,34 (0,13; 0,75) для груп 1 р./добу та 2 р./добу відповідно. Частота випадків онкозахворювань, за винятком НМРШ, становила 1,09 (0,44; 2,25) у групі 1 р./добу та 1,21 (0,81; 1,74) у групі 2 р./добу. Причому смертність становила 0,62 (0,17; 1,58) у групі 1 р./добу та 0,95 (0,60; 1,43) у групі 2 р./добу. Ці показники захворюваності з відповідними довірчими інтервалами перекривалися, хоча порівняння були складними, оскільки вони були широкими, особливо в групі 1 р./добу.</p> <p>Під час розгляду реакцій, стратифікованих за лінією терапії, довірчі інтервали для точкових оцінок у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, збігалися з інтервалами в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, за винятком довірчих інтервалів для тяжких інфекцій серед пацієнтів, які отримували 4-ту лінію терапії, де частота випадків у групі 1 р./добу становила 7,21 (4,62; 10,72), а в групі 2 р./добу — 2,94 (2,06; 4,06). Вікові та гендерно стандартизовані показники захворюваності були подібними до загальних показників.</p> <p>Під час розгляду специфічних тяжких інфекційних реакцій серед пацієнтів, які розпочали лікування як 4-ї + лінії терапії, довірчі інтервали для точкових оцінок у групі, яка отримувала препарат 2 р./добу, збігалися з інтервалами в групі, яка отримувала препарат 1 р./добу, для кожної з цих реакцій. Із 49 тяжких інфекцій серед пацієнтів, які розпочали отримувати препарат 2 р./добу, і 26 тяжких інфекцій серед пацієнтів, які розпочали отримувати препарат 1 р./добу, 22 (45 %) і 15 (58 %) випадків відповідно були зареєстровані впродовж одного року після початку застосування.</p>
22. Висновок (заклучення)	Наразі будь-які порівняння між групою, що отримує тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, і групою, яка отримує тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, матимуть недостатню

	статистичну потужність. Рекомендується бути обережним під час висновків на основі цих аналізів. Однак наразі немає доказів підвищення частоти реакцій, пов'язаних з безпекою, у групі 11 мг 1 р./добу понад те, що вже було виявлено в групі 5 мг 2 р./добу.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:</p> <p>(підпис) 1A2252AF904E4A4...</p> <p>Тетяна ІЛЬЧЕНКО</p> <p>(П.І.Б.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №11**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)										
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Лі. Корпорейшн, США										
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина										
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати										
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина										
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Статистичний звіт Соггона: Тофацитиніб 1 р./добу. Описовий аналіз безпеки — додаткові аналізи, A3921205 (054J)										
6. Фаза клінічного випробування	Ретроспективне обсерваційне дослідження з використанням даних реєстру Соггона RA, США										
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопада 2012 р. по січень 2019 р.										
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США										
9. Кількість досліджуваних	<p>За даними реєстру Соггона станом на 31 січня 2019 р., тофацитиніб почали застосовувати 2274 пацієнти. З цих пацієнтів, які розпочали лікування тофацитинібом, 1979 зробили щонайменше один візит у рамках подальшого спостереження або мали серйозні побічні реакції, зареєстровані перед першим візитом подальшого спостереження. Серед них 603 пацієнти почали застосовувати тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу та 937 — у дозі 5 мг 2 р./добу (когорта 1). У таблиці нижче описані розміри вибірки в кожній із вторинних когорт. Обмеження когорти на основі часу початку застосування препарату (наприклад, когорта 1 порівняно з когортою 2 та когорта 3 порівняно з когортою 4) зменшили розмір вибірки в групі 5 мг 2 р./добу, але не змінили групу 11 мг 1 р./добу.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Пацієнти, які почали лікування в листопаді 2012 р. — у січні 2019 р.</th> <th>Пацієнти, які почали лікування в лютому 2016 р. — у січні 2019 р.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Усі пацієнти, які почали лікування</td> <td><b>Когорта 1 (первинна)</b> 11 мг 1 р./добу: N = 603 5 мг 2 р./добу: N = 937</td> <td><b>Когорта 2</b> 11 мг 1 р./добу: N = 603 5 мг 2 р./добу: N = 247</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які почали отримувати 4+ лінію терапії</td> <td><b>Когорта 3</b> 11 мг 1 р./добу: N = 372 5 мг 2 р./добу: N = 678</td> <td><b>Когорта 4</b> 11 мг 1 р./добу: N = 372 5 мг 2 р./добу: N = 171</td> </tr> </tbody> </table>			Пацієнти, які почали лікування в листопаді 2012 р. — у січні 2019 р.	Пацієнти, які почали лікування в лютому 2016 р. — у січні 2019 р.	Усі пацієнти, які почали лікування	<b>Когорта 1 (первинна)</b> 11 мг 1 р./добу: N = 603 5 мг 2 р./добу: N = 937	<b>Когорта 2</b> 11 мг 1 р./добу: N = 603 5 мг 2 р./добу: N = 247	Пацієнти, які почали отримувати 4+ лінію терапії	<b>Когорта 3</b> 11 мг 1 р./добу: N = 372 5 мг 2 р./добу: N = 678	<b>Когорта 4</b> 11 мг 1 р./добу: N = 372 5 мг 2 р./добу: N = 171
	Пацієнти, які почали лікування в листопаді 2012 р. — у січні 2019 р.	Пацієнти, які почали лікування в лютому 2016 р. — у січні 2019 р.									
Усі пацієнти, які почали лікування	<b>Когорта 1 (первинна)</b> 11 мг 1 р./добу: N = 603 5 мг 2 р./добу: N = 937	<b>Когорта 2</b> 11 мг 1 р./добу: N = 603 5 мг 2 р./добу: N = 247									
Пацієнти, які почали отримувати 4+ лінію терапії	<b>Когорта 3</b> 11 мг 1 р./добу: N = 372 5 мг 2 р./добу: N = 678	<b>Когорта 4</b> 11 мг 1 р./добу: N = 372 5 мг 2 р./добу: N = 171									
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є охарактеризувати безпеку післяреєстраційного застосування тофацитинібу за допомогою оцінювання частоти виникнення тяжких інфекцій (ТІ),										

	<p>що становлять інтерес. Ці реакції будуть описані як у пацієнтів, які отримують тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, так і в пацієнтів, які отримують тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p><b>Кінцеві точки оцінювання безпеки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Тяжкі інфекції (загалом)</li> <li>-Інфекції, які призводять до госпіталізації або внутрішньовенного (в/в) введення антибіотиків, у тому числі інфекції суглобу / синовіальної сумки, флегмона, синусит, дивертикуліт, сепсис, пневмонія, бронхіт, гастроентерит, менінгіт, інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ), інфекція верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) або інші зазначені інфекції.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Цей проект є ретроспективним аналізом з використанням даних американського реєстру Corrona RA.</p> <p><b>Тип дослідження</b> Ретроспективне обсерваційне дослідження з використанням даних реєстру Corrona RA, США.</p> <p><b>Джерела даних</b> Реєстр Corrona був заснований у 2000 р. і є незалежним реєстром без будь-яких майнових зв'язків із фармацевтичною промисловістю. Реєстр ревматоїдного артрити (РА) Corrona — це поточний лонгітюдний клінічний реєстр, який був створений у 2001 р. Первинною метою цього реєстру є систематичний збір і документування моделей використання, ефективності й безпечності БПРП (базових протиревматичних препаратів), біологічних препаратів і будь-яких інших методів лікування, які наразі використовують для лікування РА. Цей реєстр містить клінічні дані (наприклад, показники активності захворювання, результати лабораторних аналізів, супутні захворювання, результати діагностичної візуалізації, дані про результати, що повідомляються пацієнтами, тощо), які недоступні в базах даних страхових виплат, таких як база даних Truven MarketScan. Поточний (станом на жовтень 2020 р.) набір даних Corrona містить 201 приватний та академічний клінічний центр із 843 лікарями в 42 штатах США. У цей реєстр збираються дані як від лікарів, так і від пацієнтів під час регулярного відвідування лікарів. Реєстр Corrona охоплює понад 55 000 пацієнтів із РА. Колекція даних з реєстру Corrona представляє дані про більш ніж 206 000 пацієнто-років.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пацієнт із реєстру Corrona RA в США віком <math>\geq 18</math> років.</li> <li>2. Початок застосування тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу.</li> <li>3. Візит подальшого спостереження або документально підтверджене побічна реакція (ПР) у будь-який час після початку застосування тофацитинібу.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Первинна когорта складалася з усіх пацієнтів реєстру Corrona RA в США віком <math>\geq 18</math> років, які застосовували тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу (когорта 1, повна когорта [пацієнти, які розпочали застосування препарату в листопаді 2012 р.]). Було розглянуто три вторинні когорти. Когорта 2 обмежувалася тими пацієнтами, які розпочали застосовувати</p>

	<p>тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу після лютого 2016 р. (тобто коли тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу був схвалений Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США [FDA]). Когорта 1 і когорта 2 додатково обмежувалися тими пацієнтами, які розпочали застосовувати тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу в рамках своєї терапії 4+ лінії. Вони позначаються як когорта 3 (4+ лінія, пацієнти, які почали застосовувати препарат у листопаді 2012 р.) і когорта 4 (4+ лінія, пацієнти, які почали застосовувати препарат у лютому 2016 р.) відповідно. Вихідні характеристики узагальнюються як середні та стандартні відхилення для безперервних вимірювань і частот (кількість і відсотки) для категоріальних показників. Нескоригована частота випадків загальних тяжких інфекцій (тобто кількість пацієнтів з першою реакцією на 100 пацієнто-років) і 95%-ві довірчі інтервали (ДІ) оцінювали з тримісячними інтервалами протягом перших 12 місяців і шестимісячними інтервалами після цього періоду впродовж 36 місяців після початку застосування тофацитинібу. Під час подання звітності про ризик тяжкої інфекції протягом перших 12 і 36 місяців після початку застосування тофацитинібу використовуватиметься відношення ризиків (ВР) на основі моделі пропорційних ризиків Кокса.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу або 5 мг 2 р./добу.
15. Супутня терапія	Тільки МТХ МТХ + інші тБПРП Інші тБПРП Преднізон
16. Критерії оцінки ефективності	—
17. Критерії оцінки безпеки	1) Реакції, які повідомлені лікарем та підтверджені формами повідомлення про побічні реакції тофацитинібу (ТАЕ), за винятком реакцій, про які ревматолог повідомив як про такі, що не є реакціями; 2) реакції ТАЕ, про які повідомлялось у формі ТАЕ, незалежно від будь-якого звіту в анкеті лікаря, за винятком реакцій, про які ревматолог повідомив як про такі, що не є реакціями.
18. Статистичні методи	<p>Характеристики пацієнтів, які почали застосовувати тофацитиніб, будуть узагальнені у формі середніх і стандартних відхилень або показників частоти й відсотків, окремо для кожної з когорт дослідження.</p> <p>Для пацієнтів, які розпочали застосовувати препарат між візитами в реєстрі, використовувалися показники захворювання з візиту, що передував початку застосування препарату, якщо попередній візит відбувся не більш ніж за 4 місяці до дати початку застосування препарату. В іншому випадку використовувалися характеристики пацієнта з візиту, у якому повідомлялося про застосування тофацитинібу.</p> <p>Загальний час експозиції в пацієнто-роках і кількість учасників, у яких були зареєстровані тяжкі інфекції в певних проміжках</p>

	<p>часу (наприклад, 0–3, 3–6, 6–9, 9–12, 12–18 тощо), буде повідомлено. Подальший опис показників захворюваності (тобто кількості пацієнтів з першою реакцією на 100 пацієнто-років) надаватиметься окремо для кожного часового інтервалу та групи дозування. Нескоригована частота випадків (кількість пацієнтів з першою реакцією на 100 пацієнто-років) і 95%-ві довірчі інтервали обчислюватимуться з використанням точних методів, що припускають розподіл Пуассона. Коригування змінних демографічних і клінічних характеристик не враховуватиметься для будь-якого розрахунку частоти випадків.</p> <p>Частота й відсоткова частка пацієнтів, які мають тяжку інфекцію протягом перших 12 місяців, повідомлятимуться окремо для кожної з груп дозування. Під час подання звітності про ризик тяжкої інфекції протягом перших 12 місяців після початку застосування тофацитинібу використовуватиметься відношення ризиків та 95%-го довірчого інтервалу, оціненого на основі моделі пропорційних ризиків Кокса. Час до реакції в пацієнта починається в день початку застосування тофацитинібу й триває до дати повідомлення про тяжку інфекцію (для тих пацієнтів, у яких була зареєстрована реакція) або до кінця вікна ризику. Учасники, у яких не було зареєстровано тяжкої інфекції, уважатимуться цензурованими для цього аналізу. Коригування змінних демографічних і клінічних характеристик не розглядатиметься.</p> <p>Аналізи, подібні до описаних раніше, будуть проведені для кожної із вторинних когорт. 95%-ві довірчі інтервали будуть повідомлені для всіх статистичних даних, де це доречно. Якщо дані покажуть явне порушення припущення про пропорційні небезпеки, ми, на додаток до відношення ризиків, порівняємо обмежений середній час виживання, оцінений у 12 місяців. Аналізи проводитимуться з використанням Stata 16 (StataCorp, LP, College Station, TX).</p> <p>Демографічні показники пацієнтів (когорта 1: усі пацієнти, які почали отримувати терапію в листопаді 2012 р. — січні 2019 р.) для всіх пацієнтів, які почали отримувати тофацитиніб, залежно від дози (5 мг 2 р./добу й 11 мг 1 р./добу)</p>																																																					
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="600 1458 959 1559">На момент початку застосування тофацитинібу</th> <th data-bbox="967 1458 1161 1559">Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу N=937</th> <th data-bbox="1161 1458 1340 1559">Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу N=603</th> <th data-bbox="1340 1458 1437 1559">P-значення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1559 959 1592">Жінки: n (%)</td> <td data-bbox="967 1559 1161 1592">751 (80,15)</td> <td data-bbox="1161 1559 1340 1592">474 (78,61)</td> <td data-bbox="1340 1559 1437 1592">0,464</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1592 959 1648">Вік (років): середнє значення ± СВ</td> <td data-bbox="967 1592 1161 1648">59,19 ± 12,02</td> <td data-bbox="1161 1592 1340 1648">59,91 ± 12,2</td> <td data-bbox="1340 1592 1437 1648">0,256</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1648 959 1682">Медіана (IQR)</td> <td data-bbox="967 1648 1161 1682">59 (52; 68)</td> <td data-bbox="1161 1648 1340 1682">60 (52; 68)</td> <td data-bbox="1340 1648 1437 1682"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1682 959 1715">Вікові категорії, n (%)</td> <td data-bbox="967 1682 1161 1715"></td> <td data-bbox="1161 1682 1340 1715"></td> <td data-bbox="1340 1682 1437 1715"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1715 959 1749">18...&lt; 45</td> <td data-bbox="967 1715 1161 1749">99 (10,57)</td> <td data-bbox="1161 1715 1340 1749">68 (11,28)</td> <td data-bbox="1340 1715 1437 1749">0,661</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1749 959 1783">45...&lt; 50</td> <td data-bbox="967 1749 1161 1783">84 (8,96)</td> <td data-bbox="1161 1749 1340 1783">44 (7,3)</td> <td data-bbox="1340 1749 1437 1783">0,247</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1783 959 1816">50...&lt; 55</td> <td data-bbox="967 1783 1161 1816">126 (13,45)</td> <td data-bbox="1161 1783 1340 1816">67 (11,11)</td> <td data-bbox="1340 1783 1437 1816">0,177</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1816 959 1850">55...&lt; 60</td> <td data-bbox="967 1816 1161 1850">162 (17,29)</td> <td data-bbox="1161 1816 1340 1850">112 (18,57)</td> <td data-bbox="1340 1816 1437 1850">0,520</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1850 959 1883">60...&lt; 65</td> <td data-bbox="967 1850 1161 1883">153 (16,33)</td> <td data-bbox="1161 1850 1340 1883">85 (14,1)</td> <td data-bbox="1340 1850 1437 1883">0,237</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1883 959 1917">65...&lt; 70</td> <td data-bbox="967 1883 1161 1917">126 (13,45)</td> <td data-bbox="1161 1883 1340 1917">100 (16,58)</td> <td data-bbox="1340 1883 1437 1917">0,089</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1917 959 1951">70...&lt; 75</td> <td data-bbox="967 1917 1161 1951">99 (10,57)</td> <td data-bbox="1161 1917 1340 1951">63 (10,45)</td> <td data-bbox="1340 1917 1437 1951">0,941</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1951 959 1984">≥ 75</td> <td data-bbox="967 1951 1161 1984">88 (9,39)</td> <td data-bbox="1161 1951 1340 1984">64 (10,61)</td> <td data-bbox="1340 1951 1437 1984">0,433</td> </tr> </tbody> </table>	На момент початку застосування тофацитинібу	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу N=937	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу N=603	P-значення	Жінки: n (%)	751 (80,15)	474 (78,61)	0,464	Вік (років): середнє значення ± СВ	59,19 ± 12,02	59,91 ± 12,2	0,256	Медіана (IQR)	59 (52; 68)	60 (52; 68)		Вікові категорії, n (%)				18...< 45	99 (10,57)	68 (11,28)	0,661	45...< 50	84 (8,96)	44 (7,3)	0,247	50...< 55	126 (13,45)	67 (11,11)	0,177	55...< 60	162 (17,29)	112 (18,57)	0,520	60...< 65	153 (16,33)	85 (14,1)	0,237	65...< 70	126 (13,45)	100 (16,58)	0,089	70...< 75	99 (10,57)	63 (10,45)	0,941	≥ 75	88 (9,39)	64 (10,61)	0,433	
На момент початку застосування тофацитинібу	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу N=937	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу N=603	P-значення																																																			
Жінки: n (%)	751 (80,15)	474 (78,61)	0,464																																																			
Вік (років): середнє значення ± СВ	59,19 ± 12,02	59,91 ± 12,2	0,256																																																			
Медіана (IQR)	59 (52; 68)	60 (52; 68)																																																				
Вікові категорії, n (%)																																																						
18...< 45	99 (10,57)	68 (11,28)	0,661																																																			
45...< 50	84 (8,96)	44 (7,3)	0,247																																																			
50...< 55	126 (13,45)	67 (11,11)	0,177																																																			
55...< 60	162 (17,29)	112 (18,57)	0,520																																																			
60...< 65	153 (16,33)	85 (14,1)	0,237																																																			
65...< 70	126 (13,45)	100 (16,58)	0,089																																																			
70...< 75	99 (10,57)	63 (10,45)	0,941																																																			
≥ 75	88 (9,39)	64 (10,61)	0,433																																																			

Демографічні показники пацієнтів (когорта 2: усі пацієнти, які почали отримувати терапію у лютому 2016 р. — січні 2019 р.) для всіх пацієнтів, які почали отримувати тофацитиніб, залежно від дози (5 мг 2 р./добу й 11 мг 1 р./добу)

На момент початку застосування тофацитинібу	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу N=247	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу N=603	р-значення
Жінки: n (%)	198 (80,16)	474 (78,61)	0,613
Вік (років): середнє значення ± СВ	60,11 ± 11,68	59,91 ± 12,2	0,821
Медіана (IQR)	60 (53; 68)	60 (52; 68)	
Вікові категорії, n (%)			
18... < 45	23 (9,31)	68 (11,28)	0,401
45... < 50	21 (8,5)	44 (7,3)	0,549
50... < 55	28 (11,34)	67 (11,11)	0,925
55... < 60	46 (18,62)	112 (18,57)	0,987
60... < 65	42 (17)	85 (14,1)	0,280
65... < 70	34 (13,77)	100 (16,58)	0,306
70... < 75	25 (10,12)	63 (10,45)	0,887
≥ 75	28 (11,34)	64 (10,61)	0,758


Демографічні показники пацієнтів (когорта 3: пацієнти, які почали отримувати 4+ лінію терапії в листопаді 2012 р. — січні 2019 р.) для всіх пацієнтів, які почали отримувати тофацитиніб, залежно від дози (5 мг 2 р./добу й 11 мг 1 р./добу)

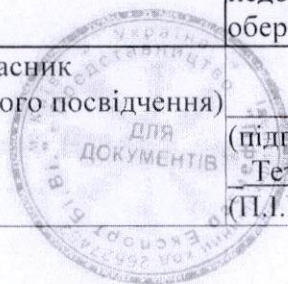
На момент початку застосування тофацитинібу	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу N=678	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу N=372	р-значення
Жінки: n (%)	545 (80,38)	299 (80,38)	0,998
Вік (років): середнє значення ± СВ	58,53 ± 12,04	59,76 ± 12,09	0,115
Медіана (IQR)	59 (51; 67)	60 (52; 67)	
Вікові категорії, n (%)			
18... < 45	78 (11,5)	44 (11,83)	0,876
45... < 50	69 (10,18)	25 (6,72)	0,060
50... < 55	90 (13,27)	42 (11,29)	0,354
55... < 60	117 (17,26)	70 (18,82)	0,528
60... < 65	112 (16,52)	61 (16,4)	0,96
65... < 70	92 (13,57)	59 (15,86)	0,312
70... < 75	61 (9)	30 (8,06)	0,608
≥ 75	59 (8,7)	41 (11,02)	0,221

Демографічні показники пацієнтів (когорта 4: пацієнти, які почали отримувати 4+ лінію терапії в лютому 2016 р. — січні 2019 р.) для всіх пацієнтів, які почали отримувати тофацитиніб, залежно від дози (5 мг 2 р./добу й 11 мг 1 р./добу)

На момент початку застосування тофацитинібу	Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу N=171	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу N=372	р-значення
Жінки: n (%)	138 (80,7)	299 (80,38)	0,929
Вік (років): середнє значення ± СВ	59,53 ± 12,19	59,76 ± 12,09	0,842
Медіана (IQR)	60 (51; 67)	60 (52; 67)	

	Вікові категорії, n (%)			
	18...< 45	18 (10,53)	44 (11,83)	0,658
	45...< 50	18 (10,53)	25 (6,72)	0,127
	50...< 55	17 (9,94)	42 (11,29)	0,640
	55...< 60	30 (17,54)	70 (18,82)	0,723
	60...< 65	29 (16,96)	61 (16,4)	0,870
	65...< 70	27 (15,79)	59 (15,86)	0,983
	70...< 75	12 (7,02)	30 (8,06)	0,672
	≥ 75	20 (11,7)	41 (11,02)	0,818
20. Результати ефективності	–			
21. Результати безпеки	<p>У когорті 1 пацієнти, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, мали показники тяжкого інфікування в діапазоні від 1,4 до 5,7 на 100 пацієнто-років протягом перших чотирьох 3-місячних періодів ризику та показники в діапазоні від 3,1 до 4,5 за дози 11 мг 1 р./добу. Довірчі інтервали для цих величин були досить широкими, нижні межі зазвичай становили &lt; 1,0, а верхні межі зазвичай коливалися від 5 до 10. Отже, слід виявляти обережність, інтерпретуючи ці результати. Частота випадків тяжких інфекцій була номінально вищою в разі застосування тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з дозою 5 мг 2 р./добу для кожного 3-місячного вікна ризику протягом перших 9 місяців (0–3 місяці: IR = 3,4; 95%-й ДІ: 1,1; 8,0 порівняно з 2,2; 95%-й ДІ: 0,7; 5,0; 3–6 місяців IR = 3,2, 95%-й ДІ: 0,9; 8,1 порівняно з 1,4; 95%-й ДІ: 0,3, 4,1; 6–9 місяців: IR = 3,1; 95%-й ДІ: 0,6; 9,2) і 2,7 (95%-й ДІ: 0,9; 6,3). Ця закономірність не зберігалася протягом 9–12-місячного вікна ризику (IR = 4,5, 95%-й ДІ: 0,9; 13,0 порівняно з 5,7; 95%-й ДІ: 2,6; 10,9).</p> <p>Частота тяжких інфекцій також була номінально вищою в групі, яка отримувала препарат у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала препарат у дозі 5 мг, для періодів ризику як 12–18 місяців, так і 18–24 місяців (12–18 місяців: IR = 7,8; 95%-й ДІ: 2,9; 17,0 порівняно з 2,8; 95%-й ДІ: 1,1, 5,8; 18–24 місяці: IR = 9,5; 95%-й ДІ: 2,0; 27,9 порівняно з 2,1; 95%-й ДІ: 0,6; 5,3). Аналогічні результати спостерігались у вікнах 24–30 і 30–36 місяців, однак дані лише 36 та 6 пацієнтів удалося отримати в кожному з відповідних вікон ризику, тому ці результати слід інтерпретувати обережно. Крім того, довірчі інтервали для IR продовжували мати широкий діапазон у цих періодах ризику.</p> <p>Загальна картина вищої частоти виникнення (IR) тяжких інфекцій у групі пацієнтів, що застосовували препарат у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою 5 мг 2 р./добу розширюється, коли дані обмежені пацієнтами, які розпочали застосовувати тофацитиніб після лютого 2016 р. (когорта 2), і коли обмежуються оцінкою лише пацієнтів, що розпочали застосування тофацитинібу в якості 4+ лінії терапії (когорти 3 та 4). Однак ця оцінка обмежена невеликою кількістю пацієнтів у кожному з вікон ризику, особливо через 12 місяців, і відносно невеликою кількістю тяжких інфекцій, що виникли в кожному вікні ризику.</p> <p>Середня частота випадків на 100 пацієнто-років у когорті 1</p>			

	<p>протягом перших 12 місяців становила 3,4 і 2,8 у групах пацієнтів, які отримували препарат у дозах 11 мг і 5 мг відповідно. Точкова оцінка середнього ризику була приблизно на 30 % вищою в разі застосування препарату в дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з дозою 5 мг 2 р./добу для пацієнтів у когорті 1, хоча довірчий інтервал перекривав 1 (BP = 1,30; 95%-й ДІ: 0,67; 2,50), і когорті 2 (BP = 1,34; 95%-й ДІ: 0,50; 3,70). Ця тенденція посилилася після фокусування уваги на пацієнтах, які отримують тофацитиніб у рамках 4-ї лінії терапії (у когорті 3: BP = 1,87; 95%-й ДІ: 0,90; 3,89; у когорті 4: BP = 3,24; 95%-й ДІ: 0,73; 14,36).</p> <p>Відношення ризиків, що поширювалися на 36 місяців після початку застосування препарату, були більшими, ніж отримані значення, що обмежують дані тяжкими інфекціями, які виникають протягом перших 12 місяців. Однак ці значення слід інтерпретувати з обережністю через обмежену кількість часу подальшого спостереження, доступного в групі пацієнтів, які отримували препарат у дозі 11 мг 1 р./добу через 24 місяці.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У нескоригованих аналізах ми спостерігали номінальні відмінності в частоті тяжких інфекцій між групами застосування тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу й 11 мг 1 р./добу. На сьогодні будь-які порівняння між групою застосування тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу та групою застосування тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу можуть мати недостатню статистичну значимість, тому рекомендується обережно робити висновки на основі цих аналізів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:            (підпис) 1A2252AF904E4A4...          Тетяна ІЛЬЧЕНКО          (П.І.Б.)</p>



**Звіт  
про клінічне випробування №12**


1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьютікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази 1 з 2 періодами для оцінки фармакокінетики та біодоступності однократної дози та стаціонарного стану модифікованої лікарської форми вивільнення тофацитинібу порівняно з формою негайного вивільнення тофацитинібу в здорових добровольців; протокол № A3921212
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	3 9 квітня 2014 р. до 22 травня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом були рандомізовані 24 учасники, яким був призначений досліджуваний препарат. Усі учасники застосовували досліджуваний препарат, і 23 завершили участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинні цілі</b> – Продемонструвати еквівалентність ступеня впливу однократної дози тофацитинібу модифікованого вивільнення (MR) 11 мг і тофацитинібу негайного вивільнення (IR) 10 мг, що вводиться у формі двох доз по 5 мг з інтервалом приблизно 12 годин. – Продемонструвати еквівалентність ступеня впливу в стаціонарному стані між тофацитинібом MR 11 мг, що застосовується один раз на добу, і тофацитинібом IR 5 мг, який застосовується двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин. <b>Вторинні цілі</b> – Оцінити фармакокінетику (ФК) однократної дози тофацитинібу MR 11 мг. – Оцінити ФК стаціонарного стану тофацитинібу MR 11 мг. – Оцінити безпеку та переносимість тофацитинібу після однократного й багатократного застосування тофацитинібу MR 11 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим рандомізованим двостороннім перехресним дослідженням фази 1 з двома періодами для оцінювання ФК, біодоступності та безпеки запропонованої

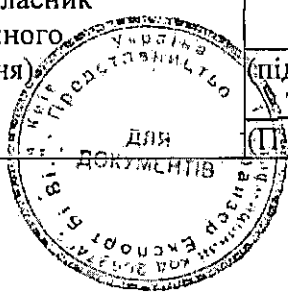
	<p>комерційної таблетованої лікарської форми тофацитинібу MR 11 мг, що застосовується як однократна доза в день 1 з подальшим уживанням один раз на добу у дні 3–7, порівняно з тофацитинібом IR 10 мг, який застосовується як дві дози по 5 мг з інтервалом приблизно 12 годин у день 1, після чого тофацитиніб IR застосовується в дозі 5 мг двічі на добу (з інтервалом приблизно 12 годин) з дня 3 по день 7 у здорових добровольців.</p> <p>Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 2 схем лікування, як описано в таблиці S1. Загалом у дослідження мали бути включені 24 здорові дорослі учасники чоловічої та жіночої статі (не здатні до дітонародження) (по 12 осіб у кожній групі лікування), щоб забезпечити отримання придатних для оцінювання профілів ФК для 22 учасників. Кожна зі схем лікування складалася з двох періодів, розділених фазою вимивання тривалістю не менш ніж 72 години від ранкової дози в день 7.</p> <p><b>Таблиця S1. Схема послідовності лікування</b></p> <table border="1" data-bbox="587 801 1442 987"> <thead> <tr> <th data-bbox="587 801 762 864">Послідовність (Разом N = 24)</th> <th data-bbox="762 801 938 864">Період 1</th> <th data-bbox="938 801 1273 864">Період вимивання</th> <th data-bbox="1273 801 1442 864">Період 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="587 864 762 927">1 (n = 12)</td> <td data-bbox="762 864 938 927">Група А (MR)<sup>a</sup></td> <td data-bbox="938 864 1273 927">Щонайменше 72 години від ранкової дози в день 7</td> <td data-bbox="1273 864 1442 927">Група В (IR)<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 927 762 987">2 (n = 12)</td> <td data-bbox="762 927 938 987">Група В (IR)<sup>b</sup></td> <td data-bbox="938 927 1273 987">Щонайменше 72 години від ранкової дози в день 7</td> <td data-bbox="1273 927 1442 987">Група А (MR)<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Досліджуваний препарат: однократна пероральна доза тофацитинібу MR 11 мг застосовувалася в день 1 з подальшим уживанням один раз на добу в дні 3, 4, 5, 6 і 7.</p> <p>b. Препарат порівняння: 2-разові пероральні дози тофацитинібу IR 5 мг уживали з інтервалом приблизно 12 годин у день 1, а потім двічі на добу (з інтервалом приблизно 12 годин) у дні 3, 4, 5, 6 і 7.</p> <p>Після введення досліджуваного препарату в періоді 1 і періоді 2 були зібрані серійні зразки крові для оцінювання ФК.</p>	Послідовність (Разом N = 24)	Період 1	Період вимивання	Період 2	1 (n = 12)	Група А (MR) <sup>a</sup>	Щонайменше 72 години від ранкової дози в день 7	Група В (IR) <sup>b</sup>	2 (n = 12)	Група В (IR) <sup>b</sup>	Щонайменше 72 години від ранкової дози в день 7	Група А (MR) <sup>a</sup>
Послідовність (Разом N = 24)	Період 1	Період вимивання	Період 2										
1 (n = 12)	Група А (MR) <sup>a</sup>	Щонайменше 72 години від ранкової дози в день 7	Група В (IR) <sup>b</sup>										
2 (n = 12)	Група В (IR) <sup>b</sup>	Щонайменше 72 години від ранкової дози в день 7	Група А (MR) <sup>a</sup>										
12. Основні критерії включення	Учасниками були здорові чоловіки та (або) жінки, не здатні до дітонародження, віком від 18 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м <sup>2</sup> і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів).												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У дослідженні застосовувались 2 види лікування: тофацитиніб MR у дозі 11 мг один раз на добу й тофацитиніб IR у дозі 5 мг двічі на добу. Схема послідовності лікування наведена в таблиці S1. У день 1 кожного періоду після утримання від вживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували першу дозу досліджуваного препарату приблизно о 08:00 годині (± 2 години). Учасники, які отримували лікарську форму MR 11 мг, продовжували отримувати препарат один раз на добу в дні 3–7 (без застосування в день 2). Учасники, які отримували лікарську форму з негайним вивільненням (IR) у дозі 5 мг, отримували другу дозу в день 1 (приблизно через 12 годин після ранкової дози) з подальшим застосуванням двічі на добу в дні 3–7 (без застосування в день 2) з інтервалом приблизно 12 годин. В обох групах застосовувалося щонайменше 48-годинне												

	вимивання (від ранкової дози в день 1) між однодозовою та багатодозовою фазами (у кожному періоді).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість тофацитинібу оцінювали за допомогою моніторингу побічних реакцій (ПР) і серйозних ПР (СПР), фізикальних обстежень і лабораторних показників клінічної безпеки.
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Резюме щодо концентрації</p> <p>Концентрації тофацитинібу зазначалися й узагальнювалися описово за часом відбору зразків для ФК та групою лікування. Будували графіки профілів залежності концентрації від часу в окремих учасників, середніх і медіанних профілів, залежно від отриманого лікування. Для візуального оцінювання досягнення стаціонарного стану тофацитинібу надавалися медіани графіків залежності ранкових концентрацій перед застосуванням від часу в дні 5–8 для кожної групи лікування. Оцінювання параметрів ФК у день 1</p> <p>Параметри ФК у день 1 були описово узагальнені за групою лікування. Значення <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>C_{max}</math> (<math>C_{max}</math> для MR і <math>C_{max1}</math> для ранкової дози IR) тофацитинібу, трансформовані за натуральним логарифмом, аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, у якій лікування, послідовність і період були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності — випадковим ефектом. З цієї моделі отримували оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ). Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень.</p> <p>Тофацитиніб IR 10 мг (уведений як дві дози по 5 мг з інтервалом приблизно 12 годин) був препаратом порівняння, а тофацитиніб MR 11 мг в одноразовій дозі — досліджуваним препаратом.</p> <p>Висновок про еквівалентність ступеня впливу в день 1 двох лікарських форм (MR 11 мг та IR 10 мг [застосовували як дві дози по 5 мг з інтервалом 12 годин]) можна було зробити, якщо 90%-й ДІ для скоригованого середнього геометричного співвідношення (MR/IR) для значення <math>AUC_{inf}</math> (якщо дані давали змогу, в іншому випадку — <math>AUC_{last}</math>) не виходив за межі діапазону еквівалентності (від 80 до 125 %).</p> <p>Оцінювання параметрів ФК стаціонарного стану</p> <p>Параметри ФК стаціонарного стану були описово узагальнені за групою лікування. Значення <math>AUC_{24}</math>, <math>C_{max}</math> (<math>C_{max}</math> для MR і <math>C_{max1}</math> для ранкової дози IR), і <math>C_{min}</math> (<math>C_{min}</math> для MR і <math>C_{min1}</math> для ранкової дози IR) у день 7 у стаціонарному стані, трансформовані за натуральним</p>

	<p>логарифмом, аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, у якій лікування, послідовність і період були фіксованими ефектами, а учасник у послідовності — випадковим ефектом. З цієї моделі отримували оцінки скоригованих середніх різниць (досліджувана/контрольна) і відповідних 90%-х ДІ. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджувана/контрольна) і 90%-х ДІ для співвідношень. Тофацитиніб з негайним вивільненням (IR) у дозі 5 мг двічі на добу (приблизно кожні 12 годин) був препаратом порівняння, а тофацитиніб MR у дозі 11 мг один раз на добу — досліджуваним препаратом.</p> <p>Висновок про еквівалентність ступеня впливу в стаціонарному стані двох лікарських форм (MR 11 мг один раз на добу та IR 5 мг двічі на добу) можна було зробити, якщо 90%-й ДІ для скоригованого середнього геометричного співвідношення (MR/IR) значень AUC<sub>0-24</sub> перебував цілком у межах зони еквівалентності (від 80 до 125 %).</p> <p><u>Безпека.</u> Оцінки безпеки були узагальнені відповідно до стандартів Спонсора щодо звітності про безпеку.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 24 Ч/0 Ж Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 35,7 (21/55) року Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 21/3/0/0</p>
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності не проводилося.
21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження випадків смерті зареєстровано не було. В учасників, які брали участь у цьому дослідженні, СПР або тяжких СПР зареєстровано не було. Випадків зниження дози або тимчасової відміни препарату через ПР зареєстровано не було. Був зареєстрований один випадок відміни препарату через ПР, не пов'язаного з досліджуваним препаратом, після застосування тофацитинібу IR 10 мг (5 мг двічі на добу). Загалом у 18 учасників було зареєстровано 39 ПР різної причинної обумовленості. ПР були зареєстровані в 11 учасників після застосування тофацитинібу MR 11 мг і в 16 учасників після застосування тофацитинібу IR 10 мг (5 мг двічі на добу). Серед усіх ПР, які були зараховані до дії тофацитинібу, найбільша кількість учасників повідомляла про ПР, що стосувалися системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту». У цьому дослідженні найчастіше повідомлялося про такі ПР, як діарея та зміна режиму функціонування кишківника. Решта ПР були зареєстровані у ≤ 2 учасників.</p> <p>Більша кількість ПР, пов'язаних з лікуванням, що кодувалися термінами СОК «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту», виникала в учасників, які вживали тофацитиніб IR у дозі 5 мг двічі на добу, а не в учасників, які вживали тофацитиніб MR у дозі 11 мг один раз на добу (8 учасників порівняно з 3 учасниками відповідно). Один (1) учасник мав ПР, пов'язану з досліджуваним лікарським препаратом, яка оцінювалась як помірного ступеня тяжкості (головний біль під час застосування тофацитинібу MR у дозі 11 мг); решта</p>

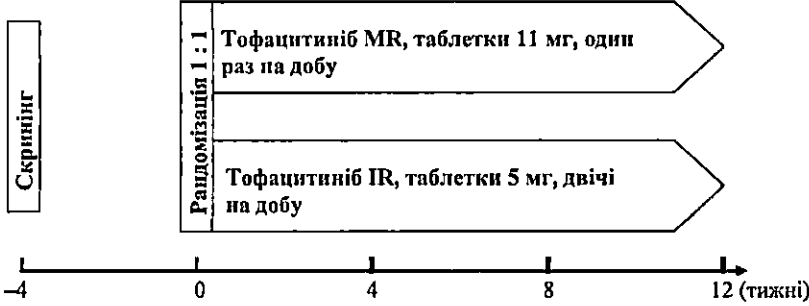
	<p>побічних реакцій, що виникли після початку лікування (TEAE), оцінювалися як легкі. Жодних серйозних ПР в цьому дослідженні зареєстровано не було. За винятком зазначеного вище, не було виявлено різниці в характері побічних реакцій, що виникають після початку лікування, між цими двома препаратами.</p> <p>Одинадцять (11) учасників з 24 мали відхилення від норми результатів лабораторних аналізів, що відповідали критеріям потенційного клінічного занепокоєння; 9 з 11 учасників мали відхилення від норми результатів лабораторних аналізів, які відповідали критеріям первинного відхилення від норми (<math>&gt; 1,1 \times</math> верхня межа норми (ВМН)), а 2 учасники мали відхилення від норми результатів лабораторних аналізів, що відповідали критеріям вторинного відхилення від норми (<math>&gt; 1,1 \times</math> базовий рівень). Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим, і про них не повідомлялося дослідником як про ПР.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>– Ступінь впливу для однократної дози тофацитинібу MR 11 мг був еквівалентним загальній дозі тофацитинібу IR 10 мг, прийнятій як дві дози по 5 мг з інтервалом приблизно 12 годин, з огляду на 90%-й ДІ для співвідношення (MR/IR) скоригованих геометричних середніх значень <math>AUC_{inf}</math>, які перебувають цілком у межах зони еквівалентності (від 80 до 125 %).</p> <p>– У стаціонарному стані ступінь впливу тофацитинібу MR у дозі 11 мг один раз на добу був еквівалентним ступеню впливу тофацитинібу IR у дозі 10 мг (5 мг двічі на добу), з огляду на 90%-й ДІ для співвідношення (MR/IR) скоригованих геометричних середніх значень <math>AUC_{24}</math>, які перебувають цілком у межах зони еквівалентності (від 80 до 125 %).</p> <p>– Значення <math>C_{max}</math> тофацитинібу після застосування однократної дози тофацитинібу MR 11 мг було еквівалентним значенню <math>C_{max}</math> тофацитинібу IR 10 мг (5 мг двічі на добу), з огляду на 90%-й ДІ для співвідношення скоригованих геометричних середніх значень <math>C_{max}</math>, які перебувають цілком у межах зони еквівалентності (від 80 до 125 %). Медіана <math>T_{max}</math> у разі застосування однократної дози MR становила 4 години, порівняно з 0,5 години для першої дози тофацитинібу IR 5 мг двічі на добу. Середній термінальний <math>t_{1/2}</math> становив 5,9 години для MR і 3,2 години для IR.</p> <p>– Значення <math>C_{max}</math> тофацитинібу MR у дозі 11 мг один раз на добу в стаціонарному стані було еквівалентним тофацитинібу IR у дозі 10 мг (5 мг двічі на добу), з огляду на 90%-й ДІ для співвідношення скоригованих геометричних середніх значень <math>C_{max}</math>, які перебувають цілком у межах зони еквівалентності (від 80 до 125 %). Співвідношення (MR/IR) скоригованих середніх геометричних значень для <math>C_{min}</math> становило 70,64 % (90%-й ДІ: 59,01; 84,56). Медіана значення <math>T_{max}</math> лікарської форми MR у стаціонарному стані становила 4 години, порівняно з 0,5 години для ранкової дози тофацитинібу IR 10 мг (5 мг двічі на добу).</p> <p>– Тофацитиніб, що застосовується в лікарській формі MR 11 мг та у формі IR 10 мг (5 мг 2 р/добу), був безпечним і добре переносився здоровими учасниками в цьому дослідженні.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>DocuSigned by:  (ПІДПИС) 2252AF904E4A4... Тетяна ШЬЧЕНКО (П.І.Б.)</p>
---	---



**Звіт**  
**про клінічне випробування №13**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Віатріс Фармасьотікалз ЛЛС, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3 з паралельними групами для демонстрації не меншої ефективності застосування препарату тофацитиніб, таблетки з модифікованим вивільненням, один раз на добу, у порівнянні з препаратом тофацитиніб, таблетки з негайним вивільненням, двічі на добу, у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом на фоні застосування метотрексату; протокол № A3921215
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 18 листопада 2014 р. по 15 березня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Призначено препарат 209 особам, завершили дослідження 195 осіб: 104 для групи тофацитинібу MR 11 мг 1 р./добу та 105 для групи тофацитинібу IR 5 мг 2 р./добу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета: — Продемонструвати не меншу ефективність тофацитинібу у формі таблеток з модифікованим вивільненням (MR) у дозі 11 мг один раз на добу (1 р./добу) відносно тофацитинібу у формі таблеток з негайним вивільненням (IR) у дозі 5 мг двічі на добу (2 р./добу) для лікування проявів і симптомів у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом (РА) на фоні стабільного застосування метотрексату (MTX), які оцінювалися за шкалою активності захворювання (DAS) для 28 суглобів і змінами рівня С-реактивного білка (DAS28-4 [СРБ]) порівняно з базовим рівнем на тижні 12. Вторинні цілі — Оцінити подібність щодо ефективності тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу й тофацитинібу IR у дозі 5 мг 2 р./добу для лікування проявів і симптомів РА, за результатами оцінювання за шкалою DAS на основі підрахунку 28 суглобів і зміни швидкості осідання еритроцитів (DAS28-4 [ШОЕ]) порівняно з базовим

	<p>рівнем, згідно з критеріями Американської колегії ревматології (ACR) для розрахунку покращення РА: на <math>\geq 0\%/50\%/70\%</math> кількості чутливих і набряклих суглобів (SJC) і покращення на <math>\geq 20\%/50\%/70\%</math> відповіді за 3 з 5 інших основних наборів критеріїв ACR, щодо залишилися (ACR20, ACR50 та ACR70 відповідно), ремісії та низької активності захворювання (LDA) на тиждні 12.</p> <p>– Оцінити подібність щодо ефективності тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу й тофацитинібу IR у дозі 5 мг 2 р./добу в поліпшенні статусу фізичної функції, виміряної за зміною індексу оцінки здоров'я/інвалідності (HAQ-DI) порівняно з базовим рівнем на тиждні 12.</p> <p>– Оцінити подібність щодо впливу на показники здоров'я пацієнта (зміну від базового рівня за опитувальником Short Form-36 [SF-36], опитувальником для оцінювання функціонального стану під час лікування хронічних захворювань [FACIT]) — шкала втоми, та Європейським опитувальником для оцінювання якості життя за 5 показниками [EQ-5D]) тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу й тофацитинібу IR у дозі 5 мг 2 р./добу на тиждні 12.</p> <p>– Оцінити безпечність і переносимість тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з тофацитинібом IR у дозі 5 мг 2 р./добу в пацієнтів.</p> <p>Інша ціль:</p> <p>– Ефективність та цілі щодо впливу на здоров'я також оцінювалися під час інших візитів після базового рівня.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3 у паралельних групах для оцінювання ефективності й безпечності таблеток тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з таблетками тофацитинібу IR у дозі 5 мг 2 р./добу через 12 тижнів лікування <i>в пацієнтів з помірним і тяжким активним РА</i>, на фоні стабільного застосування МТХ.</p> <p>Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 в групу тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу та групу тофацитинібу IR у дозі 5 мг 2 р./добу. Схема дизайну дослідження представлена на рисунку S1.</p> <p>Рисунок S1. Дизайн дослідження</p>  <p>Приблизно 100 на групу, N = 200. Скорочення: IR — негайне вивільнення; MR — модифіковане вивільнення; N — кількість пацієнтів.</p>
12. Основні критерії включення	Пацієнти, які мали активне захворювання, що визначалося наявністю як $\geq 6$ чутливих/болючих суглобів під час руху

	(із 68 оцінених суглобів), так і $\geq 6$ набряклих суглобів (із 66 оцінених суглобів) як під час скринінгу, так і на базовому рівні, були включені в це дослідження. Пацієнти повинні були мати активне захворювання, що визначалося за рівнем С-реактивного білка (СРБ) $> 0,7$ мг/дл у центральній лабораторії, або швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ; метод Вестергрена або інші методи, які дають результати, порівнювані з методом Вестергрена) $> 28$ мм/год під час скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тофацитиніб MR у дозі 11 мг один раз на добу Тофацитиніб IR у дозі 5 мг двічі на добу Пацієнтам було запропоновано вживати по 1 таблетці з кожного флакона вранці й по 1 таблетці з флакона IR увечері, з інтервалом приблизно 12 годин. Пацієнти повинні були вживати по 3 таблетки на добу й записувати дотримання режиму застосування препарату в Щоденник застосування препарату пацієнта.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Всі пацієнти застосовували тофацитиніб.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Оцінювання ефективності</b> <u>Первинна оцінка ефективності</u> Первинною кінцевою точкою цього дослідження була оцінка змін від базового рівня за шкалою DAS28-4(СРБ) на тижні 12. <u>Вторинні оцінки ефективності</u> Вторинна оцінка ефективності охоплювала такі вторинні кінцеві точки оцінювання ефективності. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від базового рівня за шкалою DAS28-4(ШОЕ) на тижні 12.</li> <li>• Відповідь ACR20, ACR50 та ACR70 на тижні 12.</li> <li>• Ремісія на тижні 12, згідно з оцінкою за: DAS28-4 (СРБ) <math>&lt; 2,6</math> та DAS28-4 (ШОЕ) <math>&lt; 2,6</math>.</li> <li>• LDA на тижні 12, згідно з оцінкою за: DAS28-4 (СРБ) <math>\leq 3,2</math> та DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 3,2</math>.</li> <li>• Зміна від базового рівня за шкалою HAQ-DI на тижні 12.</li> <li>• Відповідь за шкалою HAQ-DI (зниження щонайменше на 0,22) на тижні 12.</li> <li>• Зміна від базового рівня за шкалою SF-36 балів 8 доменів і балів 2 компонентів на тижні 12.</li> <li>• Зміна від базового рівня за шкалою FACIT — утома на тижні 12.</li> <li>• Зміна від базового рівня за шкалою EQ-5D на тижні 12</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання безпечності охоплювало клінічний моніторинг, основні показники життєдіяльності (частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск [АТ]), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, побічні реакції (ПР) і лабораторні аналізи з безпечності.
18. Статистичні методи	Вибірка для аналізу У цьому дослідженні було 3 вибірки для аналізу. Повна вибірка для аналізу. Повна вибірка для аналізу (FAS) охоплювала всіх пацієнтів, які були рандомізовані й отримали щонайменше 1 дозу рандомізованого досліджуваного препарату.

	<p>Вибірка за протоколом дослідження. Вибірка за протоколом дослідження (PPAS) містила субпопуляцію набору даних FAS. Вибірка PPAS охоплювала всіх рандомізованих пацієнтів, що завершили 12-тижневе дослідження без суттєвих відхилень від протоколу, які могли би вплинути на аналіз ефективності. Списки потенційно важливих відхилень від протоколу та пацієнтів, які підлягають виключенню з PPAS, були визначені, переглянуті та доопрацьовані до випуску бази даних.</p> <p>Вибірка для аналізу безпеки. Вибірка для аналізу безпеки містила всіх пацієнтів, які були рандомізовані й отримали щонайменше 1 дозу рандомізовано призначеного досліджуваного препарату. За визначенням вона ідентична визначеній вище вибірці FAS.</p> <p><b>Аналіз параметрів ефективності</b></p> <p>Аналіз первинних кінцевих точок оцінки ефективності. Аналіз проводився з використанням лінійної моделі змішаних ефектів з повторними вимірюваннями (MMRM), у якій лікування (тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу й тофацитиніб IR у дозі 5 мг 2 р./добу), візит і взаємодія лікування за візитами були фіксованими ефектами. Пацієнти були випадковим ефектом, і для помилок, виявлених в окремого пацієнта, передбачалася неструктурована коваріація. Якщо з цією моделлю існували проблеми збіжності, послідовні структури мали застосовуватися доти, поки проблеми не будуть вирішені; авторегресійна 1 і складена симетрія.</p> <p>Якщо було наявне моделювання фактичних значень, пояснювальна змінна візиту охоплювала базовий рівень як 1 з лонгітюдних значень. У моделюванні зміни від базових значень змінна візиту починалася з першого візиту після базового рівня, а фактичне базове значення було включено як незалежна змінна. Під час кожного візиту з моделі були отримані оцінки середніх значень, середніх відмінностей між групами лікування та пов'язаного з ним 2-стороннього 95%-го довірчого інтервалу (ДІ) (помилка типу I (альфа) 0,025 у кожному хвості). Якби верхня межа 2-стороннього 95%-го ДІ (помилка типу I 0,025 у кожному хвості) для різниці змін від базового рівня в DAS28-4 (СРБ) між 2 групами лікування (MR у дозі 11 мг 1 р./добу — IR у дозі 5 мг 2 р./добу) становила &lt; 0,6, то лікування тофацитинібом у дозі 11 мг 1 р./добу було б оголошене не менш ефективним за лікування тофацитинібом IR у дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p>Для включення в аналіз пацієнт повинен був мати базовий рівень і щонайменше 1 не пропущену оцінку за шкалою DAS28-4 (СРБ) у рамках дослідження. Відсутні значення не підставлялися.</p> <p><b>Аналіз чутливості/стійкості.</b> Для підтримання інтерпретації первинного аналізу були проведені аналізи стійкої чутливості для первинної кінцевої точки. Однак висновки (не менша ефективність) для порівняння первинної кінцевої точки групи, яка отримувала тофацитиніб MR у дозі 11 мг 1 р./добу, і групи, яка отримувала тофацитиніб IR у дозі 5 мг 2 р./добу, ґрунтувалися лише на результатах первинного аналізу.</p> <p><b>Аналіз субпопуляцій.</b> Для визначення зміни DAS28-4(СРБ) від базового рівня аналіз підгруп проводився в таких субпопуляціях на базовому рівні / під час скринінгу:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• стать (чоловіча, жіноча);</li></ul>
--	--

- маса тіла (< 55 кг, ≥ 55 кг);
- вік (< 65 років, ≥ 65 років);
- ревматоїдний фактор під час скринінгу (негативний, позитивний);
- тривалість захворювання (< 5 років, ≥ 5 років);
- доза МТХ на базовому рівні (≤ 8 мг/тиждень, > 8 мг/тиждень);
- DAS28-4 (СРБ) на базовому рівні (≤ 5,1, > 5,1).

Аналіз вторинних та інших кінцевих точок оцінювання ефективності. Усі аналізи вторинних та інших кінцевих точок оцінювання ефективності базувалися на FAS.

Зміна від базового рівня в лонгітюдних неперервних змінних (тобто DAS28-4 (ШОЕ), HAQ-DI, інші 6 компонентів критеріїв ACR, 8 доменів і 2 компоненти балів за шкалою SF-36) були проаналізовані за допомогою моделі MMRM, відсутні значення не підставлялися.

Зміни від базового рівня в нелонгітюдних неперервних змінних (тобто показник корисності за шкалою EQ-5D та шкалою FACIT — втома) були проаналізовані за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA), відсутні значення не підставлялися.

Бінарні змінні (тобто змінні ACR [ACR20, ACR50 та ACR70], DAS визначені на основі відповіді 28 суглобів [DAS28] [DAS28 ≤ 3,2, DAS28 < 2,6], які містили DAS28-4 [СРБ] і DAS28-4 [ШОЕ], і зменшення [щонайменше 0,22 за шкалою HAQ-DI]) були проаналізовані за допомогою нормальної апроксимації до різниці частот відповідей.

#### Параметри безпечності

ПР зазначалися й узагальнювалися в межах групи лікування відповідно до стандартів обробки даних спонсора. ПР, серйозні побічні реакції (СПР) і відміна препарату через ПР також узагальнювалися за субпопуляціями.

ПР, які відповідали стандартизованим запитам (SMQ) з використанням термінів Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA), узагальнювалися в межах групи лікування.

- Артеріальна гіпертензія.
- Застійна серцева недостатність.
- Дисліпідемія.
- Еритропенія.
- Лейкопенія.
- Гостра ниркова недостатність.
- Ішемічна хвороба серця.
- Ішемічне порушення мозкового кровообігу.
- Інфаркт міокарда.
- Можливі порушення з боку печінки, пов'язані з лікарськими засобами.

Явища тяжких інфекцій та випадки вилікуваних інфекцій узагальнювалися по візитах відповідно.

Випадки оперізуючого герпесу, визначені переважними термінами MedDRA, узагальнювалися по групах лікування.

	<p>Складено перелік ПР, розглянутих у таких комітетах з прийняття рішень/перегляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кінцеві точки реакцій безпеки з боку серцево-судинної системи, підтверджені експертним висновком Комісії з експертного оцінювання кінцевих точок з боку серцево-судинної системи;</li> <li>• злоякісні новоутворення, підтверджені експертним висновком Комісії з експертного оцінювання злоякісних новоутворень;</li> <li>• опортуністичні інфекції (ОІ), розглянуті Комісією з експертного оцінювання ОІ;</li> <li>• реакції з боку печінки, розглянуті Комісією з експертного оцінювання явищ з боку печінки;</li> <li>• реакції перфорації шлунково-кишкового тракту, розглянуті Комісією з експертного оцінювання перфорації шлунково-кишкового тракту;</li> <li>• реакції інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ), розглянуті Комісією з експертного оцінювання ІХЛ;</li> <li>• потенційно злоякісні пухлини, підозріла лімфаденопатія, можливі екстранодальні лімфопроліферативні розлади, розглянуті центральними патологоанатомами.</li> </ul> <p>Лабораторні результати зазначалися й узагальнювалися в межах групи лікування відповідно до стандартів обробки даних спонсора. Частота відхилень від норми результатів лабораторних аналізів (у тому числі без урахування відхилень від норми на базовому рівні) узагальнювалася в кожній групі лікування. Для кожної запланованої точки часу фактичні значення та зміни від базових значень узагальнювалися в межах кожної групи лікування з описовою статистикою. Зміни від базових значень аналізували за допомогою моделі MMRM. Замість змін від базового рівня, відсоткові зміни від базового рівня аналізувалися в аналізах ліпідів (загальний холестерин, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ і тригліцериди).</p> <p>Для кожної запланованої часової точки фактичні значення та зміни від базових значень АТ, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) узагальнювалися в кожній групі лікуванні з описовою статистикою. Зміни від базових значень АТ аналізували за допомогою моделі MMRM.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Стать: 48 Ч/161 Ж Середній вік / медіана віку (мін., макс.): 58,9 (27–79) року Расова приналежність: Б/Ч/А/інші: 0/0/209/0</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Первинна оцінка ефективності</u></p> <p><u>Зміна від базового рівня за шкалою DAS28-4(СРБ) на тижні 12</u></p> <p>Статистичний аналіз змін від базового рівня за шкалою DAS28-4 (СРБ) (FAS, лонгітюдна модель) на тижні 12 представлений у таблиці S3. Середня зміна, розрахована методом найменших квадратів (НК), від базового рівня за шкалою DAS28-4 (СРБ) становила –2,43 та –2,85 для MR 11 мг 1 р./добу й IR 5 мг 2 р./добу відповідно. Точкова оцінка різниці (MR–IR) між 2 групами становила 0,43 з 95%-м ДІ (0,17–0,69). Критерій не меншої ефективності не був виконаний для тофацитинібу MR у</p>

дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу. Верхня межа ДІ (0,69) була вищою за межу не меншої ефективності 0,6. Різниця в зміні відносно базового рівня між групами лікування за шкалою DAS28-4 (СРБ) була статистично значущою.

**Таблиця S3. Статистичний аналіз змін від базового рівня за шкалою DAS28-4 (СРБ) на тижні 12 (FAS, лонгітюдна модель)**

Група лікування	N	Середнє значення НК	Порівняння доз 11 мг 1 р./добу та 5 мг 2 р./добу (11 мг 1 р./добу — 5 мг 2 р./добу)		
			Різниця	95%-й довірчий інтервал	
				Нижній	Верхній
Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу	100	-2,43	0,43	0,17	0,69
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	95	-2,85			

Були включені фіксовані ефекти фактичних базових значень, лікування, візит і взаємодія лікування за візитом; використовувалась неструктурована матриця коваріацій.

Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; DAS28-4 (СРБ) — індекс активності захворювання, який визначався за оцінюванням 28 суглобів і рівнем

С-реактивного білка; FAS — повна вибірка для аналізу; НК — найменший квадрат; N — кількість пацієнтів; 1 р./добу — один раз на добу.

Аналіз чутливості змін від базового рівня за шкалою DAS28-4 (СРБ) на тижні 12 для PPAS також підтримував первинний аналіз (таблиця S4). Такі ж результати були отримані після аналізу чутливості з PPAS із верхньою межею 0,71, що також більше (зовнішньо) за межу не меншої ефективності.

**Таблиця S4. Аналіз чутливості: статистичний аналіз змін від базового рівня за шкалою DAS28-4 (СРБ) на тижні 12 (PP, лонгітюдна модель)**

Група лікування	N	Середнє значення НК	Порівняння доз 11 мг 1 р./добу та 5 мг 2 р./добу (11 мг 1 р./добу — 5 мг 2 р./добу)		
			Різниця	95%-й довірчий інтервал	
				Нижній	Верхній
Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу	99	-2,42	0,45	0,19	0,71
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	94	-2,87			

Були включені фіксовані ефекти фактичних базових значень, лікування, візит і взаємодія лікування за візитом; використовувалась неструктурована матриця коваріацій.

Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; DAS28-4 (СРБ) — індекс

активності захворювання, який визначався за оцінюванням 28 суглобів і рівнем

C-реактивного білка; НК — найменший квадрат; N — кількість пацієнтів;

PP — згідно з протоколом дослідження; 1 р./добу — один раз на добу.

Під час аналізу субпопуляцій різниця між тофацитинібом MR у дозі 11 мг 1 р./добу й тофацитинібом IR у дозі 5 мг 2 р./добу в зміні порівняно з базовим рівнем за шкалою DAS28-4 (СРБ) на тижні 12 у всіх оцінених субпопуляціях (стать [чоловік, жінка], маса тіла [ $< 55$  кг,  $\geq 55$  кг], вік [ $< 65$  років,  $\geq 65$  років], ревматоїдний фактор під час скринінгу [негативний, позитивний], тривалість захворювання [ $< 5$  років,  $\geq 5$  років], доза МТХ на базовому рівні [ $\leq 8$  мг/тиждень,  $> 8$  мг/тиждень] і бал за шкалою DAS28-4 (СРБ) на базовому рівні [ $\leq 5,1$ ,  $> 5,1$ ]) була стабільною.

#### Вторинні оцінки ефективності

#### Зміна від базового рівня в DAS28-4 (ШОЕ) на тижні 12

Статистичний аналіз зміни відносно базового рівня за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) по візитах для FAS (лонгітюдна модель) (на тижні 12) представлений у таблиці S5.

**Таблиця S5. Статистичний аналіз змін від базового рівня за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) на тижні 12 (FAS, лонгітюдна модель)**

Група лікування	N	Середнє значення НК	Порівняння доз 11 мг 1 р./добу та 5 мг 2 р./добу (11 мг 1 р./добу — 5 мг 2 р./добу)		
			Різниця	95%-й довірчий інтервал	
				Нижній	Верхній
Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу	99	-2,50	0,37	0,11	0,63
Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	95	-2,86			

Були включені фіксовані ефекти фактичних базових значень, лікування, візит і взаємодія лікування за візитом; використовувалась неструктурована матриця коваріацій.

Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; DAS28-4 (ШОЕ) — індекс активності захворювання, який визначався за 28 суглобами та швидкістю осідання еритроцитів; FAS — повна вибірка для аналізу; НК — найменший квадрат;

N — кількість пацієнтів; 1 р./добу — один раз на добу.

#### Ремісія на тижні 12, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) $< 2,6$ і DAS28-4(ШОЕ) $< 2,6$

Спостерігалася різниця у відсотковій частці пацієнтів, які досягли ремісії. Частота відповіді, яка оцінювалася за балом за шкалами DAS28-4 (СРБ)  $\leq 2,6$  і DAS28-4 (ШОЕ)  $\leq 2,6$  на тижні 12, була номінально значно вищою в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу ( $p < 0,0051$ ). Понад 50 % пацієнтів в обох групах лікування досягли ремісії, згідно з балом оцінки за шкалою DAS28-4 (СРБ)  $< 2,6$  на тижні 12.

#### LDA на тижні 12, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) $< 3,2$ і DAS28-4 (ШОЕ) $\leq 3,2$

Частота відповіді LDA, яка оцінювалася за балом за шкалами DAS28-4 (СРБ)  $\leq 3,2$  і DAS28-4 (ШОЕ)  $\leq 3,2$  на тижні 12, була вищою в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу ( $p < 0,3912$ ).

Понад 40 % пацієнтів в обох групах лікування досягли LDA, яка оцінювалася за балом за шкалами DAS28-4 (СРБ)  $\leq 3,2$  і DAS28-4 (ШОЕ)  $\leq 3,2$  на тижні 12.

#### Відповідь ACR20, ACR50 та ACR70 на тижні 12

Обидва варіанти лікування мали клінічно значущі показники відповіді (FAS, підстановлення недостатніх даних за відсутності відповіді [NRI]) на тижні 4 (72,82 % для групи тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу та 74,04 % для групи тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу), яка підтримувалася протягом тижня 12 (84,47 % для групи тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу та 79,81 % для групи тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу). Різниця між групами тофацитинібу не була статистично значущою в жодній з часових точок.

Обидва варіанти лікування мали клінічно значущі показники відповіді (FAS, підстановлення недостатніх даних за відсутності відповіді [NRI]) на тижні 4 (33,01 % для групи тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу та 31,73 % для групи тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу), яка в подальшому підвищувалася на тижні 12 (67,96 % для групи тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу й 68,27 % для групи тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу). Різниця (1,28 на тижні 4 та  $-0,29$  [метод перенесення даних останнього спостереження вперед] на тижні 12) між групами тофацитинібу не була статистично значущою в жодній з цих часових точок.

Частота відповіді ACR70 була значно вищою на тижні 12 (31,07 % для групи тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу та 46,15 % для групи тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу) для пацієнтів у групі тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу ( $p < 0,05$ ).

Частота відповіді ACR20/50/70 у групах MR 11 мг 1 р./добу та IR 5 мг 2 р./добу становила 84,5/68,0/31,1 та 79,8/68,3/46,2 відповідно, що перевищує показники, які зазвичай спостерігалися в історичних глобальних дослідженнях застосування тофацитинібу (IR) у дозі 5 мг 2 р./добу в разі РА, але узгоджується з попередніми результатами застосування тофацитинібу IR в Японії. Такі категоріальні показники, як ACR20 і ACR50, майже накладалися один на одного, у той час як ACR70 здавався вищим у групі IR цього дослідження. Загальний масштаб цих відповідей був значним. Через відсутність групи плацебо в цьому дослідженні ефект, скоригований за плацебо, не відомий.

#### Зміна від базового рівня за шкалою HAQ-DI на тижні 12

Пацієнти в групах, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу та 11 мг 1 р./добу, продемонстрували подібні й клінічно значущі зміни балів за шкалою HAQ-DI на тижнях 4 та 12 ( $p \geq 0,0612$ ).

#### Відповідь за шкалою HAQ-DI (зниження щонайменше на 0,22) на тижні 12

Більшість пацієнтів у кожній групі лікування досягли цього рівня покращення. Статистично значущої різниці в лікуванні

	<p>не спостерігалось у відповіді за шкалою HAQ-DI (зниження щонайменше на 0,22). Обидві групи лікування досягли мінімальної клінічно важливої різниці (0,22) за шкалою HAQ-DI до тижня 4, і відповіді між тофацитинібом у дозі 11 мг 1 р./добу й тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу на тижні 12 були майже ідентичними.</p> <p><u>Зміна від базового рівня балу за 8 доменами та 2 компонентами шкали SF-36 на тижні 12</u></p> <p>Загалом, покращення балу за шкалою SF-36 у пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, були чисельно більшими, ніж у пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, але це не досягало рівня статистичної значущості.</p> <p><u>Зміна від базового рівня за шкалою FACIT — втома на тижні 12</u></p> <p>Статистично значущих змін між групами лікування за шкалою FACIT — втома на тижні 12 (<math>p = 0,3753</math>) не спостерігалось.</p> <p><u>Зміна від базового рівня за шкалою EQ-5D на тижні 12</u></p> <p>Зміна показника профілю здоров'я EuroQoL EQ-5D була значно більшою для пацієнтів, що отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з пацієнтами, які отримували тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (<math>p = 0,0483</math>).</p>
21. Результати безпеки	<p><u>Побічні реакції</u></p> <p>Усі ПР будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), узагальнено в таблиці S6.</p> <p>Усього було зареєстровано 192 ПРВППЛ, з яких 107 були визнані дослідником такими, що пов'язані з лікуванням. ПРВППЛ зазнала однакової кількості пацієнтів у кожній групі лікування (55 [52,9 %] пацієнтів з 93 ПРВППЛ у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу та 54 [51,4 %] пацієнти з 99 ПРВППЛ у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу). Загалом 107 ПРВППЛ, про які повідомив 71 пацієнт, були визнані дослідником такими, що пов'язані з лікуванням (33 [31,7 %] пацієнти з 46 ПРВППЛ у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і 38 [36,2 %] пацієнтів з 61 ПРВППЛ у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу). СПР були зареєстровані в <math>\leq 4,8</math> % пацієнтів у кожній групі (реакції будь-якої причинної обумовленості були зареєстровані в 5 пацієнтів [4,8 %] у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і в 4 пацієнтів [3,8 %] у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу); тяжкі ПР були зареєстровані в <math>\leq 3,8</math> % пацієнтів у кожній групі (реакції будь-якої причинної обумовленості були зареєстровані в 4 пацієнтів [3,8 %] у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу та у 2 пацієнтів [1,9 %] у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу).</p> <p>Загалом у 6 пацієнтів у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і в 5 пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, спостерігалась щонайменше 1 СПР після вживання препарату. З цих пацієнтів зі СПР 1 пацієнтка в групі тофацитинібу 11 мг 1 р./добу мала СПР (рак молочної залози), яка була зареєстрована через 100 днів після завершення участі в дослідженні, і реакція не розглядалась як ПРВППЛ. Крім того,</p>

в 1 пацієнта в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, були зареєстровані ПР (інфекційний теносиновіт та інфекційний бурсит), які були оцінені як СПР після завершення дослідження, і ці реакції не були класифіковані як СПР у базі даних дослідження.

**Таблиця S6. Побічні реакції, що виникли після початку лікування — будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням**

Кількість (%) пацієнтів	Тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу		Тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу	
	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Пацієнти, придатні для оцінювання ПР	104	104	105	105
Кількість ПР	93	46	99	61
Пацієнти з ПР	55 (52,9)	33 (31,7)	54 (51,4)	38 (36,2)
Пацієнти зі СПР	5 (4,8) <sup>a</sup>	4 (3,8)	4 (3,8) <sup>b</sup>	4 (3,8)
Пацієнти з тяжкими ПР	4 (3,8)	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Пацієнт припинив застосування препарату через ПР	3 (2,9)	3 (2,9)	9 (8,6)	8 (7,6)
Пацієнти, яким було зменшено дозу або які тимчасово припинили застосування препарату через ПР	12 (11,5)	8 (7,7)	6 (5,7)	6 (5,7)

Пацієнтів враховували лише один раз на кожен рядок лікування в кожному рядку, за винятком кількості ПР. СПР — відповідно до оцінки дослідника.

Підрахунок тяжкості базувався на максимальній тяжкості або максимальному ступені реакції. Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 19.1).

Скорочення: ПР — побічна реакція; 2 р./добу — двічі на добу; MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності; n — кількість пацієнтів; 1 р./добу — один раз на добу; СПР — серйозна побічна реакція.

- а. Повідомлялося, що в 1 пацієнтки в групі тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу була зареєстрована СПР (рак молочної залози) через 100 днів після завершення участі в дослідженні, і ця реакція не розглядалась як ПР, що виникло після початку лікування. Ця реакція не була класифікована як СПР в базі даних дослідження.
- б. В 1 пацієнта в групі, який отримував тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, були зареєстровані ПР (інфекційний теносиновіт та інфекційний бурсит), які були оцінені як СПР після завершення дослідження. Ці реакції не були класифіковані як СПР в базі даних дослідження.

Частота ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості та пов'язаних з лікуванням узагальнена в таблиці S7. Частота ПРВППЛ за системно-органним класом (СОК) і переважним терміном була співставною у 2 групах лікування. Спостерігалася

вища частота реакцій, які належали до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання», у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (27 пацієнтів [25,7 %]) порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (21 пацієнт [20,2 %]), СОК «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (15 пацієнтів [14,4 %]) порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (11 пацієнтів [10,5 %]), і СОК «Результати лабораторних досліджень та обстежень» у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (13 пацієнтів [12,4 %]) порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (12 пацієнтів [11,5 %]). Частота порушень з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, становила 3 пацієнти (2,9 %) порівняно із 7 пацієнтами (6,7 %) у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. Найчастішими ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості за переважним терміном були назофарингіт, підвищення креатинфосфокінази крові та порушення функції печінки (в обох групах лікування).

Більшість ПРВППЛ (186 з 192), про які повідомлялося, були легкого або помірного ступеня. Чотири (4) реакції в групі тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу та 2 реакції в групі тофацитинібу 5 мг 2 р./добу були визнані дослідником тяжкими. Ці 6 ПРВППЛ були визнані дослідником СПР.

У групі прийому тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу в 7 пацієнтів були зареєстровані 9 ПРВППЛ помірного ступеня тяжкості.

У групі прийому тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу в 10 пацієнтів були зареєстровані 13 ПРВППЛ помірного ступеня тяжкості. З цих реакцій 1 реакція в групі тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу й 3 реакції в групі тофацитинібу 5 мг 2 р./добу були визнані дослідником СПР.

**Таблиця S7. Частота побічних реакцій, що виникли після початку лікування — будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням**

Кількість (%) пацієнтів: системно-органний клас Переважний термін	Тофацитиніб 11 мг 1 р./добу (N = 104)		Тофацитиніб 5 мг 2 р./добу (N = 105)	
	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Анемія	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Залізодефіцитна	1 (1,0)	0	0	0
Лейкопенія	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Порушення з боку серця	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Серцева недостатність	1 (1,0)	0	0	0
Прискорене	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)

Порушення з боку вуха та внутрішнього вуха	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	0
Раптова втрата слуху	0	0	1 (1,0)	0
Дзвін у вухах	0	0	1 (1,0)	0
Запаморочення	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Порушення з боку органа зору	2 (1,9)	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Сухість очей	1 (1,0)	0	0	0
Кератит	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Затуманення зору	1 (1,0)	0	0	0
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	15 (14,4)	4 (3,8)	11 (10,5)	3 (2,9)
Дискомфорт у животі	3 (2,9)	1 (1,0)	0	0
Біль в епігастрії	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	0
Закреп	1 (1,0)	0	2 (1,9)	2 (1,9)
Діарея	3 (2,9)	0	1 (1,0)	0
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки	1 (1,0)	0	0	0
Шлункові поліпи	1 (1,0)	0	0	0
Гастроєзофагеальна	1 (1,0)	0	0	0
Поліп товстого	0	0	2 (1,9)	0
Виразки ротової порожнини	1 (1,0)	0	0	0
Нудота	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Стоматит	2 (1,9)	1 (1,0)	3 (2,9)	1 (1,0)
Втрата зубів	0	0	1 (1,0)	0
Бльовання	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Загальні розлади та реакції в місці введення	2 (1,9)	2 (1,9)	3 (2,9)	2 (1,9)
Відчуття жару	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Погане	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Пірексія	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,8)
Порушення функції печінки	3 (2,9)	3 (2,9)	4 (3,8)	4 (3,8)
Захворювання печінки	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Порушення з боку імунної системи	1 (1,0)	0	0	0

**Таблиця S7. Частота побічних реакцій, що виникли після початку лікування — будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням**

Кількість (%) пацієнтів: системно-органний клас Переважний термін	Тофацитиніб 11 мг 1 р./добу (N = 104)		Тофацитиніб 5 мг 2 р./добу (N = 105)	
	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням
Сезонна алергія	1 (1,0)	0	0	0

Інфекційні та паразитарні захворювання	21 (20,2)	14 (13,5)	27 (25,7)	19 (18,1)
Бронхіт	1 (1,0)	0	3 (2,9)	2 (1,9)
Бурсит інфекційний	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Цистит	0	0	1 (1,0)	0
Інфекційний ентерит	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Інфекція <i>Helicobacter</i>	1 (1,0)	0	0	0
Герпетична інфекція	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Оперізуючий герпес	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Інфекційний теносиновіт	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Грип	0	0	2 (1,9)	2 (1,9)
Назофарингіт	10 (9,6)	6 (5,8)	13 (12,4)	7 (6,7)
Герпес ротової порожнини	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (1,9)
Періодонтит	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Фарингіт	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i>	2 (1,9)	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,0)
Пневмонія	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Пневмонія бактеріальна	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Синусит	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Дермофітія стопи	0	0	2 (1,9)	1 (1,0)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (1,0)	0	0	0
Інфекція	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Травми, отруєння й ускладнення процедур	2 (1,9)	0	3 (2,9)	0
Забиття кістки	0	0	1 (1,0)	0
Забиття	0	0	1 (1,0)	0
Падіння	1 (1,0)	0	2 (1,9)	0
Перелом шийки стегнової кістки	1 (1,0)	0	0	0
Посттравматичний синдром з боку шиї	0	0	1 (1,0)	0
Садно шкіри	0	0	1 (1,0)	0
Компресійний перелом хребта	1 (1,0)	0	1 (1,0)	0
Результати	12 (11,5)	9 (8,7)	13 (12,4)	13
Підвищений рівень аланін-амінотрансферази	0	0	2 (1,9)	2 (1,9)
Підвищений рівень аспартат-амінотрансферази	0	0	3 (2,9)	3 (2,9)

**Таблиця S7. Частота побічних реакцій, що виникли після початку лікування — будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням**

Кількість (%) пацієнтів: системно- органний клас Переважний термін	Тофацитиніб 11 мг 1 р./добу (N = 104)		Тофацитиніб 5 мг 2 р./добу (N = 105)	
	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням
Підвищення рівня холестерину в крові	3 (2,9)	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Підвищення рівня креатинфосфокінази в крові	4 (3,8)	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Підвищення рівня тригліцеридів у крові	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (1,9)
Присутність крові в сечі	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Гамма-глутаміл-трансфераза підвищена	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (1,9)
Печінкові ферменти підвищені	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Відхилення від норми рівня ліпідів	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (1,9)
Підвищення рівня ліпопротеїнів	2 (1,9)	2 (1,9)	0	0
Зниження кількості лімфоцитів	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Збільшення маси тіла	1 (1,0)	0	0	0
Порушення харчування й обміну речовин	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Дисліпідемія	1 (1,0)	0	0	0
Гіперхолестеринемія	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Гіперурикемія	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	3 (2,9)	0	1 (1,0)	0
Біль у спині	1 (1,0)	0	0	0
М'язовоскелетна скутість	1 (1,0)	0	0	0
Біль у кінцівках	1 (1,0)	0	0	0
Ревматоїдний	1 (1,0)	0	0	0
Остеоартроз хребта	0	0	1 (1,0)	0
Доброякісні, злоякісні й неуточнені новоутворення (включно з кістами й поліпами)	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Рак прямої кишки	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0

Порушення з боку нервової системи	8 (7,7)	3 (2,9)	3 (2,9)	2 (1,9)
Запаморочення	1 (1,0)	0	0	0
Дисгевзія	1 (1,0)	0	0	0
Відчуття дискомфорту в голові	2 (1,9)	2 (1,9)	0	0
Головний біль	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (1,9)
Постгерпетична невралгія	1 (1,0)	0	1 (1,0)	0
Ішіалгія	1 (1,0)	0	0	0
Сонливість	1 (1,0)	0	0	0

**Таблиця S7. Частота побічних реакцій, що виникли після початку лікування — будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням**

Кількість (%) пацієнтів: системно-органний клас Переважний термін	Тофацитиніб 11 мг 1 р./добу (N = 104)		Тофацитиніб 5 мг 2 р./добу (N = 105)	
	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням	Будь-якої причинної обумовленості	Пов'язані з лікуванням
Психічні розлади	1 (1,0)	0	0	0
Алкогольне похмілля	1 (1,0)	0	0	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння	3 (2,9)	1 (1,0)	7 (6,7)	2 (1,9)
Кашель	0	0	1 (1,0)	0
Інтерстиціальна хвороба легень	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Біль у ротоглотці	2 (1,9)	1 (1,0)	0	0
Алергічний риніт	0	0	1 (1,0)	0
Запалення верхніх дихальних шляхів	1 (1,0)	0	3 (2,9)	1 (1,0)
Вазомоторний риніт	0	0	1 (1,0)	0
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	4 (3,8)	0	4 (3,8)	2 (1,9)
Алопеція	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Дерматит контактний	1 (1,0)	0	0	0
Медикаментозний висип	1 (1,0)	0	1 (1,0)	0
Екзема	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Вростання нігтя	0	0	1 (1,0)	0
Свербіж	0	0	1 (1,0)	0
Висип	2 (1,9)	0	0	0

Порушення з боку судин	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Припливи	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Усього реакцій відповідно до переважних термінів	93	46	99	61

Пацієнти враховувались тільки один раз для кожної групи лікування в кожному рядку.  
Відсотки гендерно-специфічних реакцій розраховувалися з використанням відповідної кількості тієї чи іншої статі як знаменника. Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 19.1).  
Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності; N — кількість пацієнтів, придатних для оцінки ПР; 1 р./добу — один раз на добу.

Повна відміна лікарського препарату через побічні реакції.  
Частота ПРВППЛ, що призвели до відміни препарату, представлена в таблиці S8. Найчастіші ПР, що призводили до відміни препарату в цілому, належали до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання» (що були зареєстровані у 2 [1,9 %] пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, та в 6 [5,7 %] пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу). ПР, що призводили до відміни препарату, частіше реєструвалися в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (13 ПРВППЛ), порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 2 р./добу (3 ПРВППЛ).

**Таблиця S8. Частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування, що призвели до відміни препарату**

Кількість (%) пацієнтів з побічними реакціями за: системно-органний клас	Тофацитиніб 11 мг 1 р./добу (N = 104)	Тофацитиніб 5 мг 2 р./добу (N = 105)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	0	1 (1,0)
Анемія	0	1 (1,0)
Загальні розлади та реакції в місці введення	0	2 (1,9)
Відчуття жару	0	1 (1,0)
Погане самопочуття	0	1 (1,0)
Інфекційні та паразитарні захворювання	2 (1,9)	6 (5,7)
Бурсит інфекційний	0	1 (1,0)
Цистит	0	1 (1,0)
Інфекційний теносиновіт	0	1 (1,0)
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 (1,0)	1 (1,0)
Пневмонія	1 (1,0)	1 (1,0)
Пневмонія бактеріальна	0	1 (1,0)
Синусит	0	1 (1,0)
Результати лабораторних досліджень та обстежень	1 (1,0)	0

Зниження кількості лімфоцитів	1 (1,0)	0
Порушення з боку нервової системи	0	1 (1,0)
Головний біль	0	1 (1,0)
Порушення з боку дихальної	0	1 (1,0)
Інтерстиціальна хвороба легень	0	1 (1,0)
Порушення з боку судин	0	1 (1,0)
Припливи	0	1 (1,0)
Усього реакцій відповідно до переважних термінів	3	13

Пацієнти враховувались тільки один раз для кожної групи лікування в кожному рядку.

Відсотки гендерно-специфічних реакцій розраховувалися з використанням відповідної кількості тієї чи іншої статі як знаменника. Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 19.1).

Скорочення: 2 р./добу — двічі на добу; MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності; N — кількість пацієнтів у групі лікування; n — кількість пацієнтів із заданими критеріями; 1 р./добу — один раз на добу.

Зниження дози або тимчасова відміна препарату через побічні реакції. Найчастішими ПР, які призводили до тимчасової відмини препарату або зниження дози в цілому, був назофарингіт (що був зареєстрований у 3 [2,9 %] пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, та у 2 [1,9 %] пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу).

Побічні реакції, що становлять особливий інтерес

Побічні реакції, пов'язані з артеріальною гіпертензією. У цьому дослідженні жоден пацієнт не повідомляв про ПР, пов'язані із SMQ «артеріальна гіпертензія».

Побічні реакції, пов'язані із серцем. Один (1) пацієнт повідомив про ПР за SMQ «застійна серцева недостатність» у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу. Про підвищення рівня креатинфосфокінази в крові повідомлялось у 4 (3,8 %) пацієнтів у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, та у 2 (1,9 %) пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. Пацієнтів із ПР за SMQ «ішемічне порушення мозкового кровообігу» не було.

Побічні реакції, пов'язані з порушеннями функції печінки. Найчастішою реакцією за цим SMQ було порушення функції печінки (тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу: 3 [2,9 %]; 5 мг 2 р./добу: 4 [3,8 %]).

Побічні реакції, пов'язані з нирковою недостатністю. Жоден пацієнт не повідомляв про SMQ «гостра ниркова недостатність» у цьому дослідженні.

Побічні реакції, пов'язані з відхиленням лабораторних показників. Підвищення рівня холестерину в крові найчастіше реєструвалось у 3 (2,9%) пацієнтів у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, та у 2 (1,9 %) пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. Повідомлялося про анемію в 1 (1,0 %) пацієнта в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. По одному (1)

	<p>пацієнту (1,0%) повідомили про лейкопенію та зниження кількості лімфоцитів у групі тофацитинібу 11 мг 1 р./добу.</p> <p><u>Випадки смерті</u> Серед пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, випадків смерті зареєстровано не було.</p> <p><u>Інші серйозні побічні реакції</u> Загалом у 6 пацієнтів у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і в 5 пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, спостерігалось щонайменше 1 СПР після вживання препарату. З цих пацієнтів зі СПР 1 пацієнтка в групі тофацитинібу 11 мг 1 р./добу мала СПР (рак молочної залози), яка була зареєстрована через 100 днів після завершення участі в дослідженні, і реакція не розглядалась як ПРВППЛ. Крім того, в 1 пацієнта в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, були зареєстровані ПР (інфекційний теносиновіт та інфекційний бурсит), які були оцінені як СПР після завершення дослідження, і ці реакції не були класифіковані як СПР у базі даних дослідження. В 1 пацієнта було зареєстровано СПР «пухлинне утворення в легені» до рандомізації, і він не отримував лікування через непроходження скринінгу.</p> <p><u>Інші значущі побічні реакції</u> <u>Захворюваність на оперізуючий герпес.</u> По одному (1) пацієнту в кожній групі повідомили про ПР оперізуючий герпес, обидва з яких були пов'язані з лікуванням. Будь-яка з цих реакцій не відповідало заздалегідь визначеним критеріям опортуністичної інфекції.</p> <p><u>Тяжкі інфекції.</u> Загалом 5 пацієнтів повідомили про ПР тяжких інфекцій. Два (2) пацієнти повідомили про 2 ПР пневмонії, спричиненої <i>Pneumocystis jirovecii</i> в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (обидві ПР були тяжкими), а 3 пацієнти повідомили про 4 ПР в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (2 ПР [пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i>, та пневмонія] були тяжкими, а 2 ПР [бактеріальна пневмонія та ІХЛ] були помірної тяжкості).</p> <p><u>Ліковані інфекції.</u> Найчастішою інфекцією, яку лікували, був назофарингіт, про який повідомлялося в 6 (5,8 %) пацієнтів у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, та в 3 (2,9%) пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p><u>Потенційні випадки малігнізації.</u> Загалом у 2 пацієнтів у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, були зареєстровані потенційні реакції малігнізації.</p> <p><u>Клініко-лабораторні дослідження</u> <u>Креатинфосфокіназа.</u> В 1 пацієнта в кожній групі лікування було зареєстровано (аномальне на базовому рівні) підвищення рівня креатинінфосфокінази (КФК) (<math>&gt; 2 \times</math> верхньої межі норми [ВМН]). У 2 (2,0 %) пацієнтів на фоні нормальних показників на базовому рівні спостерігалось підвищення рівня КФК (<math>&gt; 2 \times</math> ВМН) у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і жоден пацієнт не мав підвищення рівня КФК (<math>&gt; 2 \times</math> ВМН) у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу Середня зміна порівняно з базовим рівнем рівнів КФК на тижні 12 була нижчою в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг</p>
--	---

1 р./добу (42,91 ОД/л), порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (52,23 ОД/л).

Гемоглобін. Чисельно більше середнє підвищення від базового рівня гемоглобіну спостерігалось на тижнях 4 і 12 у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. На тижні 4 у 2 (1,9 %) пацієнтів в обох групах лікування тофацитинібом спостерігалось легке або помірне зниження рівня гемоглобіну. Однак на тижні 12 відсоткова частка пацієнтів зі зниженням рівня гемоглобіну легкого та помірного ступеня була більш ніж удвічі більша в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (7 (7,4 %) пацієнтів), порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (3 [3,0 %] пацієнти).

Кількість нейтрофілів. Чисельно більше середнє зниження кількості нейтрофілів порівняно з базовим рівнем спостерігалось на тижнях 4 та 12 у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу; різниця в середній кількості нейтрофілів була статистично значущою на тижні 12 ( $p = 0,0109$ ).

Загалом частка пацієнтів з легкою нейтропенією становила  $\leq 4,9$  %. Один (1) пацієнт на тижні 4 в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і 12 пацієнтів на тижні 12 у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, мали нейтропенію помірного й тяжкого ступенів. Жоден пацієнт не мав потенційно небезпечної для життя нейтропенії в жодній з груп лікування.

Кількість лімфоцитів. Середнє збільшення кількості лімфоцитів порівняно з базовим рівнем було нижчим у групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу; однак різниця в кількості лімфоцитів не була статистично значущою на тижні 4 ( $p = 0,0957$ ) або 12 ( $p = 0,3388$ ).

Загалом частка пацієнтів з легкою та помірною лімфопенією була однаковою в обох групах лікування. Однак про тяжку лімфопенію повідомлялося більш ніж удвічі частіше в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. Жоден пацієнт не мав потенційно небезпечної для життя лімфопенії в жодній з груп лікування.

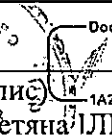
Чисельно більше середнє підвищення відносно базового рівня кількості лімфоцитів субпопуляцій CD3+, CD3-CD19 і CD3-CD16+CD56+ спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу. Чисельно більше середнє зниження від базового рівня кількості лімфоцитів субпопуляцій CD3+ CD4+CD8-, CD3+CD4-CD8+ і CD3-CD16-CD56+ спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу. Чисельно більше середнє зниження відносно базового рівня кількості лімфоцитів субпопуляції CD3+CD16+CD56+ спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг

	<p>1 р./добу. Середня зміна порівняно з базовим рівнем в обох групах лікування була подібною для кількості лімфоцитів субпопуляцій CD3–CD16+CD56–, CD3–CD16–CD56– і CD4/CD8 без змін порівняно з базовим рівнем.</p> <p><u>Тромбоцити.</u> Чисельно більше середнє зниження від базового рівня кількості тромбоцитів спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу.</p> <p><u>Підвищення трансаміназ і білірубину.</u> У дослідженні не було ймовірних або певних випадків пошкодження печінки, спричинених лікарськими засобами; жоден пацієнт у дослідженні не відповідав критеріям закону Хая. Пацієнтам було дозволено брати участь у дослідженні з рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) <math>\leq 1,5 \times \text{ВМН}</math>. Підвищення рівнів трансаміназ під час дослідження було відносно поширеним, але в основному легким (<math>&lt; 2 \times \text{ВМН}</math>). Загалом відсоткові частки пацієнтів (без урахування відхилень від норми на базовому рівні), які мали значення АСТ та білірубину <math>\geq 1 \times \text{ВМН}</math>, були вищими в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (18,3 % для АСТ і 14,4 % для білірубину), ніж у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (15,2 % для АСТ і 4,8 % для білірубину), однак відсоткові частки пацієнтів, у яких збільшилися рівні АЛТ, була вищою в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу (12,4 %), ніж у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (7,7 %). Середні концентрації АСТ, АЛТ і загального білірубину були однаковими в обох групах лікування.</p> <p><u>Креатинін у сироватці крові.</u> Чисельно більше середнє збільшення від базового рівня креатиніну сироватки крові спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу; ця різниця не була статистично значущою. Жоден із пацієнтів у жодній з груп лікування не мав показників креатиніну в сироватці крові, які відповідали б визначеним протоколом критеріям моніторингу та припинення лікування.</p> <p><u>Кліренс креатиніну.</u> Чисельно більше середнє зниження від базового рівня кліренсу креатиніну спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу на тижні 4.</p> <p><u>Ліпіди</u></p> <p><u>Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ).</u> Чисельно менше середнє збільшення порівняно з базовим рівнем рівня ХС-ЛПНЩ спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, однак ця різниця не була статистично значущою.</p> <p><u>Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ).</u> Чисельно менше середнє збільшення порівняно з базовим рівнем рівня ХС-ЛПВЩ спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, однак ця різниця</p>
--	--

	<p>не була статистично значущою.</p> <p><b>Співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ.</b> Чисельно більше середнє знизження від базового рівня співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу на тиждні 4. Однак до тиждня 12 співвідношення наближалось до значень базового рівня. Статистично значущих відмінностей між групами лікування не виявлено.</p> <p><b>Тригліцериди.</b> Чисельно більше середнє підвищення рівнів тригліцеридів порівняно з базовим рівнем спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, однак ця різниця не була статистично значущою.</p> <p><b>Загальний холестерин.</b> Чисельно менше середнє збільшення від базового рівня загального холестерину спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, однак ця різниця не була статистично значущою.</p> <p><b>Пацієнти з гіперліпідемією.</b> Більший зсув у бік вищих значень ХС-ЛПНЩ спостерігався в обох групах лікування між базовим рівнем і максимальними значеннями, що спостерігалися під час лікування.</p> <p><u>Основні показники життєдіяльності</u></p> <p><b>Вимірювання артеріального тиску.</b> Чисельно більше середнє підвищення від базового рівня систолічного артеріального тиску (САТ) до тиждня 4 спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, однак ця різниця не була статистично значущою. З тиждня 4 по тиждень 12 САТ знизився до базового рівня в обох групах.</p> <p>Чисельно більше середнє підвищення від базового рівня діастолічного артеріального тиску до тиждня 4 спостерігалось в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і знизувалось до тиждня 12 в обох групах, однак ця різниця не була статистично значущою.</p> <p><b>Електрокардіограма.</b> Клінічно значущих відхилень від норми в даних ЕКГ не було виявлено в жодній з груп лікування.</p> <p><b>Фізикальний огляд.</b> Клінічно значущих відхилень від норми під час фізикального огляду не було виявлено в жодній з груп лікування.</p> <p><b>Маса тіла.</b> Середнє збільшення маси тіла й ІМТ порівняно з базовим рівнем було чисельно подібним в обох групах лікування.</p>
--	--

22. Висновок  
(заключення)

- Не менша ефективність не була продемонстрована для тофацитинібу MR у дозі 11 мг 1 р./добу + МТХ порівняно з тофацитинібом IR у дозі 5 мг 2 р./добу + МТХ, оскільки верхня межа 95%-го ДІ для зміни від базового рівня бала за шкалою DAS28-4(СРБ) становила 0,69 і була більшою за попередньо визначену межу не меншої ефективності, що становила 0,6.
- Обидві лікарські форми дали клінічно значущі відповіді за всіма первинними/вторинними кінцевими точками. Результати були стійкими під час використання різних аналізів чутливості.
- Середні зміни НК порівняно з базовим рівнем за шкалою DAS28-4(ШОЕ) на тижні 4 (-1,76 і -2,03 для MR у дозах 11 мг 1 р./добу та 5 мг 2 р./добу відповідно) і тижні 12 (-2,50 і -2,86 для MR у дозах 11 мг 1 р./добу та 5 мг 2 р./добу відповідно) показали клінічно значуще зниження порівняно з базовим рівнем (покращення).
- Загальна величина показників відповіді ACR20/50/70 (NRI) у разі застосування MR у дозі 11 мг 1 р./добу та IR у дозі 5 мг 2 р./добу була значною та майже співставною під час накладання для ACR20 (тиждень 12: 84,47 % для тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу та 79,81 % для тофацитинібу в дозі 5 мг 2 р./добу) та ACR50 (тиждень 12: 67,96 % для групи, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і 68,27 % для групи, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу), тоді як ACR70 (31,07 для групи, що отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, і 46,15 для групи, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу) здавалися вищими в групі IR цього дослідження.
- Частота досягнення ремісії (NRI), яка оцінювалася балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) < 2,6 і DAS28-4 (ШОЕ) < 2,6 на тижні 12 для тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з 5 мг 2 р./добу, становила 50,49 % порівняно з 69,23 % для DAS28-4 (СРБ) < 2,6 і 17,48 % порівняно з 34,62 % для DAS28-4 (ШОЕ) < 2,6.
- Частота відповіді LDA, яка оцінювалася за балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) ≤ 3,2 і DAS28-4 (ШОЕ) ≤ 3,2 на тижні 12 для тофацитинібу в дозі 11 мг 1 р./добу порівняно з тофацитинібом у дозі 5 мг 2 р./добу, становила 73,79 % порівняно з 78,85% для балу за шкалою DAS28-4 (СРБ) ≤ 3,2 і 42,72 % проти 60,58 % для балу за шкалою DAS28-4 (ШОЕ) ≤ 3,2.
- Частота відповіді, яка оцінювалася за балом за шкалами DAS28-4 (СРБ) ≤ 2,6 і DAS28-4 (ШОЕ) ≤ 2,6 на тижні 12, була номінально значно вищою в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (p < 0,0051). Як повідомлялося раніше, спостерігалася різниця у відсотковій частці пацієнтів, які досягли ремісії. Загальна величина показників клінічних відповідей була вищою, ніж зазвичай спостерігається в історичних глобальних дослідженнях тофацитинібу в разі РА, але узгоджується

	<p>з дослідженнями щодо РА із застосуванням препарату 2 р./добу, які раніше проводилися в Японії. Надмірне представництво пацієнтів з посиленою відповіддю в Японії, можливо, сприяло виявленню навіть мінімальних відмінностей між цими 2 лікарськими формами.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота відповіді LDA, яка оцінювалася балом за шкалою DAS28-4 (СРБ) <math>\leq 3,2</math> і DAS28-4 (ШОЕ) <math>\leq 3,2</math> на тижні 12, була вищою в групі, що отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з групою, яка отримувала тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (<math>p &lt; 0,3912</math>).</li> <li>• Статистично значущої різниці в лікуванні не спостерігалось у відповіді за шкалою HAQ-DI (зниження щонайменше на 0,22) і шкалою FACIT — втома на тижні 12.</li> <li>• На тижні 12 спостерігалася номінальна значна різниця в Спрощеному індексі активності захворювання (SDAI), Клінічному індексі активності захворювання (CDAI) і ремісії на основі булевого розподілу ACR / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR).</li> <li>• Чисельно більші покращення балів за шкалою SF-36 спостерігалися в пацієнтів, що отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з пацієнтами, які отримували тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу, але різниця не була статистично значущою.</li> <li>• Зміна показника профілю здоров'я EuroQoL EQ-5D була значно більшою для пацієнтів, що отримували тофацитиніб у дозі 5 мг 2 р./добу, порівняно з пацієнтами, які отримували тофацитиніб у дозі 11 мг 1 р./добу (<math>p = 0,0483</math>).</li> <li>• Тофацитиніб добре переносився в цьому дослідженні. У цьому дослідженні не було нових сигналів щодо безпеки. Профілі безпечності лікарських форм із негайним (IR) і модифікованим вивільненням (MR) були аналогічними.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:            1A2252AF904E4A4...          Тетяна ІЛЬЧЕНКО          (П.І.Б.)</p>

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ксельянз (Xeljanz®)
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
2) проведені дослідження	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія	
1) первинна фармакодинаміка	<p>У наномолярних концентраціях тофацитиніб демонструє ефективність в інгібуванні кіназ родини JAK (50%-ва інгібіторна концентрація (IK<sub>50</sub>) = 3,2 нМ щодо JAK1, IK<sub>50</sub> = 4,1 нМ щодо JAK2, IK<sub>50</sub> = 1,6 нМ щодо JAK3, IK<sub>50</sub> = 34,0 нМ для Tyk2), що супроводжується високою селективністю щодо інших кіназ, які не належать до сімейства JAK.</p> <p>На рівні клітини янус-кінази (JAK) передають сигнали цитокінів через гетеродимери, як-от JAK1/3 у випадку цитокінів із загальним γ-ланцюгом, JAK1/JAK2 у випадку IL-6 або JAK1/Tyk2 — у випадку IFNα. Гематопоетичні цитокіни зв'язуються з гомодимерними рецепторами, які пов'язані з JAK2, у такий спосіб опосередковуючи передавання сигналів. Для визначення ефективності тофацитинібу на рівні клітини, що залежить від комбінацій янус-кіназ, було проведено серію аналізів клітинних культур. Тофацитиніб потужно інгібує залежну від інтерлейкіну-2 (IL-2) людини проліферацію Т-лімфоцитів (IK<sub>50</sub> = ~ 11 нМ) і змішаної культури лімфоцитів (IK<sub>50</sub> = 87 нМ), опосередковану JAK3 і JAK1. Під час аналізу обумовленої JAK2 проліферації лінії клітин еритроїдного лейкозу людини (HUO3), залежної від гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулювального фактору (ГМ-КСФ), виявлено IK<sub>50</sub> ~ 324 нМ. Це свідчить про те, що інгібування JAK2 може призвести до більш високої експозиції <i>in vivo</i>. В аналізах цільної крові людини, метою яких є відстеження фосфорилування білків передавання сигналів та активації транскрипції (STAT), активність тофацитинібу можна визначити в декількох типах клітин; така активність стосується фосфорилування конкретних білків STAT. Тофацитиніб інгібує JAK3/1-залежне передавання сигналів, опосередковане цитокінами із загальним γ-ланцюгом, з IK<sub>50</sub> у межах від 25 до 60 нМ у Т-лімфоцитах цільної крові людини, яке накладається на JAK1/Tyk2- та JAK1/JAK2-залежне передавання сигналів. Значення IK<sub>50</sub> залежали як від типу клітин, так і від фосфорильованих STAT. Наприклад, стимульоване IL-6 фосфорилування STAT1 інгібувалося легше, ніж фосфорилування STAT3 в CD3+-лімфоцитах. JAK2-залежне, стимульоване ГМ-КСФ фосфорилування STAT5 інгібувалося за високих концентрацій препарату. Помірна селективність також спостерігалася в разі порівняння продукування білка</p>

IFN $\gamma$  у крові після стимуляції IL-2 (JAK1/3) та IL-12 (JAK2/TyK2). Загалом дані, отримані в експериментах *in vitro* на цільній крові людини, підтверджують, що тофацитиніб є потужним інгібітором JAK3- і JAK1-залежного передавання сигналів з помірною функціональною селективністю порівняно із сигналізацією, опосередкованою гомодимерами JAK2/TyK2 і JAK2 в клітинному середовищі. Аналогічні результати були отримані *ex vivo* з використанням цільної крові мишей, де тофацитиніб інгібував IL-15 (JAK1/3), IL-6 (JAK1/2) і ГМ-КСФ (JAK2)-обумовлене фосфорилування STAT за концентрацій 273, 470 і 6656 нМ відповідно.

### 1. Властивості *in vivo* в моделях артриту в мишей

Тофацитиніб оцінювали в серії досліджень ефективності *in vivo*. Якщо коротко, індукція запального, деструктивного поліартриту в самців мишей лінії DBA/1J (модель колаген-індукованого артриту (CIA)) була досягнута ін'єкцією в основу хвоста 50 мкг курячого колагену типу II (СІІ), емульгованого в повному ад'юванті Фрейнда, з подальшою ін'єкцією 50 мкг СІІ, емульгованого в неповному ад'юванті Фрейнда, через три тижні. Приблизно через 45 днів після первинної імунізації лапи тварин оцінювали на наявність ознак артриту, а саме тяжкості запалення, за шкалою від 0 до 3 для кожної лапи (максимальний бал — 12 на тварину). Короткий опис критеріїв оцінювання: відсутність набряку та/або почервоніння оцінювали в 0 балів; набряк і/або почервоніння пальців оцінювали в 1 бал; макроскопічно видимий набряк усієї лапи та/або деформацію оцінювали в 2 бали; анкілоз суглобів оцінювали в 3 бали.

Аналогічний поліартрит було індуковано в самиць пацюків лінії Льюїс у моделі індукваного ад'ювантом артриту (AIA) трьома внутрішньошкірними ін'єкціями у хвіст 15 мг/мл суспензії *Mycobacterium butyricum*, убитої нагріванням в олії, під легкою анестезією (загалом 2,5 мг на пацюка). Тяжкість артриту визначали за середнім об'ємом лапи, виміряним за допомогою заповненого водою плетизмометру.

День початкової ін'єкції ад'юванту для кожної моделі з метою дослідження був позначений як день 0. Усі тварини були рандомізовані на групи з рівними середніми показниками тяжкості / об'єму лап до початку лікування. Тварин, яких раніше не використовували в жодних дослідках, залучали до кожного дослідження як контрольну групу для порівняння. Пероральну ефективність тофацитинібу оцінювали за ступенем запалення, пошкодженням хряща, утворенням паннусу та резорбції кістки, патогістологічними характеристиками суглобів і/або таргетної модуляції, що визначалася цитокін-специфічним фосфорилуванням JAK/STAT.

#### 1.1. Ефективність одноразової дози тофацитинібу в моделі CIA

Ефект від одноразової пероральної дози тофацитинібу

(10 мг/кг або 50 мг/кг), уведеної під час піку запальної відповіді (~ день 42), оцінювали через 4; 12; 24 та 48 годин після початку лікування. Лікування тофацитинібом (10 мг/кг) призвело до значущого зниження цитокінів плазми, ІЛ-6, цитокін-індукованого хемоаттрактанту нейтрофілів (КС) і моноцитарного хемотаксичного білка (MCP)-5 уже через чотири години після введення досліджуваної речовини. Статистично значуще зниження MCP-5 після дози 10 мг/кг продовжувало відчуватися 12 годин по тому, однак жодних інших ефектів, пов'язаних із лікуванням, виявлено не було. У когортах, які отримували одноразову дозу 50 мг/кг, значуще зниження ІЛ-6, ІР-10, КС, MCP-5 і монокіну, індукованого інтерфероном гама (MIG), спостерігалось через 4 години після введення досліджуваної речовини. Через 12 годин після введення дози рівні ІЛ-6 і КС були аналогічними рівням після введення контрольного розчинника, водночас рівні ІР-10, MCP-5 і MIG залишалися значущою мірою зниженими. Жодного пов'язаного з лікуванням зниження зазначених показників через 24 або 48 годин після застосування дози 10 або 50 мг/кг не спостерігалось.

### **1.2. Ефективність тофацитинібу *in vivo* до розвитку захворювання в моделі СІА**

Застосування тофацитинібу як профілактичної терапії оцінювалося в моделі захворювання, зокрема моделі СІА. Пероральне лікування тофацитинібом (у дозі від 0,5 до 100 мг/кг двічі на добу [2 р./добу] або щодоби [1 р./добу]) було розпочато наступного дня після ревакцинації та тривало до завершення дослідження (з 22-го по 56-й день). Тофацитиніб значущою мірою знижував частоту й тяжкість симптомів артриту (напівнефективна доза, ЕД<sub>50</sub>: 16 мг/кг 2 р./добу; 29 мг/кг 1 р./добу). Таргетну модуляцію, визначену за допомогою цитокін-специфічного фосфорилування JAK-STAT, аналізували в зразках крові, узятих перед евтаназією, через 1 годину після введення дози (ЕД<sub>50</sub> щодо ІЛ-15 [JAK1/3] 3 мг/кг 2 р./добу; ІЛ-6 [JAK1/2] 5 мг/кг 2 р./добу; ГМ-КСФ [JAK2] > 100 мг/кг 2 р./добу), при цьому ефективність відповідала інгібуванню JAK1/3 та JAK1/2 з обмеженим інгібуванням JAK2.

### **1.3. Послаблення тяжкості захворювання, гістопатологічних, імуногістохімічних і транскрипційних змін у моделі СІА після лікування тофацитинібом**

Також оцінювали терапевтичну ефективність застосування тофацитинібу після розвитку артриту. Мишам у моделі СІА перорально вводили тофацитиніб у дозі 50 мг/кг 2 р./добу із 48-го по 55-й день після імунізації. Запальну відповідь оцінювали (патогістологічно й імуногістохімічно) через 4, 12, 48 (2 дні) і 168 годин (7 днів) від початку застосування. Статистично значуще зниження запального клітинного інфільтрату й кількості F4/80- і CD3+-клітин у тканинному й суглобовому просторі порівняно з контрольним розчинником

спостерігалось через 7 днів лікування. Зниження опосередкованої остеокластами кісткової резорбції також спостерігалось у тварин, які отримували тофацитиніб як через 24 години, так і через 7 днів після початку терапії, хоча таке зниження не було значущим. Лікування тофацитинібом у дозі, що вводилася в цій моделі захворювання, жодною мірою не зменшувало пошкодження хряща та не інгібувало утворення паннусу.

Для подальшого оцінювання ефективності 50 мг/кг тофацитинібу 2 р./добу в мишей у моделі CIA на молекулярному рівні оцінювали панель прозапальних цитокінів і пов'язаних з ними наборів генів у тканинах задніх лап і плазмі крові через 4 години, 24 години, 4 дні та 7 днів після початку лікування (із 48-го по 55-й день). Тофацитиніб зменшував запалення лап протягом 3 днів лікування та значущою мірою знижував ступінь тяжкості захворювання через 4 дні після початку лікування. Статистично значуще зниження рівня гранулоцитарного колоніестимулювального фактору (Г-КСФ), IL-6, інтерферон-гамма-індукованого білка-10 (IP-10), MCP-1 і сироваткового амілоїду А в плазмі на додаток до G-CSF, IL-6 і MCP-1 у тканинах лап спостерігалось через 4 години після введення дози, що вказує на швидкий початок дії. Статистично стійкі зміни в генах, що реагують на STAT1, спостерігалися під час лікування тофацитинібом через 4 години до закінчення дослідження порівняно з контрольним розчинником. Значущі зміни порівняно з контрольним розчинником також спостерігалися щодо клітинних маркерів між 4-м і 7-м днями лікування. Гени, асоційовані з природними клітинами-кілерами (NK-клітинами), продемонстрували швидке (упродовж 24 годин) і стійке пригнічення рівнів мРНК; водночас набори генів, що відповідають макрофагам, В-лімфоцитам, Т-лімфоцитам і остеокластам, були зі статистичною значущістю пригнічені в групі лікування тофацитинібом до 7-го дня.

#### **1.4. Фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання в доклінічних моделях артриту**

Ефективність тофацитинібу оцінювали в моделі колаген-індукованого артриту в мишей за різними парадигмами дозування: перорально (п/о) 2 р./добу, п/о 1 р./добу та підшкірно (п/ш) через осмотичний насос (розділ «1. Властивості *in vivo* в моделях артриту в мишей»). Фармакокінетична експозиція була змодельована на основі періодичного взяття зразків плазми під час досліджень і корелювала з активністю JAK *in vitro* та кінцевими точками ефективності. Застосування осмотичного насоса для п/ш ін'єкцій під час досліджень забезпечило рівноважні концентрації лікарського засобу в плазмі й дало змогу зробити висновки про важливість інгібування JAK1/3 (IC<sub>50</sub> 42 нМ для IL-15-індукції pSTAT5) для досягнення ефективності (середня напівмаксимальна ефективна концентрація (EК<sub>50</sub>) 44 нМ), на відміну від інгібування JAK2

( $IC_{50}$  4379 нМ для ГМ-КСФ-індукції pSTAT5). Загалом загальні значення 50 % площі під фармакокінетичною кривою ( $AUC_{50}$ ) і середньої концентрації ( $C_{ave}$ ) (але не максимальної чи мінімальної концентрації,  $C_{max}$  або  $C_{min}$ ) відповідно до парадигм дозування 2 р./добу ( $C_{ave}$  90–115 нМ) і 1 р./добу ( $C_{ave}$  128–272 нМ) найкраще корелювали з ефективністю в доклінічних дослідженнях. Навіть більше, п/о фармакокінетичні профілі дають змогу припустити, що безперервне інгібування передавання сигналів JAK1/3 не є необхідним, але вказують на постійну щоденну потребу досягнення  $ED_{50}$  незалежно від того, яка саме парадигма дозування використовується: 2 р./добу чи 1 р./добу, тобто приблизно від 9 до 13 годин на добу. Оцінювання клінічної ефективності в разі ревматоїдного артриту також показало хорошу кореляцію із загальною  $AUC_{24}$ , а досягнення ефекту від дози тофацитинібу не потребує тривалого часу, перевищуючи  $IC_{50}$  щодо JAK1/3 цільної крові людини (25 нМ для IL-21-індукції pSTAT3), водночас не потребуючи інгібування JAK2 (1377 нМ для ГМ-КСФ-індукції pSTAT5), що відповідає доклінічним моделям (Meyer et al, 2010). Загалом прогнозовані за шкалою ACR20 клінічно ефективні дози  $ED_{50}$  в доклінічних моделях артриту, що базуються на часі досягнення або перевищення  $IC_{50}$  щодо JAK1/3, чудово узгоджувалися.

#### **1.5. Ефективність тофацитинібу *in vivo* до розвитку захворювання та після нього в моделі AIA**

Було проведено дослідження визначення діапазону доз із метою встановити ефективну дозу тофацитинібу до розвитку захворювання в моделі AIA в пацюків. Тофацитиніб вводили перорально (0,06–60 мг/кг 2 р./добу або 0,06–18,5 мг/кг 1 р./добу) з 11-го по 21-й день після імунізації. Після 10 днів лікування об'єм задньої лапи дозозалежно зменшувався порівняно з контрольною групою, яка отримувала розчинник. Ефективність ( $ED_{50}$ ) була розрахована як < 0,06 мг/кг 2 р./добу та 0,66 мг/кг 1 р./добу; показники біодоступності ( $AUC_{24}$ ) становили < 0,23 та 0,38 мкг·год/мл відповідно. Слід зазначити, що доза 6,17 мг/кг 1 р./добу призвела до зменшення набряку лап на 79 % порівняно з контрольним розчинником. Тофацитиніб дозозалежно знижував кількість нейтрофілів у периферичній крові (КНПК) порівняно з контрольним розчинником після 10 днів лікування.  $ED_{50}$  (визначена як концентрація КНПК, знижена на 50 % порівняно з контрольним розчинником) була розрахована як 1,7 мг/кг 2 р./добу та 16,7 мг/кг 1 р./добу. Крім того, пероральне введення тофацитинібу знижувало рівень IL-6 та IL-17 у плазмі, а також  $\alpha 2$ -макроглобуліну в дозозалежний спосіб (зі зменшенням більш ніж на 50 % за доз, що перевищують або дорівнюють 6,17 мг/кг 1 р./добу) через 7–10 днів лікування. Однак у дозах, що повністю інгібували розвиток артриту задніх лап, тофацитиніб не знижував КНПК нижче рівнів, виміряних у пацюків, які не отримували лікування. Цікаво, що лікування тофацитинібом підвищувало рівень холестерину в

дозозалежний спосіб незалежно від схеми лікування ( $ED_{50}$ : 1 мг/кг 2 р./добу, 1,4 мг/кг 1 р./добу). Щоб визначити ефективність тофацитинібу після початку артриту на моделі захворювання АІА, було проведено додаткове дослідження визначення діапазону доз. Тофацитиніб вводили перорально (0,02–18,5 мг/кг 2 р./добу або 0,06–18,5 мг/кг 1 р./добу або через день [ч. д.]) з 14-го по 21-й день після імунізації. Тофацитиніб зменшував об'єм задніх лап у дозозалежний спосіб порівняно з контрольним розчинником після 7 днів лікування.  $ED_{50}$  була розрахована як 0,15 мг/кг 2 р./добу та 6,3 мг/кг 1 р./добу з відповідною біодоступністю ( $AUC_{24}$ ) 1,27 і 1,95 мкг·год/мл відповідно. Ефективність схеми лікування ч. д. ( $ED_{50} = 7,1$  мг/кг) можна було порівняти з дозуванням 1 р./добу. Тофацитиніб знижував КНПК в дозозалежний спосіб у режимі 2 р./добу або 1 р./добу в порівнянні з контрольним розчинником через 4–7 днів лікування ( $ED_{50}$ : 2 мг/кг 2 р./добу; 11 мг/кг 1 р./добу; > 30 мг/кг ч. д.). Через 7 днів лікування тофацитинібом рівень холестерину збільшувався в дозозалежний спосіб у разі застосування препарату за схемою 2 р./добу, 1 р./добу або ч. д. порівняно з контрольним розчинником ( $ED_{50}$ : 0,7 мг/кг 2 р./добу, 0,9 мг/кг 1 р./добу та 16,6 мг/кг ч. д.). Лікування тофацитинібом пацюків з АІА не знижувало рівня КНПК нижче того, що спостерігався в пацюків, які не отримували лікування. У пацюків з АІА також не спостерігалось підвищення рівня холестерину в плазмі вище того, що спостерігався в пацюків, які не отримували лікування.

#### **1.6. Послаблення гістопатологічних, імуногістохімічних і транскрипційних змін у моделі АІА після лікування тофацитинібом**

Для подальшої характеристики ефектів, пов'язаних із досліджуваною речовиною, на молекулярному рівні тофацитиніб (6,2 мг/кг 1 р./добу) перорально вводили пацюкам з АІА з 16-го по 22-й день після ревакцинації ад'ювантом з оцінюванням об'єму лап у 20-й та 23-й дні. Панель рівнів прозапальних цитокінів і мРНК у тканинах задніх лап і плазмі оцінювали через 4 години після введення дози на 16-й, 20-й, 23-й день, а також через 24 години після введення дози на 17-й день. Значне зменшення набряку лап спостерігалось через 4 та 7 днів після початку лікування. Концентрації ІЛ-6 та ІЛ-17 у плазмі були значущою мірою знижені порівняно з контрольним розчинником уже через 4 години після початку введення дози на 16-й день; однак через 24 години після введення дози (залишкова концентрація на 17-й день) концентрації ІЛ-6 та ІЛ-17 у плазмі знизилися, хоча зниження не було значущим. Після 7 днів лікування концентрації ІЛ-6, ІЛ-17 і гострофазового білка пацюків,  $\alpha 2$ -макроглобуліну, у плазмі були значущою мірою знижені порівняно з контрольним розчинником. У тканинах лап концентрації ІЛ-6 через 4 години після початку лікування були значущою мірою знижені порівняно з

контрольним розчинником. До 17-го дня (залишкова концентрація через 24 години після введення дози) зниження рівнів ІЛ-6 уже не було значущим. На 23-й день прозапальні цитокіни, ІЛ-6, MCP-1, рецептор-активатор ліганду ядерного фактору каппа-В (RANKL), Gro/КС, лептин, фактор росту ендотелію судин (VEGF) і MIP-1 $\alpha$  у тканинах лап порівняно з контрольним розчинником були значущою мірою знижені. Крім того, через 7 днів після початку лікування спостерігалось статистично значуще зменшення запалення й остеокластопосередкованої резорбції кісток, а також значуще зниження як ED-1 (CD68)-позитивних, так і CD3-позитивних клітин у суглобах пацюків. Тофацитиніб у такій дозі не впливав на утворення паннусу або руйнування хряща. Статистично значуще зниження кількості мРНК ІЛ-6 і наборів генів, чутливих до STAT1, спостерігалось в разі застосування тофацитинібу через 4 години порівняно з таким у тварин, які отримували контрольний розчинник. Відмінності протягом 24 годин значущими не були (до застосування другої дози). Набори генів, що відповідають макрофагам, В-лімфоцитам, Т-лімфоцитам та остеокластам, значущою мірою пригнічувалися в групі лікування тофацитинібом на 7-й день лікування. Гени, асоційовані з НК-клітинами, швидко та значущою мірою пригнічувалися починаючи з 4-ї години після початку лікування; ефект зберігався до закінчення дослідження.

#### **1.7. Тофацитиніб-асоційоване ліпідне навантаження в перитонеальних макрофагах**

У спробі ідентифікувати потенційні механізми впливу тофацитинібу на регуляцію ліпідів пацюкам з АІА перорально вводили досліджувану речовину (3 або 10 мг/кг 2 р./добу) або розчинник на 16–23 дні після імунізації; перитонеальні макрофаги збирали через 4 години ( $C_{max}$ ) після початку лікування на 17-й, 20-й та 23-й дні. Перитонеальні макрофаги тварин з АІА, які отримували розчинник, після 4–7 днів лікування мали достовірно вищий вміст ліпідів порівняно з такими у тварин, що не отримували лікування. Лікування тофацитинібом (10 мг/кг) знизило базальні рівні ліпідів як на 4-й, так і на 7-й день порівняно з контрольним розчинником. Зменшення вмісту ліпідів спостерігалось через 7 днів у групі лікування 3 мг/кг, проте ці зміни не були значущими. Підвищене ліпідне навантаження ізольованих перитонеальних макрофагів також спостерігалось у тварин, які отримували розчинник, порівняно з пацюками, які раніше не отримували лікування або отримували тофацитиніб. Рівні холестерину (які визначали за естерами холестерину) знижувались к дозозалежний спосіб під час лікування тофацитинібом порівняно з контрольним розчинником. Транскрипційне профілювання показало помірну модуляцію рецепторів, що беруть участь у захопленні, і двонаправлених транспортерів у перитонеальних макрофагах, хоча ці зміни й не були значущими.

### **1.8. Зміни синтезу й транспорту холестерину після лікування тофацитинібом у моделі АІА**

Для подальшого оцінювання модуляції рівнів ліпідів у попередніх дослідженнях пацюкам з АІА вводили тофацитиніб у дозі 2 або 10 мг/кг 2 р./добу на 7–18-й дні після імунізації. На 10-й день усіх пацюків канюлювали для підготовки до внутрішньовенних інфузій холестерину та подальших вимірювань фармакокінетичних параметрів (ФК). Усі пацюки з прохідними катетерами на 14-й день отримували інфузію [2-<sup>13</sup>C] холестерину для вимірювання зворотного транспорту холестерину. Для оцінювання синтезу холестерину дейтеровану воду також вводили на 14-й день як одноразовий внутрішньоочеревинний болюс, а потім щодня додавали до питної води. Якщо порівнювати з пацюками, які не отримували лікування, у тварин з АІА загальний рівень холестерину (ЗХ) і естерів холестерину (ЕХ) у плазмі, а також швидкість естерифікації холестерину були значущою мірою зниженими. Холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), аполіпопротеїн А1 (апоА1), ЗХ і ліпіди плазми (ЛП) були значущою мірою знижені в пацюків з АІА порівняно з пацюками, які не отримували лікування; натомість було виявлено значуще збільшення гаптоглобіну, білка гострої фази, який негативно впливає на естерифікацію холестерину. На 14-й день після імунізації тофацитиніб, залежно від дози, підвищував рівень холестерину (переважно ХС ЛПВЩ) та апоА1 в плазмі порівняно з рівнями в пацюків з АІА, які отримували лікування контрольним розчинником. Лікування тофацитинібом (2 мг/кг і 10 мг/кг) підвищувало ЕХ у плазмі крові на 26 і 37 % відповідно, а також підвищувало активність параоксонази, маркера функціональності ЛПВЩ. Нарешті, тофацитиніб (2 мг/кг та 10 мг/кг) залежно від дози підвищував швидкість естерифікації холестерину *in vivo* на 19 і 28 % відповідно, до рівнів, аналогічних рівням у тварин, які не отримували лікування. Однак уведення досліджуваної речовини не впливало на ефлюкс холестерину з тканин у плазмований компартмент.

### **1.9. Гіперчутливість уповільненого типу в мишей**

Визначено ефективність тофацитинібом *in vivo* на короткостроковій моделі запалення, опосередкованого сенсibilізованими Т-лімфоцитами (Yamada & Sugasawa, 1996). Осмотичні мінінасоси з тофацитинібом/розчинником імплантували мишам C57BL/6 за два дні до початку експерименту та за допомогою насосів безперервно вводили їм тофацитиніб/розчинник протягом дослідження. Мишей сенсibilізували внутрішньовенно еритроцитами барана, а потім через 4 дні повторно вводили в подушечку стопи той самий антиген. Набряк стопи оцінювали через 24 години після введення. Тофацитиніб інгібував антиген-індукований набряк подушечок стоп у дозозалежний спосіб ( $C_{50}$  від < 6 до 101 нг/мл). Максимальне інгібування було досягнуто за найвищою випробуваною дозою з пригніченням набряку на 86,2 % в порівнянні з контрольним розчинником.

Розрахована  $ED_{50}$  становила 2 мг/кг/добу й відповідала  $C_{ave}$  у сироватці при бл. 12 нг/мл. Тофацитиніб інгібував гіперчутливість уповільненого типу в цій моделі в мишей після безперервної експозиції під час сенсibiliзації та введення антигену.

## 2. Моделі трансплантації в мишей

Тофацитиніб був випробуваний у декількох моделях трансплантації в мишей і приматів ізольовано або в комбінації з іншими імунодепресантами.

Була визначена ефективність тофацитинібу *in vivo* в моделях з використанням гризунів, зокрема в моделях васкуляризованої алогенної (Corry et al, 1973) і не васкуляризованої алогенної (Babany et al, 1988) трансплантації серця. Осмотичні мінінасоси безперервно закачували досліджувану речовину/розчинник в організм тварин протягом 28 днів. Тварин, у яких не спостерігалось відторгнення трансплантованого серця, оцінювали наприкінці дослідження. У моделі васкуляризованої трансплантації серця за відсутності імуносупресії донорське серце відторгалось загалом через 8–9 днів. Тофацитиніб дозозалежно пролонгував функціонування серцевого трансплантату з розрахунковою напівмаксимальною ефективною концентрацією ( $EC_{50}$ ) при бл. 60 нг/мл (Rousvoal et al, 2006). У не васкуляризованій моделі за відсутності імуносупресії донорські серця відторгались із середнім часом від 10 до 11 днів. Тофацитиніб дозозалежно пролонгував функціонування серцевого трансплантату з розрахунковою  $EC_{50}$  при бл. 128 нг/мл. Отже, монотерапія тофацитинібом була ефективною в подовженні функціонування алогенних не васкуляризованих серцевих трансплантатів у залежний від концентрації спосіб (Kudlacz et al, 2004).

Також оцінювалась ефективність тофацитинібу в разі застосування в комбінації з іншими імунодепресантами. Тофацитиніб вводили за допомогою осмотичних мінінасосів, як описано вище. Інші імунодепресанти вводили протягом 28 днів внутрішньоочередово (рапаміцин, циклоспорин) починаючи з дня трансплантації. Додавання тофацитинібу до субмаксимально ефективних доз циклоспорину ( $CsA$ ) — інгібітора кальциневрину — призводило до збільшення часу функціонування трансплантату порівняно з будь-яким із препаратів. Це також було очевидним у разі застосування імунодепресанту з чітким механізмом дії (рапаміцин). Рівень  $C_{ave}$  тофацитинібу в сироватці крові, пов'язаний з покращенням функціонування трансплантату в разі комбінованої терапії, коливався від 7,2 до 41 нг/мл. Отже, функціонування серцевого трансплантату під час терапії тофацитинібом помітно покращується в разі застосування його в поєднанні з іншими клінічно значущими імунодепресантами.

Крім того, тофацитиніб, як видається, не є антагоністом інших імунодепресантів. Порівняно з монотерапією,

ефективність тофацитинібу можна спостерігати за нижчих концентрацій у сироватці крові за одночасного застосування разом із CsA або рапаміцином.

### **3. Властивості *in vivo* в яванських макаків**

#### **3.1. Вплив *in vivo* на субпопуляції циркулюючих лімфоцитів у яванських макаків**

Тофацитиніб вводили 20 яванським макакам (по 10 осіб кожної статі), щоб визначити, чи змінює однокорисна доза кількість циркулюючих лімфоцитів. На основі вихідної кількості NK-клітин тварини були рандомізовані в кожну з таких груп лікування по 5 тварин: контрольний розчинник, 10; 50 або 200 мг/кг/добу тофацитинібу. FACS-аналіз проводили в такі терміни після першої дози: 4, 22, 168 (7 днів) і 336 (14 днів) годин. Кров для ФК-аналізу також збирали через 0,5, 1, 2,75, 4, 13,5 і 22 години після першої дози.

Експозиція тофацитинібу в плазмі збільшувалась у дозозалежний спосіб. Кількість клітин у зразках, узятих за 6 днів до введення дози, порівняно з кількістю клітин, узятих за 13 днів до введення дози, варіювалася мало. Через чотири години після першої дози досліджуваної речовини або контрольного розчинника в усіх тварин, незалежно від лікування, спостерігалось значне транзиторне збільшення загальної кількості лейкоцитів, що супроводжувалось переважанням нейтрофілів. Такий ефект відповідає «реакції на стрес» і, ймовірно, пов'язаний з маніпуляціями з твариною під час уведення їй дози через шлунковий зонд. Жодного значущого зниження, пов'язаного з досліджуваною речовиною, у CD16+, CD3–(NK)-клітинах протягом періоду до 2 тижнів після однокорисного застосування не спостерігалось. Жодних змін в інших субпопуляціях T- або B-лімфоцитів не спостерігалось.

#### **3.2. Трансплантація нирок у яванських макаків**

Тофацитиніб оцінювали як монотерапію або в комбінації з іншим імунодепресантом — мікофенолату мофетиллом (ММФ) — у точній моделі життєзабезпечувальної трансплантації нирок (Borie et al, 2002; Borie et al, 2005a). Усі прижиттєві процедури проводилися під легкою кетаміновою седацією. Тофацитиніб вводили перорально через шлунковий зонд 2 р./добу. 18 випадків виконаних трансплантацій були розділені на 4 групи дозування залежно від експозиції. У випадках, коли дані про експозицію для певної тварини були недоступні, тварин розподіляли в групи на основі еквівалентної середньої добової дози. Експозиція у 2 групах з найнижчою дозою приблизно відповідала запланованій для реципієнтів людського алотрансплантату та продемонструвала середню тривалість функціонування 43 дні. Тварин піддавали евтаназії через 90 днів (згідно з протоколом) або раніше (у момент підтвердження ниркової недостатності через неспроможність алотрансплантату).

Тофацитиніб також досліджували в комбінації з ММФ на моделі трансплантації нирок у яванських макаків із застосуванням алотрансплантатів (Borie et al, 2005b). Тофацитиніб і ММФ вводили перорально через шлунковий зонд 2 р./добу. Для тофацитинібу залишкова концентрація препарату через 12 годин була націлена на рівні, які призводили до середньої (~10 нг/мл) і чудової якості (~50 нг/мл) функціонування трансплантату. ММФ вводили в дозах, достатніх для досягнення залишкової концентрації препарату 2 мкг/мл через 12 годин. За всіма тваринами спостерігали до 90 днів. Двом тваринам вводили тільки ММФ, а 8 тваринам — тофацитиніб у комбінації з ММФ. П'ять тварин, які отримували комбінацію тофацитинібу з ММФ, були згруповані на основі більш високої середньодобової експозиції тофацитинібу ( $AUC_{0-12h} \sim 2100$  нг·год/мл, середня виживаність ~ 75 днів). Інші 3 тварини, які отримували комбінацію тофацитинібу з ММФ, мали нижчу середню експозицію ( $AUC_{0-12h} \sim 800$  нг·год/мл, середня виживаність ~ 33 дні). Виживаність і термінальні гістологічні результати, які спостерігалися за трансплантації із застосуванням комбінації тофацитинібу з ММФ, були порівнянні з тими, що спостерігалися в дослідженні монотерапії (Borie et al, 2005a, рис. 2.6.2-1). Ці дані свідчать про те, що ММФ не є антагоністом тофацитинібу. Оскільки досліджуваних тварин оцінювали максимум протягом 90 днів, на підставі цих досліджень неможливо зробити висновок про те, що додавання ММФ призведе до збільшення виживаності після трансплантації нирки *de novo*. Порівняно з тваринами, які отримували еквівалентну дозу тофацитинібу в режимі монотерапії, у тварин, що отримували комбінацію тофацитинібу з ММФ, спостерігалася дещо більша втрата ваги (менше 1 % проти 6 %) та анемія (повернення до вихідного рівня проти 30%-го падіння рівня гемоглобіну). Крім того, одна з 8 тварин, які отримували комбінацію тофацитинібу з ММФ, мала один збільшений мезентеріальний лімфовузол, який був описаний як лімфома за результатами макроскопічного оцінювання. Навпаки, у жодної з 18 тварин, яким вводили лише тофацитиніб, не було виявлено жодних ознак лімфоми (Borie et al, 2005b). Зразки тканин для патогістологічного оцінювання не забирали.

### 3.3 Інші спостереження на моделях трансплантації нирок

Решта змін в окремих тварин, що спостерігалися під час розтину, уважалися не пов'язаними з уведенням препарату, оскільки вони спостерігалися в контрольній групі й у тварин, які отримували інші схеми імуносупресивних препаратів у цьому дослідженні. У цьому дослідженні в деяких тварин, які отримували тофацитиніб, і у тварин, які отримували інші схеми імуносупресивних препаратів (тобто CsA або ММФ як монотерапію), спостерігалися судинні зміни (артеріїт міжчасточкових артерій, пов'язаний з гострим відторгненням ниркового трансплантату). Невідомо, чи можна вважати ці судинні зміни вторинними щодо уремії термінального

відторгнення (Robinson & Maxie, 1993) або чи зумовлені вони тваринною моделлю. Крім того, подібні зміни спостерігалися в інших дослідженнях із трансплантацією та застосуванням різних імуносупресивних препаратів, що проводилися з використанням тієї самої моделі в Стенфордському університеті та в інших установах (Montgomery et al, 2002). Однак судинні зміни не спостерігалися в 4- і 39-тижневих токсикологічних дослідженнях за загальних добових доз 50 і 10 мг/кг/добу та середнього показника AUC<sub>0-24</sub> 10 700 і 2890 нг·год/мл відповідно.

#### 4. Властивості *in vivo* в моделях запалення шкіри в мишей

##### 4.1. Ефективність тофацитинібу *in vivo* в моделі запалення шкіри під впливом іміквімоду

Місцеве застосування іміквімоду, ліганду TLR7/8 і потужного імунного активатора, як було показано, спричиняє та посилює псоріаз у людини (Fanti et al, 2006). У доклінічних моделях іміквімоду, що наносився місцево на голену шкіру спини та вух мишей, спричиняв запалення шкіри, яке можна було оцінити, здійснюючи моніторинг товщини вух, імуногістохімічні дослідження, а також моніторинг епідермальної експресії прозапальних цитокінів (van der Fits et al, 2009). За допомогою цієї моделі ми оцінювали ефективність тофацитинібу. Тофацитиніб (30 мг/кг 2 р./добу), що застосовувався перорально в дні 0, 1, 2, 3 та 4 перед щоденним застосуванням іміквімоду в дні 0, 1 та 2, зменшував набряк вух на 28–48 % у 4 незалежних експериментах. Гістологічно зменшення товщини вух відповідає значущому зменшенню набряку у тварин, які отримували тофацитиніб, порівняно з тваринами контрольної групи, які отримували розчинник. Порівняно з мишами, які отримували розчинник, у мишей, що отримували тофацитиніб, у вухах, оброблених іміквімодом, спостерігалось значуще зниження рівня pSTAT3, що є прямим показником інгібування JAK.

Щоб зрозуміти вплив тофацитинібу й антитіл до p40 на фактори транскрипції в 5'–3' напрямку, ми проаналізували рівень активованого фосфо-STAT3 (pSTAT3) у шкірі імуногістохімічним методом. Порівняно з мишами, які отримували розчинник, у мишей, що отримували тофацитиніб, у вухах, оброблених іміквімодом, спостерігалось значуще зниження активації pSTAT3, а введення антитіл до p40 практично цілком виключало пов'язане з pSTAT3 забарвлення епідермісу та дерми.

Для подальшого вивчення впливу тофацитинібу й антитіл до p40 на цитокінову відповідь ми провели кількісну ПЛІР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛІР) для виявлення мРНК у вухах мишей кожної групи. Застосування антитіл до p40 призводило до значущого зменшення кількості транскриптів IL-6, IL-1β, IL-22, IL-7, IP10, S100A8, IL-21R та IL-22R; водночас тофацитиніб спричиняв значуще зменшення

кількості транскриптів IL-22, IL-22R, IL-6 і S100A8. Антитіла до p40 повністю пригнічували секрецію білків IL-17A, IL-22 та IL-6 у вусі; водночас тофацитиніб значущою мірою знижав рівень білка IL-6.

#### **4.2. Ефективність тофацитинібу *in vivo* в моделі запалення шкіри під впливом IL-23**

Експерименти з ін'єкціями IL-23 в дерму шкіри мишей дали уявлення про механізм IL-23-індукованого псоріазіформного запалення шкіри (Chan et al, 2006; Zheng et al, 2007; Rizzo et al, 2011). Ефективність тофацитинібу й антитіл до p40 оцінювалася в моделі запалення шкіри під впливом IL-23.

Миші отримували тофацитиніб у дозах 30 мг/кг, 10 мг/кг або 3 мг/кг або антитіла до p40 (у дозі 16 мг/кг) перорально 2 р./добу. У мишей, які отримували тофацитиніб, було продемонстровано дозозалежне зменшення набряку вух. Тофацитиніб у дозі 30 мг/кг майже цілком запобігав запаленню шкіри (68,8 %), а в дозі 10 мг/кг виявляв дію, аналогічну антитілам до p40 (45,6 %); водночас доза 3 мг/кг виявилась неефективною.

Аналогічно до клінічних даних, результати гістологічного аналізу свідчили, що тофацитиніб зменшує запальні інфільтрати в шкірі мишей залежно від дози, причому найбільш ефективною виявилася доза тофацитинібу 30 мг/кг, а ефекти дози 10 мг/кг знову виявилися подібними до ефектів антитіл до p40. Щоб зрозуміти вплив тофацитинібу й антитіл до p40 на фактори транскрипції в 5'-3' напрямку, ми визначали рівень активованих фосфорильованих білків STAT (pSTAT) у шкірі методом кількісного імуногістохімічного аналізу. Рівень pSTAT3 підвищується в шкірі хворих на псоріаз і є одним із маркерів проліферації кератиноцитів / імунних клітин (Sano et al, 2005). Тофацитиніб (30 мг/кг) спричиняв різке зменшення кількості pSTAT3+-клітин. Попри загальне зменшення кількості pSTAT3+-клітин, їхні залишки виявлялися в шкірі мишей, які отримували тофацитиніб у дозі 10 мг/кг або антитіла до p40. У мишей, які отримували тофацитиніб у дозі 3 мг/кг, виявлялася помітна кількість сигнального білка pSTAT3 у шарі дерми, що узгоджувалося з клінічними/гістологічними даними. Загалом тофацитиніб у дозах 30 мг/кг і 10 мг/кг демонстрував ефективність, подібну до антитіл до p40, у зменшенні запалення шкіри, спричиненого IL-23.

#### **4.3. Ефективність тофацитинібу *in vivo* в моделі перенесення Т-лімфоцитів псоріазу мишам**

Перенесення наївних (CD4+CD45RB<sup>high</sup>CD25<sup>-</sup>)-Т-лімфоцитів дає змогу моделювати різні патоморфологічні та гістологічні аспекти псоріазу. У цьому експерименті ми оцінювали ефективність тофацитинібу в профілактичних і терапевтичних дозах. Профілактичне застосування тофацитинібу в дозі 30 мг діючої речовини на 1 кг маси тіла двічі на добу запобігало індукції захворювання. Гістологічні оцінки узгоджувалися з клінічними знахідками; у мишей, які отримували тофацитиніб,

спостерігалось зменшення інфільтратів із запальних клітин, товщини епідермісу та фосфорилування STAT3. Аналіз експресії генів ураженої шкіри показав, що тофацитиніб також значущою мірою пригнічував різні прозапальні медіатори. Експеримент передбачав визначення рівня холестерину та показав, що в мишей, яким вводили тофацитиніб, спостерігалось підвищення рівнів ЛПВЩ та загального холестерину порівняно з мишами, які отримували розчинник. В експерименті було недостатньо мишей, які не отримували лікування, аби підтвердити можливість того, що рівень холестерину знижувався внаслідок хвороби, а в подальшому нормалізувався під впливом досліджуваного препарату. Уведення препарату з лікувальною метою, розпочате після появи симптомів захворювання, знижувало кількісні параметри захворювання у тварин приблизно з 11-го дня від початку дозування порівняно з мишами, які отримували розчинник. Наведені результати свідчать про те, що тофацитиніб може зменшувати ознаки запалення в цій моделі псоріазу на клінічному та гістологічному рівнях, а також на рівні експресії генів. Як терапевтичне, так і профілактичне застосування тофацитинібу знижувало клінічні показники захворювання в цій моделі.

#### **4.4. Тофацитиніб зменшував клінічні та гістологічні ознаки псоріазу в моделі з ксенотрансплантацією тканин псоріазу людини**

Тофацитиніб досліджувався в добре вивченій моделі ксенотрансплантації тканин псоріазу людини (Rosada et al, 2010; Stenderup et al, 2007; Nestle et al, 2009; Gelfand et al, 2007). У цій моделі шкіру пацієнтів із псоріазом трансплантували мишам із тяжким комбінованим імунodefіцитом (ТКІД), а після приживлення шкіри миші отримували 2 р./добу тофацитиніб (30 мг/кг 2 р./добу) чи розчинник упродовж 3 тижнів або не отримували лікування. Крім того, одній групі мишей вводили устекіnumаб (9 мг/кг) один раз на тиждень. Унаслідок ксенотрансплантації тканин псоріазу від 5 пацієнтів було отримано такі групи: 19 мишей, які отримували тофацитиніб (4 трансплантати на біоптат), 20 мишей, що отримували устекіnumаб (4 трансплантати на біоптат) і 19 мишей, які не отримували лікування (2 трансплантати на біоптат) або отримували розчинник тофацитинібу (2 трансплантати на біоптат). Протягом усього дослідження миші, які отримували розчинник, виглядали так само, як миші, що не отримували лікування, тому ці дві категорії тварин було об'єднано як групу негативного контролю. Під час лікування тяжкість псоріазу в шкірі ксенотрансплантатів оцінювали клінічно двічі на тиждень та визначали напівкількісний клінічний показник псоріазу на основі ступеня лущіння, ущільнення й еритеми. Було продемонстровано, що тофацитиніб та устекіnumаб зумовлюють значуще зменшення напівкількісного

клінічного показника псоріазу від дня 7 і далі порівняно з показниками мишей з групи негативного контролю; через три тижні напівкількісний клінічний показник псоріазу в групі тофацитинібу становив  $0,9 \pm 0,7$  порівняно з  $2,1 \pm 0,7$  у групі негативного контролю;  $p < 0,001$ . Для порівняння, напівкількісний клінічний показник псоріазу в групі, яка отримувала устекіnumаб, становив  $1,3 \pm 0,6$  (5 пацієнтів, 20 мишей);  $p < 0,001$ .

Після завершення дослідження біоптати ксенотрансплантатної шкіри були залиті парафіном, після чого з них отримали зрізи та пофарбували їх. В отриманих зразках оцінювали вплив тофацитинібу й устекіnumабу на товщину епідермісу. Тофацитиніб достовірно зменшував товщину епідермісу пересадженої шкіри ( $178 \pm 70$  мкм у групі, яка отримувала тофацитиніб, порівняно з  $348 \pm 103$  мкм у групі негативного контролю,  $p < 0,0001$ ). Для порівняння, товщина епідермісу в групі устекіnumабу становила  $293 \pm 116$  мкм;  $p = 0,127$ .

У забарвлених гематоксиліном та еозином (ГЕ) ділянках також оцінювалися додаткові параметри, характерні для псоріазу, як-от паракератоз (затримка ядер у роговому шарі внаслідок посилення обороту та порушення диференціювання кератиноцитів у разі псоріазу), ангиогенез (васкуляризація в шарі дерми), наявність гранулоцитів (гранулоцитарна інфільтрація в роговому шарі, типова картина псоріазу, тобто загальний гістопатологічний фенотип псоріатичної шкіри) і наявність лімфоцитів (лімфоцитарна інфільтрація в шарах епідермісу й дерми). Тофацитиніб значущою мірою покращував усі додаткові оцінювані параметри гістологічних зразків: показник паракератозу становив  $0,4 \pm 0,5$  у групі тофацитинібу порівняно з  $1,5 \pm 0,9$  у групі негативного контролю ( $p < 0,0001$ ); показник ангиогенезу становив  $2,3 \pm 0,9$  у групі тофацитинібу порівняно з  $3,2 \pm 0,8$  у групі негативного контролю ( $p < 0,005$ ); показник гранулоцитів становив  $0,2 \pm 0,4$  у групі тофацитинібу порівняно з  $1,2 \pm 0,8$  у групі негативного контролю ( $p < 0,0001$ ); показник типової картини псоріазу становив  $1,7 \pm 0,8$  у групі тофацитинібу порівняно з  $3,0 \pm 0,6$  у групі негативного контролю ( $p < 0,0001$ ); показник лімфоцитів становив  $2,0 \pm 0,8$  у групі тофацитинібу порівняно з  $3,0 \pm 0,8$  у групі негативного контролю ( $p < 0,005$ ). Для порівняння, устекіnumаб значущою мірою покращував показник типової картини псоріазу ( $2,6 \pm 0,7$ ) порівняно з групою негативного контролю ( $p < 0,05$ ).

Щоб зрозуміти вплив тофацитинібу та устекіnumабу на фактори транскрипції в 5'-3' напрямку, ми визначали рівень активованого pSTAT3 в шкірі методом кількісного імуногістохімічного аналізу. Рівень pSTAT3 підвищується в шкірі пацієнтів із псоріазом і є одним із маркерів проліферації кератиноцитів / імунних клітин (Sano et al, 2005). Експресія pSTAT3 була значущою мірою знижена в

	<p>дермі й епідермісі трансплантованих тканин мишей, які отримували тофацитиніб, порівняно з контрольною групою, яка отримувала розчинник. Водночас зменшення інтенсивності зумовленого pSTAT3 забарвлення не спостерігалось в мишей, які отримували устекіnumаб, що свідчить про те, що тофацитиніб інгібує додаткові JAK-залежні шляхи, крім тих, на які спрямований устекіnumаб.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p><b>Вплив тофацитинібу на циркулюючі ретикулоцити</b> Щоб зрозуміти вплив тофацитинібу на циркулюючі ретикулоцити під час застосування еритропоєтину (ЕПО), було проведено експеримент, у якому яванські макаки отримували тофацитиніб у дозі 5 мг/кг або розчинник перорально 2 р./добу протягом 2 днів до одноразової п/ш ін'єкції ЕПО (100 ОД/кг) і потім іще впродовж 14 днів. Спостереження за гематологічними показниками (зменшення кількості ретикулоцитів, зменшення кількості еритроцитів і зниження рівня гемоглобіну) тривало до дня 35 від початку введення препаратів. До початку лікування ЕПО після 2 днів введення тофацитинібу кількість ретикулоцитів зменшилася на 33 %; водночас у тварин, які отримували розчинник, цей показник залишався доволі постійним (110 %). Збільшення кількості ретикулоцитів під впливом ЕПО послаблювалося введенням тофацитинібу через 3 дні після застосування ЕПО (125 ± 13 % у групі тофацитинібу проти 236 ± 41 % у групі розчинника) і через 5 днів після застосування ЕПО (192 ± 24 % у групі тофацитинібу проти 254 ± 33 % у групі розчинника). Різде збільшення кількості ретикулоцитів у тварин, які отримували тофацитиніб (510 % відносно значень у день 0), спостерігалось протягом тижня після припинення лікування; наприкінці дослідження кількість ретикулоцитів поверталася до вихідних значень. Хоча застосування ЕПО як монотерапії не впливало на показники гемоглобіну й еритроцитів у тварин, які отримували розчинник, ці параметри знижувалися під час введення тофацитинібу. Ці ефекти зберігалися протягом двох тижнів після припинення введення тофацитинібу. Гематологічні зміни під час застосування тофацитинібу можуть бути пов'язані з пригніченням сигнальних шляхів за участю JAK2 на цьому рівні експозиції (<math>C_{max} = 382 \pm 314</math> нг/мл; <math>AUC_{24} = 2980 \pm 558</math> нг·год/мл). В експериментах <i>in vitro</i> вивчався профіль взаємодії тофацитинібу в концентрації 10 мкМ (3124 нг/мл) з широкою панеллю рецепторів, іонних каналів, ферментів і транспортерів у розширеному ряді лігандів CEREP. У дослідженнях, у яких спостерігалось значуще інгібування (&gt; 50 %), визначали значення <math>K_i</math> або <math>IC_{50}</math>. Тофацитиніб інгібував (&gt; 50 %) зв'язування з рецепторами МТЗ (ML2), а також VEGFR1, CaMK2<math>\alpha</math> і LynA-кіназою. Значення <math>K_i</math> для рецептора МТЗ (ML2) становило 5,2 мкМ (1656 нг/мл), що в 47 разів перевищує прогнозоване значення <math>C_{max}</math> незв'язаного препарату в організмі людини, яке становить 35 нг/мл. Для ферментів VEGFR1, CaMK2<math>\alpha</math> і</p>

	<p>ЛунА-кінази значення <math>IC_{50}</math> становили 3,7, 12 і 2,3 мкМ (1156; 3749 і 719 нг/мл) відповідно. З урахуванням значення <math>C_{max}</math> незв'язаного препарату в організмі людини, яке становить 35 нг/мл, межі експозиції для цих ферментів кратні 33, 107 та 21 відповідно.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Тофацитиніб оцінювали в серії фармакологічних досліджень безпечності. Для досліджень <i>in vivo</i> зазвичай вибирали пероральний спосіб уведення, оскільки він застосовується в клінічній практиці.</p> <p>Щоб оцінити потенційний вплив тофацитинібу на серцево-судинну систему, були проведені дослідження його впливу на ген специфічних калієвих каналів людини (hERG), який стабільно експресується в клітинах лінії нирок ембріона людини 293 (HEK293). У концентраціях 10, 30 та 100 мкМ (3120, 9360, 31 200 нг/мл) тофацитиніб пригнічував амплітуду струму в каналах hERG на 0,8, 3,6 і 17,8 % відповідно. Розрахункове значення <math>IC_{50}</math> становило &gt; 100 мкМ (31 240 нг/мл), що перевищує прогнозоване значення <math>C_{max}</math> незв'язаного препарату в організмі людини (35 нг/мл) у 893 рази.</p> <p>Щоб оцінити вплив на потенціали дії в серці, індуковані в ізольованих волокнах Пуркіньє в собак, було проведено дослідження <i>in vitro</i> із застосуванням тофацитинібу в концентраціях 0,1; 1 і 10 мкМ (31,2, 312 і 3120 нг/мл). Тофацитиніб не мав значущого впливу на тривалість потенціалу дії (APD) за рівнів реполяризації 50 і 90 % (<math>APD_{50}</math> і <math>APD_{90}</math>), мембранний потенціал спокою (RMP), амплітуду потенціалу дії (APA) і максимальну швидкість деполяризації (<math>V_{max}</math>). В ізольованій аорті пацюків тофацитиніб у концентраціях 1–100 мкМ (312–31 240 нг/мл) спричиняв залежне від концентрації послаблення скорочень, індукованих дією KCl і норадреналіну. У концентраціях 0,1–100 мкМ тофацитиніб не мав значущого впливу на базальну частоту спонтанних скорочень правого передсердя в морських свинок.</p> <p>У дослідженні впливу на серцево-легеневу систему на самцях пацюків доза 100 мг/кг спричиняла падіння середнього артеріального тиску на 37 мм рт. ст. та збільшення частоти серцевих скорочень приблизно на 100 уд./хв. Цей серцево-судинний ефект може бути спричинений зміною симпатичного тону. Щоб детальніше охарактеризувати серцево-судинні ефекти тофацитинібу, було проведено дослідження з його введенням самицям пацюків лінії Спрег Доулі в дозах 10, 30 і 75 мг/кг/добу протягом 5 днів поспіль; застосування препарату призводило до зниження середнього, систолічного та діастолічного артеріального тиску на 5–17 мм рт. ст., а також до зниження внутрішньої температури тіла приблизно на 0,2–0,4 °С. Тофацитиніб збільшував частоту серцевих скорочень на 30–67 уд./хв в усіх дозах принаймні в один із днів дозування. Коли препарат застосовувався в дозі 10 мг/кг/добу, значення <math>C_{max}</math> для незв'язаного препарату</p>

становило 2176 нг/мл, тобто в 62 рази більше, ніж значення  $C_{max}$  незв'язаного препарату в організмі людини (35 нг/мл) у разі його застосування в дозі 5 мг 2 р./добу. У перехресному дослідженні *in vivo* з метою вивчення впливу на серцево-судинну систему в самців яванських макаків тофацитиніб застосовували в дозах 100 та 300 мг/кг. Статистично значуще збільшення частоти серцевих скорочень спостерігалось через 2–3 години після введення препарату в дозі 300 мг/кг. Це короткочасне помірне збільшення частоти серцевих скорочень було максимальним через 3 години та становило приблизно 43 % порівняно зі значеннями в групі контролю. Значущого впливу на артеріальний тиск або параметри електрокардіограми виявлено не було. Доза 300 мг/кг забезпечувала рівень експозиції, за якого значення  $C_{max}$  незв'язаного препарату становило 2152 нг/мл, тобто приблизно в 61 раз перевищувало значення  $C_{max}$  незв'язаного препарату в організмі людини (35 нг/мл).

Вплив тофацитинібу на шлунково-кишковий транзит оцінювали вимірюванням швидкості випорожнення шлунка та геометричного центру розподілу перорально введеного радіоактивного маркера. Препарат вводили самцям пацюків перорально в дозі 3,10 або 100 мг/кг. Пероральне введення тофацитинібу в дозах 30 і 100 мг/кг пригнічувало спорожнення шлунка та зменшувало середній геометричний центр розподілу радіоактивного маркера в пацюків (тобто знижувало перистальтику кишечника). У 14-денному дослідженні переносимості на пацюках, у якому препарат застосовувався в дозі 30 мг/кг, значення  $C_{max}$  та  $AUC_{24}$  незв'язаного препарату становили 3511 нг/мл і 12 070 нг·год/мл відповідно, тобто приблизно в 39 раз перевищували поріг безпечності; це відповідає значенню  $AUC_{24}$  незв'язаного препарату в організмі людини, що дорівнює 309 нг·год/мл у разі застосування препарату в дозі 5 мг 2 р./добу.

Для оцінювання потенційного впливу на ниркову систему самцям пацюків перорально вводили препарат у дозі 3, 10 або 100 мг/кг. У дозі 3 або 10 мг/кг тофацитиніб не впливав на об'єм сечі або екскрецію електролітів. У тварин, які отримували дозу 100 мг/кг (у 103 рази вище рівня, що відповідає значенню  $C_{max}$  для незв'язаного препарату в разі його застосування людиною в дозі 5 мг 2 р./добу), підвищувалася екскреція калію на 104 % ( $p < 0,05$ ) і простежувалася тенденція до зниження екскреції хлоридів (-77 %) та об'єму сечі (-32 %).

З метою оцінювання потенційного впливу на нервову систему тофацитиніб вводили самцям мишей у дозах від 3,2 до 1000 мг/кг. Мишей обстежували з використанням набору стандартних обсерваційних тестів або аналізу рухової активності; результати обстеження порівнювали між мишами, що отримували тофацитиніб, і мишами, які отримували розчинник. У дозах до 32 мг/кг препарат не впливав на поведінку. Коли препарат застосовувався в дозі  $\geq 100$  мг/кг

	( $C_{max} \geq 3216$ нг/мл), тобто у 92 рази вище рівня, що відповідає значенню $C_{max}$ для незв'язаного препарату в разі його застосування людиною в дозі 5 мг 2 р./добу, спостерігалася поява деяких дозозалежних поведінкових змін унаслідок впливу на центральну нервову систему (ЦНС).
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження на тваринах для прогнозування взаємодії лікарських препаратів в організмі людини не проводились, оскільки не зрозуміло, чи можуть бути однорідними дані, отримані у тварин і людини. Прогнозування потенційної взаємодії між лікарськими препаратами в людини базувалося на даних досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> .
<b>3. Фармакокінетика</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	<p>Для визначення концентрації тофацитинібу в плазмі крові пацюків, собак і мавп із метою отримання показників фармакокінетики використовували сертифіковані методики вискоєфективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PX-МС/МС). Ці методики дослідження характеризувалися низьким значенням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ), яке становило 0,5 або 1 нг/мл, і детально описані у звітах про окремі дослідження. Крім того, вивчена методика PX-МС/МС (LLOQ = 1 нг/мл) для визначення концентрації тофацитинібу в плазмі крові мавп вивчалася перехресно з плазмою крові пацюків і використовувалася для визначення концентрації тофацитинібу.</p> <p>У токсикологічних дослідженнях, що проводилися відповідно до стандартів належної лабораторної практики (НЛП), для визначення концентрації тофацитинібу в сироватці або плазмі крові мишей, пацюків, кроликів і мавп використовували валідовані методики PX-МС/МС. Якщо коротко описувати метод, тофацитиніб з використанням відповідного внутрішнього стандарту виділяли із сироватки або плазми крові за допомогою твердофазної або рідинно-рідинної екстракції та кількісно визначали методом PX-МС/МС у режимі позитивних іонів з моніторингом множинних реакцій. Було продемонстровано, що ці методи є специфічними для кількісного визначення тофацитинібу в діапазоні концентрацій від 5 до 1000 нг/мл у сироватці крові або від 0,200 до 200 нг/мл у плазмі крові мавп.</p> <p>Для підтвердження відсутності стереоконверсії (відсутності <i>транс</i>-стереоізомерів (3<i>R</i>,4<i>S</i>; 3<i>S</i>,4<i>R</i>)) і <i>цис</i>-стереоізомеру (3<i>S</i>,4<i>S</i>) тофацитинібу ((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-метил-3-(метил-7<i>H</i>-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іламіно)-<math>\beta</math>-оксо-1-піперидинпропаннітрилу) у вибраних зразках використовували валідовані методи ахіральної та хіральної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PX-МС/МС). Нижня межа кількісного визначення (0,500 нг/мл) в обох методах забезпечувала виявлення принаймні 1%-го рівня стереоконверсії до <i>транс</i>- або <i>цис</i>-стереоізомерів у разі досягнення очікуваних клінічних концентрацій тофацитинібу.</p>

	<p>Стабільність тофацитинібу оцінювали в сироватці крові мишей, пацюків, кроликів і мавп в умовах довготривалого зберігання. Тофацитиніб був стабільним у сироватці крові протягом 24 годин (миші), приблизно 27 годин (пацюки, кролики) і приблизно 22 години (мавпи) в умовах кімнатної температури, а також 91 день (миші), 133 дні (пацюки), 46 днів (кролики) і 388 днів (мавпи) за температури <math>-20^{\circ}\text{C}</math>, а також витримував 3 цикли заморожування та відтавання в усіх зразках.</p> <p>[<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитиніб використовували в дослідженнях метаболізму та балансу мас на мишах, пацюках, кроликах, мавпах і в людини, а також у дослідженні розподілу в тканинах пацюків. Усі дослідження з використанням радіоактивних міток проводились із [<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитинібом з радіохімічною чистотою <math>\geq 99\%</math>.</p> <p>Радіометричні методи застосовувалися для вимірювання радіоактивності [<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитинібу в біологічних зразках, отриманих у дослідженнях розподілу та балансу мас. Радіоактивність плазми крові, сечі й жовчі вимірювали методом рідинно-сцинтиляційного лічення (РСЛ). Перед дослідженням методом РСЛ зразки цільної крові та гомогенізованих фекалій спалювали. Рівень радіоактивності визначали з використанням зовнішньої стандартизації з корекцією на гасіння та виражали як кількість радіоеквівалентів на грам тканини (мкг-екв/г).</p> <p>Для авторадіолопомінографії всього тіла (WBAL) у пацюків загальну радіоактивність у тканинах кількісно визначали за допомогою відеоденситометрії цифрових зображень авторадіограм. У дослідженні взаємодії з білком — транспортером глікопротеїну Р (P-gp) <i>in vitro</i> рівень [<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитинібу визначали методом РСЛ.</p>
2) всмоктування	<p><b>1. Фармакокінетичні показники за одноразового введення</b></p> <p>Фармакокінетика одноразової дози тофацитинібу після внутрішньовенного або перорального введення вивчалася в пацюків лінії Спрег Доулі (S-D), кроликів породи новозеландська біла (NZW), собак породи бігль і яванських макаків.</p> <p><b>1.1. Пацюки</b></p> <p>У раніше проведеному дослідженні на самцях пацюків лінії S-D фармакокінетика одноразової внутрішньовенної дози тофацитинібу 3 або 10 мг/кг характеризувалася високим кліренсом CL (62 мл/хв/кг), помірно великим об'ємом розподілу в рівноважному стані <math>V_d</math> (2,6 л/кг) і середнім періодом напіввиведення <math>t_{1/2}</math> 0,6 години. Після перорального введення тофацитинібу (у формі кристалічної цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі) у дозі 10 мг/кг середнє значення <math>T_{max}</math> становило 0,5 години, а середня пероральна біодоступність — 17 % у самців і 12 % у самиць.</p> <p>У подальшому фундаментальному дослідженні було встановлено, що фармакокінетика тофацитинібу в пацюків лінії S-D залежить від статі. Після внутрішньовенного</p>

введення дози 5 мг/кг середнє значення  $CL$  становило 29 мл/хв/кг у самців і 42 мл/хв/кг у самиць, а середнє значення  $V_d$  — 1,6 л/кг у самців і 1,4 л/кг у самиць, у результаті чого середнє значення  $t_{1/2}$  становило 2,8 години в самців і 1,8 години в самиць. Після перорального введення тофацитинібу у воді в дозі 10 мг/кг спостерігалось швидке всмоктування препарату: середнє значення  $T_{max}$  у самців і самиць пацюків становило 0,31 та 0,25 години відповідно. У самців і самиць пацюків середнє значення  $C_{max}$  тофацитинібу становило 2400 та 3670 нг/мл, середнє значення  $AUC$  від 0 до нескінченності ( $AUC_{inf}$ ) — 2770 і 7030 нг·год/мл, а показник пероральної біодоступності — 43 та 129 % відповідно.

Фармакокінетика загального вмісту радіоактивної мітки й незміненого тофацитинібу після перорального введення [ $^{14}C$ ]-тофацитинібу (10 мг/кг) пацюкам лінії S-D оцінювалася в додатковому дослідженні, яке було продовженням дослідження балансу мас. Середнє значення  $C_{max}$  загального вмісту радіоактивної мітки в самців пацюків становило 2410 нг-екв/мл за  $T_{max}$  0,5 години; водночас середнє значення  $C_{max}$  у самиць пацюків становило 3590 нг-екв/мл за  $T_{max}$  0,5 години. Середні значення  $AUC_{inf}$  загального вмісту радіоактивної мітки в самців і самиць становили 4590 та 7900 нг-екв·год/мл відповідно. За даними дослідження за специфічною для препарату методикою РХ-МС/МС, середнє значення  $C_{max}$  тофацитинібу становило 796 нг/мл у самців і 2390 нг/мл у самиць пацюків за  $T_{max}$  0,5 години. Середнє значення  $AUC_{inf}$  у самців становило 1210 нг/год/мл, а в самиць — 4690 нг·год/мл. Виходячи зі значень  $AUC$ , на частку вихідного препарату припадало 26 і 59 % циркулюючої радіоактивної мітки в самців і самиць відповідно.

### 1.2. Кролики

Фармакокінетика одноразової дози тофацитинібу після перорального введення [ $^{14}C$ ]-тофацитинібу (30 мг/кг) самицям кроликів породи NZW оцінювалася в межах дослідження балансу мас. Середнє значення  $C_{max}$  тофацитинібу (16 800 нг/мл) досягалось через 0,9 години після введення, що свідчить про швидке всмоктування. Середнє значення  $t_{1/2}$  для вихідної речовини тофацитинібу становило 2,4 години.

### 1.3. Собаки

У дослідженні на самцях і самицях собак породи бігль фармакокінетика одноразової внутрішньовенної дози тофацитинібу 3 мг/кг характеризувалася помірно високим кліренсом  $CL$  (19 мл/хв/кг), помірно великим об'ємом розподілу в рівноважному стані  $V_d$  (1,8 л/кг) і середнім періодом напіввиведення  $t_{1/2}$  1,2 години. Після перорального введення тофацитинібу (у формі кристалічної цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі) у дозі 5 мг/кг середнє значення  $T_{max}$  становило 0,5 години, а пероральна біодоступність — 43 %.

### 1.4. Мавпи

У дослідженні на яванських макаках фармакокінетика

одноразової внутрішньовенної дози тофацитинібу 3 мг/кг характеризувалася помірно високим кліренсом  $CL$  (18 мл/хв/кг), помірно великим об'ємом розподілу в рівноважному стані  $V_s$  (1,7 л/кг) і середнім періодом напіввиведення  $t_{1/2}$  2,1 години. Після перорального введення тофацитинібу (у формі кристалічної цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі) самцям і самицям мавп у дозі 5 мг/кг середнє значення  $T_{max}$  становило 1,1 години, а пероральна біодоступність — 48 %.

Фармакокінетика тофацитинібу та загального вмісту радіоактивної мітки після перорального введення [ $^{14}C$ ]-тофацитинібу (5 мг/кг) яванським макакам оцінювалася в межах дослідження балансу мас. Середнє значення  $C_{max}$  (513 нг/мл у самців і 783 нг/мл у самиць) досягалося через 1–2 години після введення препарату, що свідчить про швидке всмоктування радіоактивної мітки [ $^{14}C$ ]-тофацитинібу. Розрахункове середнє значення  $t_{1/2}$  для вихідної речовини тофацитинібу становило 1,4 та 1,2 години в самців і самиць мавп відповідно.

## 2. Фармакокінетика багаторазових доз

Спеціальні дослідження з метою визначення показників експозиції тофацитинібу після його багаторазового застосування не проводилися. Однак дослідження токсичності багаторазових доз дали певне уявлення про динаміку експозиції з часом. Токсикокінетичні дослідження в межах досліджень токсичності багаторазових доз за стандартами НЛП проводилися на пацюках і мавпах, дослідження канцерогенності — на мишах і пацюках, а дослідження ембріофетального розвитку — на пацюках і кроликах.

### 2.1. Миші

У 6-місячному дослідженні канцерогенності тофацитиніб вводили мишам CB6F1/Jic-TgrasH2@Tas (по 15 тварин кожної статі на групу) у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі перорально через зонд у дозах 25, 75 або 200 мг/кг/добу. Несерійні зразки крові відбирали у тварин сателітної групи дослідження токсикокінетики (ТК) ( $n = 3$  тварини кожної статі на групу на точку часу) через 0,5, 1, 3, 8 та 24 години після введення препарату на тижні 20. Чітких, явних відмінностей за показниками експозиції, які були би пов'язані зі статтю, виявлено не було. Рівень експозиції (значення  $AUC_{24}$ ) був подібним у самців і самиць у групі низької дози, але вищим у самиць у групі середньої дози та вищим у самців у групі високої дози препарату. Оскільки не було виявлено чіткої тенденції щодо різниці за показниками експозиції, дані про самців і самиць були об'єднані для звітування. На 20-му тижні середні значення  $T_{max}$  за доз 25, 75 і 200 мг/кг/добу становили 0,5, 0,5 і 1 годину відповідно. Показники системної експозиції (оцінювані за  $C_{max}$  і  $AUC_{24}$ ) на тижні 20 підвищувалися зі збільшенням дози. У мишей середнє значення  $C_{max}$  збільшилося в 3,3 раза на тижні 20, а середній показник

$AUC_{24}$  збільшився в 9,0 раза під час збільшення дози у 8 разів — з 25 до 200 мг/кг/добу.

## 2.2. Пацюки

У 6-тижневому дослідженні токсичності на пацюках тофацитиніб вводили у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозі 1, 10 або 100 мг/кг/добу. Показники системної експозиції ( $C_{max}$  і  $AUC$  від 0 до останньої визначуваної концентрації ( $AUC_{last}$ )) збільшувалися зі збільшенням дози в дні 1 і 44. Системна експозиція в групах дозування була подібною в дні 1 і 44 дослідження. Середні значення  $C_{max}$  і  $AUC_{last}$  у самиць були у 2–3 рази вищими, ніж у самців, у дні 1 та 44 за доз 1 і 10 мг/кг. Не було виявлено очевидних відмінностей, пов'язаних зі статтю, за експозиції препарату в дозі 100 мг/кг у дні 1 і 44.

У 6-місячному дослідженні токсичності на пацюках тофацитиніб вводили у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 1, 10 або 100 мг/кг/добу. Середні значення  $C_{max}$  та  $AUC_8$  збільшувалися зі збільшенням дози як у самців, так і в самиць пацюків. Середні показники  $C_{max}$  та  $AUC_8$  у самиць у групах дозування 1 і 10 мг/кг були відповідно в 1,9–3,2 та 2,1–3,5 рази вищими, ніж у самців у всі дні відбору проб. Відмінності, пов'язані зі статтю, у показниках експозиції між самцями та самицями пацюків були менш очевидними для групи дозування 100 мг/кг. Середні значення  $C_{max}$  і  $AUC_8$  були порівнянними в день 1 і протягом тижнів 4, 13 і 26 у групах дозування 1; 10 і 100 мг/кг, за винятком тижня 13 у групі дозування 100 мг/кг, де середні значення  $C_{max}$  та  $AUC_8$  були приблизно в 0,5 раза вищими, ніж у день 1 і тижні 4 і 26.

У 2-річному дослідженні канцерогенності пацюкам вводили тофацитиніб перорально у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 10, 30 або 75<sup>a</sup> мг/кг/добу. Для групи самиць, яким вводили високу дозу, цю дозу змінювали зі 100 до 75 мг/кг/добу в день 133. Неперіодичні зразки крові збирали (по 3 зразки для кожної статі в одній групі та в один момент часу) через 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 години після введення препарату протягом тижня 26. Додаткові зразки були відібрані в день 129 (у самиць) із групи дозування 100 мг/кг/добу та день 130 (самці) із групи дозування 75 мг/кг/добу до введення препарату й через 1 та 8 годин після його введення. Відповідно до інших досліджень токсичності на пацюках, експозиція тофацитинібу ( $C_{max}$  та  $AUC_{24}$ ) була вищою в самиць, ніж у самців за однакових доз. Середні значення  $AUC_{24}$  у самиць були у 2,0 і 2,4 раза вищими, ніж у самців за доз 10 і 30 мг/кг/добу відповідно протягом тижня 26. Середні значення  $C_{max}$  у самиць були в 1,8 і 1,7 рази вищими, ніж у самців за доз 10 і 30 мг/кг/добу відповідно протягом тижня 26. Експозиція була вищою в самиць (100/75 мг/кг/добу), ніж у самців (75 мг/кг/добу) у групі, яка отримує вищу дозу, протягом тижня 26. Середнє значення  $T_{max}$  у самців і самиць протягом тижня 26 спостерігалось через 0,5, 0,5 і 2 години для груп, які

отримували низьку, середню й високу дозу відповідно. Значення  $C_{\max}$  та  $AUC_{24}$  протягом тижня 26 збільшувалися разом зі збільшенням дози. Середнє значення  $C_{\max}$  у самиць пацюків збільшилося в 4,9 раза, а середнє значення  $AUC_{24}$  збільшилося в 11,4 раза за підвищення дози в 7,5 раза (від 10 до 75 мг/кг/добу); водночас у самиць середнє значення  $C_{\max}$  збільшилося в 3,3 раза, а середнє значення  $AUC_{24}$  — у 8,7 раза за збільшення дози в 7,5 раза.

У дослідженні ембріофетального розвитку тофацитиніб вводили перорально вагітним самицям пацюків (по 5 тварин у групі дозування) у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозі 1, 10 або 30 мг/кг/добу один раз на день щоденно з 6-го по 17-й день вагітності. Значення експозиції ( $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$ ) тофацитинібу збільшувалися разом з підвищенням дози. Збільшення дози в 30 разів з 1 до 30 мг/кг/добу призвело до збільшення середнього значення  $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$  у 26,5 та 46,5 раза відповідно.

У другому дослідженні ембріофетального розвитку тофацитиніб вводили перорально вагітним самицям пацюків (по 5 тварин у групі дозування) у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 30; 100 або 300 мг/кг/добу один раз на день щоденно з 6-го по 17-й день вагітності. Значення експозиції ( $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$ ) збільшувалися разом з підвищенням дози. Підвищення дози в 10 разів із 30 до 300 мг/кг на добу призвело до збільшення значення середнього  $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$  у 2,26 і 3,67 раза відповідно.

У дослідженні фертильності тофацитиніб вводили перорально нестатевозрілим пацюкам у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 1, 10 або 100 мг/кг/добу протягом 35 днів (з 21-го по 55-й день після народження (ДПН)) самицям пацюків і протягом 50 днів (з 21-го по 70-й ДПН) самцям пацюків. Значення системної експозиції ( $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$ ) у дні 1, 35 і 50 збільшувалися разом з підвищенням дози. Збільшення дози в 100 разів (з 1 до 100 мг/кг/добу) призвело до збільшення середнього значення  $C_{\max}$  у 98, 41 та 78 разів, а середнього значення  $AUC_{24}$  — у 227, 187 і 456 разів у дні 1, 35 і 50 відповідно.

У дослідженні фототоксичності тофацитиніб вводили перорально самицям пацюків лінії Лонг — Еванс у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 10, 30 або 100 мг/кг/добу один раз на день щоденно протягом 7 днів. Значення системної експозиції ( $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$ ) збільшувалися разом з підвищенням дози. У день 7 підвищення дози в 3 рази (з 10 до 30 мг/кг/добу) призвело до збільшення середніх значень  $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$  в 1,6 і 3,1 раза відповідно. Додаткове підвищення дози в 3,3 раза (з 30 до 100 мг/кг/добу) призвело до збільшення середніх значень  $C_{\max}$  і  $AUC_{24}$  в 1,8 і 2,3 раза відповідно.

### 2.3. Кролики

У дослідженні ембріофетального розвитку тофацитиніб вводили перорально вагітним самицям кроликів породи NZW (по 5 тварин у групі дозування) у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозі 10, 30 або 100 мг/кг/добу один раз на

	<p>день щоденно із 7-го по 19-й день вагітності. Значення експозиції (<math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{24}</math>) тофацитинібу збільшувалися разом з підвищенням дози. Підвищення дози в 10 разів (з 10 до 100 мг/кг/добу) призвело до збільшення середніх значень <math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{24}</math> у 13,5 та 21,8 раза відповідно.</p> <p><b>2.4. Мавпи</b></p> <p>У 4-тижневому дослідженні токсичності на мавпах після введення тофацитинібу тричі на добу (3 р./добу) у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 10; 50 і 100 мг/кг/добу значення системної експозиції збільшувалися з 10 до 100 мг/кг/добу в день 1. Значення системної експозиції в групах дозування були подібними в дні 1 і 29 у разі застосування доз 10 і 50 мг/кг/добу. Не було виявлено очевидних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у значеннях експозиції (<math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{24}</math>) між досліджуваними групами або між днями введення препарату.</p> <p>У 9-місячному дослідженні токсичності на мавпах після введення тофацитинібу 2 р./добу у формі цитратної солі в 0,5%-й метилцелюлозі в дозах 0,5, 2 і 10 мг/кг/добу значення системної експозиції збільшувалися разом з підвищенням дози. Значення системної експозиції тофацитинібу були подібними між днями 1, 107 і 254 у всіх групах дозування. Не було виявлено очевидних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у значеннях експозиції препарату між досліджуваними групами або між днями введення препарату.</p> <p>У 39-тижневому дослідженні токсичності на нестатевозрілих мавпах після введення тофацитинібу 2 р./добу в 0,5%-й метилцелюлозі в дозі 0,5, 2 або 10 мг/кг/добу (0,25, 1 або 5 мг/кг/доза) значення системної експозиції збільшувалися разом з підвищенням дози й були приблизно пропорційними дозі. Значення системної експозиції тофацитинібу були подібними між тижнями 1 і 36 в усіх групах дозування. Не було виявлено очевидних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у значеннях експозиції між досліджуваними групами або між днями введення препарату.</p>
3) розподіл	<p><b>Розподіл у тканинах пацюків</b></p> <p>Розподіл у тканинах [<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитинібу після одноразового перорального введення препарату через шлунковий зонд у дозі 10 мг/кг (454 мкКі/кг) оцінювали в самців пігментованих пацюків лінії Лонг — Еванс методом WBAL. Розподіл радіоактивності по всьому організму оцінювали через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 72, 168 і 504 години після введення дози окремим тваринам.</p> <p>Радіоактивність, пов'язана з [<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитинібом, розподіляється щонайменше в 57 тканинах, досліджених у пацюків. Максимальні концентрації радіоактивних еквівалентів [<math>^{14}\text{C}</math>]-тофацитинібу спостерігалися через 0,5 години для 43 видів тканин, через 1 годину для 10 видів тканин і всього організму та через 12 годин — для тканин ока, що містять меланін. Концентрації радіоактивних еквівалентів препарату зберігалися в крові не менш ніж 12 годин. Споріднені з препаратом речовини</p>

характеризувалися обмеженим розподілом через гематоенцефалічний бар'єр, при цьому співвідношення церебрального та системного кровотоку становило 0,05, що оцінювалося або за  $C_{max}$ , або за AUC; ці результати узгоджуються з тим, що тофацитиніб є субстратом для P-гр. Через 24 години концентрації радіоактивних еквівалентів [ $^{14}C$ ]-тофацитинібу знизилися нижче LLOQ, що дорівнювала 0,034 мкг-екв/г у 47 з 57 тканин. Споріднені з препаратом речовини виявляли лише в міжхребцевих дисках, печінці, стінках кровоносних судин, нирках і тканинах очей, що містять меланін, через 72 години. Через 168 і 504 години тільки стінки кровоносних судин і тканини ока, що містять меланін, ще мали вимірювані концентрації споріднених із препаратом речовин. У кришталику ока не було виявлено споріднених із препаратом речовин у жодний з періодів відбору зразків. Оборотно зв'язування з меланіном зазвичай спостерігається для ліпофільних амінів або лужних сполук і, як було показано, зазвичай не має токсикологічного значення (Leblanc et al, 1998).

**Зв'язування з білками плазми та розподіл у плазмі крові**  
Частку тофацитинібу, що не зв'язується з білками плазми крові, у мишей, пацюків, собак, мавп і людини визначали методом ультрафільтрації за концентрацій 156, 1250 і 2500 нг/мл. Установлено, що тофацитиніб зв'язується з білками від низького до помірного рівня в усіх досліджуваних видів тварин. Сукупне зв'язування з білками плазми крові мишей (фракція незв'язаного препарату 0,67), собак (фракція незв'язаного препарату 0,80), мавп (фракція незв'язаного препарату 0,65) і людини (фракція незв'язаного препарату 0,61) не залежало від концентрації препарату. Проте зв'язування з білками плазми пацюків знижувалося зі збільшенням концентрації препарату (фракція незв'язаного препарату 0,69 за 156 нг/мл, фракція незв'язаного препарату 0,91 за 1250 нг/мл, 0,94 за 2500 нг/мл). Зважаючи на відмінності у зв'язуванні з білками плазми крові в різних видів тварин, безпечні діапазони концентрацій, розраховувані на основі експозиції, визначаються з використанням концентрації незв'язаного препарату. Для розрахунку значень  $C_{max}$  і AUC незв'язаного препарату в дослідженнях токсичності на пацюках використовували комбіноване значення фракції незв'язаного препарату 0,85, яке вважалося консервативним показником, оскільки за вищих концентрацій, що використовувалися під час оцінювання безпечності, межі значень були би заниженими. Додаткові дослідження зв'язування проводилися з використанням сироваткового альбуміну людини та  $\alpha 1$ -кислого глікопротеїну людини у фізіологічно значущих концентраціях. Тофацитиніб не зв'язувався з  $\alpha 1$ -кислим глікопротеїном (фракція незв'язаного препарату 1,16), але помірно зв'язувався з альбуміном сироватки крові людини незалежно від початкової концентрації (фракція незв'язаного препарату 0,51).

	<p>Співвідношення концентрації тофацитинібу в крові та плазмі, визначене <i>in vitro</i> за концентрації 1 мкМ (312 нг/мл), становило 1,2 у пацюків, мавп і людини, що вказує на доволі рівномірний розподіл препарату між еритроцитами та плазмою крові.</p>
4) метаболізм	<p><b>1. Метаболізм <i>in vivo</i></b></p> <p>Аналіз результатів оцінювання метаболізму тофацитинібу <i>in vivo</i> після перорального застосування [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу проводили за допомогою профілювання відібраних зразків плазми, сечі та фекалій мишей, пацюків, кроликів, мавп і людини. Інформація про структуру метаболітів була отримана з даних мас-спектрометрії за допомогою ЖХ-МС/МС і для окремих зразків за допомогою ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) ізольованих метаболітів.</p> <p>Після перорального застосування [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу &gt; 87 % уведеної радіоактивної дози виводилося в особин усіх видів, крім кроликів (77 % до 48 годин). Хоча тофацитиніб інтенсивно метаболізується, що було доведено як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях, основну частку циркулюючої радіоактивності становила вихідна сполука в пацюків (від 58,2 до 60,5 % загальної радіоактивності), мавп (від 30,8 до 48,6 % загальної радіоактивності) і людини (69,4 % загальної радіоактивності). Основні шляхи метаболізму пов'язані з окисненням піролопіримідинового кільця (метаболіт М9), окисненням піперидинового кільця (М6 і М18), <i>N</i>-деметилуванням (М1), окисненням бічного ланцюга піперидинового кільця (М2) і глюкуронізацією (М20). Інші метаболіти утворювалися внаслідок комбінації цих основних шляхів метаболізму. Метаболіти М6, М23 (глюкуронід М6), М26 (метаболіт гідрокситофацитинібу) і М28 (глюкуронід М2) були ідентифіковані лише в мавп. Метаболіти М23, М26 і М28 були глюкуронідними кон'югатами первинних метаболітів. Загалом не було виявлено значущих відмінностей у якійсь структурі екскреції між видами та статями.</p> <p>Основним механізмом кліренсу тофацитинібу в людини є опосередковане СYP450 окиснення та нирковий кліренс вихідного препарату, причому на метаболізм припадає приблизно 70 % кліренсу, а на нирки — приблизно 30 %. Понад 65 % циркулюючої радіоактивності в людини було зумовлено незмінним тофацитинібом (Dowty et al, 2014). Усі метаболіти тофацитинібу становили менше 10 % від рівня вихідного препарату в плазмі крові, тобто нижче рівня, за якого рекомендується подальше визначення характеристик згідно з настановою Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) М3(R2).</p> <p>Циркулюючі метаболіти, М1/М2 (разом приблизно 7,4 % дози). Інші циркулюючі метаболіти (М4, М9 і М14) виявлялися на рівнях ≤ 3,9 % дози або були визначені як метаболіти, що спільно елююються (М11/М20/М29; 6,2 % дози). Хоча комплексний аналіз активності метаболітів низького рівня не проводили, усі метаболіти тофацитинібу</p>

мають у понад 10 разів меншу активність щодо інгібування JAK1/3, ніж вихідна молекула, або ж було виявлено предиктори такого зменшення активності.

Припущення щодо потенційної фармакологічної активності інших метаболітів ґрунтувалися на молекулах з подібною хімічною структурою, отриманих в результаті внутрішніх досліджень компанії Pfizer. Наприклад, окиснення в піперидиновому або піроловому кільці призводило до понад 1000-кратного зниження активності JAK. Ці дані підтверджують, що всі метаболіти тофацитинібу, які циркулюють у плазмі крові, мають низькі рівні та в понад 10 разів меншу активність щодо інгібування JAK1/3, ніж вихідна молекула тофацитинібу, або ж було виявлено предиктори такого зменшення активності.

### 1.1. Миші

Метаболічний профіль тофацитинібу досліджували в самців і самиць мишей СВуВ6F1-Tg(HRAS)2Jic (гомозиготний дикий тип) після перорального введення 31 мг/кг (від 12 до 18 мкКі/тварину) [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу. Виведення міченого радіоізоотопу становило 87,7 % у самців і 88,3 % у самиць через 96 годин. Усього за допомогою ЖХ-МС/МС було ідентифіковано 7 метаболітів. Основним метаболітом, що виводився із сечею, був M29 (глюкуронід M2, 7,5 % від дози). Основними метаболітами, що виводилися з фекаліями, були M2 (15,2 % дози) і M4 (результат окиснення бічного ланцюга піперидинового кільця) / M18, що спільно елюються (22,6 % дози). Основними метаболітами в плазмі були M29 (33,1 % від загальної радіоактивності) і M4 (20,1 % від загальної радіоактивності).

### 1.2. Пацюки

Метаболічний профіль тофацитинібу досліджували на пацюках лінії Спрег Дулі після перорального введення одноразової дози 10 мг/кг [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу. Виведення міченого радіоізоотопу становило 96,2 % у самців і 97,6 % у самиць через 168 годин. Усього за допомогою ЖХ-МС/МС було ідентифіковано 9 метаболітів. Були виявлені деякі якісні та кількісні відмінності в екскреції метаболітів, пов'язані зі статтю. Основними метаболітами, що виводилися із сечею, були M1/M2, що спільно елюються (14,3 та 5,2 % від дози в самців і самиць відповідно). Основними метаболітами, що виводилися з фекаліями, були M1/M2, що спільно елюються (11,0 і 12,0 % дози в самців і самиць відповідно).

Аналогічно, основними метаболітами в плазмі крові були M1/M2, що спільно елюються (15,5 і 13,8 % від загальної радіоактивності в самців і самиць відповідно). Метаболіт M13 (результат окиснення піперидинового кільця) спостерігався тільки в самців пацюків.

### 1.3. Кролики

Метаболічний профіль тофацитинібу досліджували в самиць кроликів породи NZW після перорального введення одноразової дози 30 мг/кг [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу (37,8–38,4 мкКі/кг). Виведення міченого радіоізоотопу становило 76,5 % через 48 годин. За допомогою ЖХ/МС/МС було

ідентифіковано понад 16 метаболітів. Основними циркулюючими метаболітами тофацитинібу були M4/M28, що спільно елююються (11,4 % від загальної радіоактивності) і M20 (глюкуронід тофацитинібу) / M29, що спільно елююються (40,9 % від загальної радіоактивності).

#### 1.4. Мавпи

Біотрансформацію тофацитинібу досліджували на яванських макаках після одноразового перорального введення [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу в дозі 5 мг/кг (54 мкКі/кг). Виведення міченого радіоізоотопу становило 87,4 % у самців і 91,8 % у самиць через 168 годин. Усього за допомогою ЖХ-МС/МС було ідентифіковано 20 метаболітів. Основні шляхи метаболізму тофацитинібу були подібні до тих, що виявлені в людині, і налічували M2, M4, M6, M9, M23, M20, M28 і M29. Другорядний шлях метаболізму був зумовлений *N*-деметилуванням (M1). Основними циркулюючими метаболітами були M11 (результат окиснення піперидинового та піролопиримідинового кілець) / M20 / M29, що спільно елююються (35,5 % від загальної кількості в самців; 21,6 % від загальної кількості в самиць), M23 (10,9 та 5,7 % від загальної радіоактивності в самців і самиць відповідно), M28 (6,6 і 1,4 % у самців і самиць, відповідно), і M1/M2, що спільно елююються (7,6 і 9,0 % від загальної радіоактивності в самців і самиць відповідно).

У самців мавп із канюльованою жовчною протокою середнє загальне виведення радіоактивності через 48 годин після введення препарату становило 95,0 %, з них 44,9 % — із сечею; 15,4 % — з фекаліями та 25,0 % — із жовчю. За допомогою РХ-МС/МС було ідентифіковано 13 метаболітів. Основними жовчними метаболітами були глюкуронідні метаболіти (M23, M26, M29) і піперидинова структура з відкритим кільцем (M25). Незмінений препарат становив 0,3 % дози в жовчі самців мавп.

#### 1.5. Людина

Шляхи виведення, біотрансформацію та фармакокінетику тофацитинібу досліджували за участю здорових добровольців чоловічої статі після перорального застосування одноразової дози 50 мг [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу (164 мкКі радіоактивної мітки). Загальне виведення введеної радіоактивної дози протягом 192 годин становило 93,9 % (80,1 % із сечею та 13,8 % з фекаліями), причому основна частина виведеної радіоактивності виводилася протягом перших 24 годин після застосування препарату. Абсорбція тофацитинібу в людини була швидкою, оскільки плазмові концентрації препарату та загальної радіоактивності досягали піку приблизно через 1 годину після перорального застосування. Середнє значення  $t_{1/2}$  як для тофацитинібу, так і для загальної радіоактивності становило приблизно 3,2 години. Понад 65 % загальної циркулюючої радіоактивності припадало на незмінений тофацитиніб. Решта радіоактивності в плазмі була зумовлена 8 метаболітами, кожен з яких становив < 10 % загальної

радіоактивності. Було виявлено, що шляхи метаболізму охоплюють окиснення піролопиримідинового кільця (M8 і M9), окиснення піперидинового кільця (M18) та окиснення бічного ланцюга піперидинового кільця (M2 і M4). Другорядні шляхи метаболізму були зумовлені *N*-деметилуванням (M1) і кон'югацією з глюкуроною кислотою (M20). Інші метаболіти утворювалися внаслідок комбінації цих основних шляхів метаболізму. Незмінений тофацитиніб становив 0,9 % дози, яка виводилася з фекаліями, і 28,8 % дози, яка виводилася із сечею. Отримані дані вказують на те, що ниркова екскреція вихідної молекули та печінковий метаболізм беруть участь у кліренсі тофацитинібу.

Потенціал стереоконверсії тофацитинібу *in vivo* в пацієнтів оцінювали за допомогою валідованих ахірального та хірального аналітичних методів. Обидва аналітичні методи забезпечували виявлення щонайменше 1 % стереоконверсії тофацитинібу в будь-який з діастереомерів або енантіомерів. Аналіз репрезентативних клінічних зразків у рівноважному стані, отриманих від пацієнтів, які отримували препарат у дозі 5 мг 2 р./добу в межах довготривалого розширеного дослідження, показав, що зразки не містили жодної кількості діастереомеру або енантіомеру, яку можна було б виявити. Ці експериментальні дані підтверджують, що стереоконверсія тофацитинібу *in vivo* в пацієнтів не відбувається.

## 2. Метаболізм *in vitro*

Метаболізм тофацитинібу *in vitro* оцінювали в мікросомах печінки людини в присутності нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфату (НАДФН). Результати показали, що тофацитиніб екстенсивно метаболізується з утворенням 5 основних метаболітів через деметилування (M1), окиснення бічного ланцюга піперидинового кільця (M2), гідроксильованого метаболіту M2 (M5), окиснення піролопиримідинового кільця (M8) та окиснення пірольного фрагмента (M9).

Роль ферментів CYP, що беруть участь у метаболізмі тофацитинібу, досліджували за допомогою інкубації з мікросомами печінки людини за відсутності та присутності специфічних хімічних інгібіторів окремих ферментів CYP людини, а також з рекомбінантними ферментами CYP людини (rCYP).

Дослідження *in vitro* з використанням рекомбінантних ізоформ CYP людини показали, що тофацитиніб здебільшого метаболізується CYP3A4 та CYP2C19, з мінімальним метаболізмом за допомогою CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP 2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2D6, CYP2E1 і CYP3A5.

Крім того, під час інкубації тофацитинібу з мікросомами печінки людини в присутності потужного інгібітора CYP3A — кетоконазолу (1 мкМ) — утворення окисних метаболітів значущою мірою (> 70 %) пригнічувалося, водночас інгібітори CYP2D6 (хінідин, 1 мкМ), CYP2C9 (сульфафеназол, 10 мкМ) і CYP2C19 ((+)N-3-бензилнірванол,

	<p>10 мкМ) пригнічували метаболізм на &lt; 10 %. Загалом ці дані свідчать про те, що CYP3A4 відіграє основну роль у метаболізмі тофацитинібу в організмі людини.</p> <p>Спостережувані значення <math>K_m</math> та <math>V_{max}</math> для сукупного утворення метаболітів становили 132,2 мкМ і 517,3 пмоль/хв/мг білка відповідно.</p> <p>Клінічно в слабких метаболізаторів CYP2C19 спостерігалось збільшення значень <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{inf}</math> тофацитинібу приблизно на 15 та 17 % відповідно порівняно зі швидкими метаболізаторами, що підтверджує, що CYP3A4 є основним механізмом метаболічного кліренсу.</p>
5) виведення	<p>Виведення [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу досліджували на мишах, пацюках, мавпах і в людини.</p> <p><b>Миші</b></p> <p>У мишей лінії CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (гомозиготний дикий тип), яким вводили одноразову пероральну дозу [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу приблизно 31 мг/кг (12–18 мкКі/тварину), середнє загальне виведення радіоактивності через 96 годин після отримання препарату становило 87,7 % у самців і 88,3 % у самиць. Це свідчить про те, що в цій точці часу виведення було практично повним. Більшість уведеного радіоактивно міченого матеріалу виводилася з фекаліями (72,1 % у самців і 51,2 % у самиць), менший відсоток виводився із сечею (10,1 % у самців і 32,1 % у самиць); ще приблизно 5 % виявлено в змивах із кліток, де утримували тварин (незалежно від статі). Середній мінімальний рівень поглинання радіоактивності, визначений на основі сечі та змивів із кліток, становив приблизно 15 % для самців і 37 % для самиць. Виведення було швидким, більша частина введеної радіоактивності виводилася через 24 години після застосування препарату.</p> <p><b>Пацюки</b></p> <p>У пацюків лінії Спрег Доулі, які отримували одноразову пероральну дозу [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу 10 мг/кг, середнє загальне виведення радіоактивності через 168 годин після введення препарату становило 96,2 % у самців і 97,6 % у самиць. Виведення радіоактивності було швидким: більше 75 % радіоактивності виводилося протягом 48 годин після введення препарату. Середні значення виведення із сечею становили 48,8 і 54,5 % для самців і самиць пацюків відповідно. Виведення з фекаліями становило в середньому 46,6 % у самців і 42,7 % у самиць.</p> <p><b>Кролики</b></p> <p>У самиць кроликів породи NZW, яким одноразово перорально вводили [<sup>14</sup>C]-тофацитиніб у дозі 30 мг/кг, середнє загальне виведення радіоактивності через 48 годин після застосування препарату становило 76,5 %. Основним шляхом виведення була сеча, причому середні значення становили 51,5 % дози. Для екскреції з фекаліями середнє виведення становило 25,0 % дози. Дослідження змивів із кліток і серветок, якими протирали клітки, не проводили.</p> <p><b>Мавпи</b></p> <p>У яванських макаків, яким одноразово перорально вводили</p>

	<p>[<sup>14</sup>C]-тофацитиніб у дозі 5 мг/кг, середнє загальнє виведення радіоактивності через 168 годин після застосування препарату становило 87,4 % для самців і 91,7 % для самиць. Виведення радіоактивності було швидким: більша частина радіоактивності виводилася протягом 48 годин після застосування препарату. Основним шляхом виведення як для самців, так і для самиць була сеча: середні значення становили 42,6 і 55,6 % відповідно. Виведення з фекаліями становило в середньому 27,3 % у самців і 28,7 % у самиць. У самців мавп із канюльованою жовчною протокою середнє загальнє виведення радіоактивності через 48 годин після введення препарату становило 95 %, з них 44,9 % — із сечею, 15,4 % — з фекаліями та 25 % — із жовчю.</p> <p><b>Людина</b></p> <p>Після одноразового перорального застосування [<sup>14</sup>C]-тофацитинібу здоровими добровольцями чоловічої статі (50 мг, 164 мкКі радіонукліду) середнє загальнє виведення отриманої радіоактивної дози протягом 192 годин становило 93,9 %, з яких 80,1 % виводилось із сечею і 13,8 % — з фекаліями. Основна частина виведеної радіоактивності виводилася протягом перших 24 годин після застосування препарату.</p> <p>Незмінений тофацитиніб становив 28,8 % дози в сечі, що вказує на те, у кліренсі тофацитинібу беруть участь як ниркова екскреція вихідної молекули, так і печінковий метаболізм.</p> <p><b>Виведення з молоком під час лактації</b></p> <p>Здатність тофацитинібу проникати в молоко досліджували в самиць пацюків лінії Спрег Доулі в період лактації після одноразового перорального введення тофацитинібу в дозі 10 мг/кг. Концентрації тофацитинібу в молоці відповідали концентраціям у сироватці крові та були приблизно в 2 рази вищими в молоці порівняно із сироваткою крові на вимірюваних рівнях від 1 до 8 годин після застосування препарату. Концентрація тофацитинібу в молоці та сироватці крові через 24 години після введення була нижчою за межі кількісного визначення.</p>
б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p><b>1. Дослідження взаємодії лікарських засобів <i>in vivo</i></b></p> <p>Оцінювання взаємодії тофацитинібу з циклоспорином А або мікофенолату мофетилом у мавп було проведено в межах пошукових досліджень з оцінюванням ефективності тофацитинібу для запобігання відторгненню трансплантату органу.</p> <p><b>2. Дослідження взаємодії лікарських засобів <i>in vitro</i></b></p> <p><b>2.1. Взаємодії, опосередковані цитохромом P450</b></p> <p><b>2.1.1. Інгібування ферментів родини цитохромів P450</b></p> <p>Потенціал тофацитинібу щодо інгібування 7 основних ферментів CYP450, які метаболізують лікарські засоби в організмі людини, вивчали <i>in vitro</i> з використанням культури мікросом печінки людини.</p> <p>Інкубацію проводили з маркерними субстратами для визначення специфічної активності за концентрацій</p>

тофацитинібу 0,3, 3,0 і 30 мкМ. Значення  $IC_{50}$ , отримані в цьому дослідженні, становили  $> 30$  мкМ (9360 нг/мл) за інкубації із CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4. З огляду на те, що клінічно застосовувана доза тофацитинібу 5 мг 2 р./добу дає концентрацію незв'язаного препарату в рівноважному стані  $C_{max}$  приблизно 112 нМ, ці дані свідчать про низький потенціал впливу тофацитинібу як засобу провокації взаємодії лікарських засобів (ВЛЗ) на метаболізм лікарських засобів, що застосовуються одночасно та метаболізуються переважно за допомогою ферментів CYP450.

Клінічне дослідження тофацитинібу як засобу провокації ВЛЗ із застосуванням мідазоламу (високочутливого субстрату CYP3A) як препарату, що є об'єктом впливу, продемонструвало, що застосування разових пероральних доз мідазоламу окремо або з багаторазовими дозами тофацитинібу (30 мг 2 р./добу) призводило до зміни значення  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  мідазоламу в 1,04 і 1,02 раза відповідно.

Оскільки тофацитинібу є субстратом CYP3A4 (основний шлях) і CYP2C19 (другорядний шлях), є потенційна можливість ВЛЗ для препарату, що є об'єктом впливу, з препаратами, які модулюють активність цих ферментів. Дослідження ВЛЗ щодо флуконазолу як засобу провокації (інгібітор CYP3A4 та CYP2C19) із застосуванням тофацитинібу як препарату, що є об'єктом впливу (400 мг флуконазолу в день 1 та 200 мг 1 р./добу протягом 6 додаткових днів [дні 2–7] і разова пероральна доза 30 мг тофацитинібу в день 5)

продемонструвало зміну  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  тофацитинібу в 1,79 і 1,27 раза відповідно. Дослідження ВЛЗ щодо кетоконазолу як засобу провокації, із застосуванням тофацитинібу як препарату, що є об'єктом впливу (400 мг кетоконазолу вводили 1 р./добу протягом трьох днів поспіль [дні 1–3], а одноразову пероральну дозу тофацитинібу 10 мг призначали в день 3), продемонструвало зміну  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  тофацитинібу у 2,03 та 1,16 раза відповідно.

У програмному забезпеченні для моделювання SimCYP використовували вхідні параметри шляхів кліренсу тофацитинібу в такому співвідношенні: приблизно 30 % — через нирки, 53 % — за допомогою CYP3A4 і 17 % — за допомогою CYP2C19, спираючись на дослідження балансу мас в людини, фенотипування CYP 450 і відомості про клінічно підтверджені повільні та інтенсивні метаболізатори CYP2C19. Припущення щодо змін  $C_{max}$  і  $AUC$  у контексті ВЛЗ для тофацитинібу як засобу провокації / мідазоламу, що є об'єктом впливу, а також у контексті ВЛЗ для кетоконазолу й флуконазолу як засобів провокації / тофацитинібу, що є об'єктом впливу, відповідали клінічним даним, що дає змогу припустити чітке розуміння шляхів кліренсу тофацитинібу й передбачуваності ВЛЗ.

### **2.1.2. Потенціал щодо індукції печінкових ферментів родини цитохромів P450**

Потенціал тофацитинібу індукувати CYP3A4, CYP1A2 і

CYP2B6 вивчали *in vitro* з використанням іморталізованих гепатоцитів людини (лінія клітин Fa2N-4) і кріоконсервованих гепатоцитів людини в концентраціях до 100 мкМ (31 200 нг/мл). Підвищену активність CYP було підтверджено в дослідженнях *in vitro* з використанням прототипних індукторів — рифампіну, фенобарбіталу й омепразолу.

Оброблення клітин Fa2N-4 за допомогою тофацитинібу спричиняло незначну індукцію (в 1,2–2,5 раза) мРНК CYP3A4 і активність тестостерон-6 $\beta$ -гідроксилази для більшості випробуваних концентрацій від 0,78 до 100 мкМ. Оброблення кріоконсервованих гепатоцитів людини тофацитинібом спричиняло значущу дозозалежну індукцію (від 2,5 до 6,3 раза для партії RCP, від 1,9 до 13 разів для партії HU4026) рівнів мРНК CYP 3A4 (> 4 разів за  $\geq 25$  мкМ тофацитинібу), але не призводило до значної індукції активності тестостерон-6 $\beta$ -гідроксилази за випробуваних концентрацій.

Щодо CYP1A2, тофацитиніб не спричиняв індукції рівнів мРНК або етоксирезорифін-*O*-деетилування в концентраціях, випробуваних на клітинах Fa2N-4 або кріоконсервованих гепатоцитах людини. Активність ферментів CYP2B6 і рівні матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) збільшилися у більш ніж 2 рази за  $\geq 12,5$  мкМ тофацитинібу в 1 партії гепатоцитів, водночас рівні мРНК збільшилися лише за  $\geq 25$  мкМ тофацитинібу в кожній з 2 інших партій гепатоцитів. Ці дані, разом з відсутністю інгібування CYP450, свідчать про низький ризик індукційного потенціалу за концентрацій тофацитинібу, що є результатом призначення клінічно показаних доз (рівноважна  $C_{max}$  незв'язаного препарату становить приблизно 112 нМ для дози 5 мг 2 р./добу). У людини фармакокінетичні властивості тофацитинібу в рівноважному стані є передбачуваними на підставі даних про одноразове застосування без жодних ознак автоіндукції. Крім того, не було виявлено змін в експозиції мідазоламу в дослідженні ВЛЗ тофацитинібу/мідазоламу, яке було розглянуто вище.

**2.2. Взаємодії, опосередковані уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазою**

Потенціал тофацитинібу інгібувати активність ізоферментів уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT) людини (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7) оцінювали *in vitro* з використанням мікросом печінки людини з 2%-м бичачим сироватковим альбуміном і без нього за концентрацій тофацитинібу до 100 мкМ (31 200 нг/мл).

$\beta$ -естрадіол (UGT1A1), трифлуоперазин (UGT1A4), 5-гідрокситриптохол (UGT1A6), пропофол (UGT1A9) і зидовудин (UGT2B7) використовували як маркерні субстрати для визначення активності UGT в контрольній культурі мікросом печінки людини. За оцінених концентрацій тофацитиніб не виявив значущого

інгібування активності UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 або UGT2B7 (значення  $IC_{50} > 100$  мкМ). Ці значення в понад 890 разів перевищують клінічну  $C_{max}$  незв'язаного препарату, що становить приблизно 112 нМ для дози 5 мг 2 р./добу в пацієнтів з ревматоїдним артритом. Отримані дані дають змогу припустити низький потенціал лікарської взаємодії тофацитинібу за концентрацій, що є результатом призначення клінічно показаних доз, зі сполуками, що метаболізуються цими ізоформами UGT. Ці дані профілювання *in vitro* підтверджуються тим, що не було отримано клінічних доказів лікарської взаємодії тофацитинібу з етинілестрадіолом, препаратом, який переважно виводиться за допомогою сульфатування та глюкуронідації (UGT1A1).

### 2.3. Взаємодії, опосередковані білками-транспортерами

#### 2.3.1. Ефлюксні транспортери

Тофацитиніб оцінювали щодо здатності діяти як субстрат для ефлюксісних транспортерів P-гр та білку резистентності раку молочної залози (BCRP) у відповідних клітинних лініях трансфікованих клітин Мадін — Дарбі нирок собак (MDCK). Результати оцінювання двонаправленої проникності тофацитинібу (3, 12 і 102 мкМ), що визначалася за допомогою моношарів батьківських і трансфікованих MDR1 клітин MDCKII, показали низьку пасивну проникність із високим коефіцієнтом ефлюксу приблизно 20 за 3 і 12 мкМ. За концентрації 102 мкМ коефіцієнт ефлюксу становив приблизно 10, що свідчить про часткове насичення ефлюксісних шляхів тофацитинібом. Коефіцієнт ефлюксу нормалізували до приблизно 1 у присутності відомих інгібіторів P-гр верапамілу (100 мкМ) або кетоконазолу (50 мкМ). Ці дані загалом указують на те, що тофацитиніб є субстратом P-гр. Зважаючи на прогнозовану абсорбцію тофацитинібу на рівні 93 % і його абсолютну пероральну біодоступність на рівні 74 % у людини, передбачається, що P-гр не обмежуватиме його всмоктування або що інгібування P-гр у шлунково-кишковому тракті призведе до клінічно важливого збільшення системної експозиції тофацитинібу. Крім того, потенційна інгібіторна активність тофацитинібу щодо P-гр в моношарах клітин Caco-2 вказувала, що препарат є слабкопотужним інгібітором транспортування дигоксину з розрахунковою  $IC_{50}$  311 мкМ. Зважаючи на те, що клінічна доза тофацитинібу 5 мг 2 р./добу дає рівноважну системну  $C_{max}$  незв'язаного препарату приблизно 112 нМ і прогнозовану концентрацію в кишечнику приблизно 64 мкМ (з використанням коефіцієнту розведення в кишечнику 250 мл), системне співвідношення  $[I]/IC_{50}$  становитиме  $< 0,001$ , а співвідношення кишкового  $[I]/IC_{50}$  становитиме приблизно 0,2. Обидва ці співвідношення достовірно нижчі за рівень, на якому було б рекомендовано дослідження взаємодії з дигоксином, тобто  $> 0,1$  та  $> 10$  відповідно. Крім того, 50-кратне значення рівноважної  $C_{max}$  незв'язаного

тофацитинібу (5,6 мкМ) не перевищує його розрахункового значення  $K_i$  щодо P-гр, що дорівнює 156 мкМ (P-гр  $IK_{50}/2$ ) (Настанова Європейської агенції з лікарських засобів (ЕМА) щодо ВЛЗ). Загалом, шанси тофацитинібу підвищувати плазмові концентрації дигоксину або інших субстратів P-гр за одночасного застосування доволі низькі.

Було показано, що тофацитиніб не є субстратом для BCRP у лінії клітин MDCK, трансфікованих BCRP (коефіцієнт ефлюксу становить приблизно 1), з використанням топотекану як позитивного контролю.

### 2.3.2. Ниркові та печінкові білки-транспортери

Потенціал тофацитинібу як субстрату для ниркових і печінкових транспортерів оцінювали *in vitro*. Оцінювання тофацитинібу як субстрату для транспортера органічних катіонів 1 (ОСТ1) і ОСТ2 проводили на трансфікованих клітинах ембріональних нирок людини (НЕК) і клітинних лініях ячника китайського хом'ячка (тобто ОСТ1-НЕК293 і ОСТ2-СНО) з використанням метформіну як позитивного контролю. Результати показали, що тофацитиніб за концентрацій до 300 мкМ не є субстратом ні для ОСТ1, ні для ОСТ2.

Крім того, в трансфікованих клітинних лініях НЕК293 проводили оцінювання тофацитинібу як субстрату для транспортного поліпептиду органічних аніонів (ОАТР) 1В1 і ОАТР1В3. Результати показали лінійне захоплення за концентрацій до 900 мкМ, яке було аналогічним захопленню в клітинах НЕК293 дикого типу, що вказує на незначущий ОАТР-опосередкований транспорт тофацитинібу. Відповідно до цих результатів, захоплення тофацитинібу (1 і 20 мкМ) інгібувалося рифаміцином SV мінімальною мірою (від 12 до 34 %) у системі гепатоцитів людини, вирощених в сендвіч-культурі; водночас захоплення позитивного контролю — розувастатину — інгібувалося рифаміцином SV на 93 %. Потенційну інгібіторну дію тофацитинібу на ниркові та печінкові транспортери оцінювали *in vitro*. Тофацитиніб оцінювали як потенційний інгібітор ОСТ2 у клітинах лінії ОСТ2-НЕК293. Тофацитиніб дозозалежно інгібував ОСТ2-опосередковане захоплення креатиніну з розрахунковою  $IK_{50}$  150 мкМ. Інгібіторна активність потрапляла в діапазон між хінідином ( $IK_{50}$  70 мкМ) і циметидином ( $IK_{50}$  406 мкМ). Зважаючи на таке значення  $IK_{50}$  (150 мкМ) і рівноважну  $C_{max}$  незв'язаного тофацитинібу (приблизно 112 нМ для клінічно застосовуваної дози 5 мг 2 р./добу), взаємодія є малоймовірною. У дослідженні здорових добровольців не спостерігали змін рівня креатиніну сироватки крові або кліренсу креатиніну в разі перорального застосування тофацитинібу (15 мг 2 р./добу) протягом 14 днів. Тофацитиніб оцінювали на потенціальне інгібування транспортерів, що беруть участь у захопленні речовин клітинами печінки людини, ОАТР1В1 і ОАТР1В3, експресованих у клітинах лінії НЕК-293. Потенційну інгібіторну дію тофацитинібу щодо ОАТР1В1 і ОАТР1В3

	<p>визначали за допомогою відповідних селективних субстратів — правастатину (10 мкМ) і розувастатину (5 мкМ) відповідно, за відсутності чи в присутності тофацитинібу. Додаткову інкубацію проводили в присутності позитивного контролю ОАТР1В1 — рифаміцину SV (30 мкМ) або контролю ОАТР1В3 — рифампіцину (30 мкМ). Було показано, що тофацитиніб є слабким інгібітором ОАТР1В1 in vitro з розрахунковою <math>IC_{50}</math> 55,3 мкМ. Тофацитиніб не був інгібітором ОАТР1В3 і не інгібував захоплення розувастатину за найвищої з оцінюваних концентрації тофацитинібу (100 мкМ). Клінічні взаємодії із субстратами ОАТР1В1 і ОАТР1В3 навряд чи можливі, оскільки концентрація тофацитинібу, який інгібує 50 % ОАТР-опосередкованого транспорту, значно перевищує концентрацію тофацитинібу в плазмі крові за <math>C_{max}</math> (приблизно 112 нМ у незв'язаному стані) і розрахункову максимальну концентрацію незв'язаного тофацитинібу в печінці (приблизно 0,33 мкМ) після застосування його в терапевтичних дозах 5 мг 2 р./добу для лікування пацієнтів (Giacomini et al, 2010).</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Дослідження дії тофацитинібу на шкіру й очі проводились у тварин тих видів, які використовують в доклінічних дослідженнях, для підтвердження інших клінічних показань до застосування препарату.</p>
4. Токсикологія	
1) Токсичність у разі одноразового введення	<p><b>Токсичність разової дози (допоміжні дослідження)</b></p> <p><b>1. Гостра токсичність за перорального застосування в пацюків лінії Спрег Дуолі</b></p> <p>Пацюкам лінії Спрег Дуолі (по 3 тварини кожної статі на дозу) препарат вводили за допомогою шлункового зонда (ШЗ) в одноразових дозах 0, 500, 1000 або 2000 мг/кг. У всіх групах проводили моніторинг протягом 14-денного періоду після застосування препарату або розчинника. Після введення препарату проводили моніторинг за клінічними ознаками, масою тіла, гематологічними та біохімічними показниками сироватки крові впродовж 14 днів. Наприкінці цього періоду спостереження тварин піддавали евтаназії та досліджували на наявність макро- та мікроскопічних змін. Концентрації тофацитинібу в плазмі вимірювали в 1-й день.</p> <p>Одна тварина, яка отримувала дозу 500 мг/кг, і всі тварини, які отримували дози 1000 і 2000 мг/кг, померли на 2-й день дослідження або раніше. Клінічні ознаки токсичності, які збігалися з часом досягнення максимальної концентрації після введення препарату (<math>T_{max}</math>), характеризувалися слинотечею, утворенням плям на шерсті й очах, сльозотечею, частково заплющеними очима, виділеннями з носа, уповільненим та утрудненим диханням, зниженням активності, млявістю й холодною шкірою на дотик. Рівень еозинофілів значущою мірою знижувався (від 0,12 до 0,64 раза відносно контрольної групи) протягом усього дослідження в разі застосування дози 500 мг/кг.</p> <p>Фібриноген значущою мірою знижувався (у 0,79 раза</p>

відносно контрольної групи) на 2-й день у разі застосування дози 500 мг/кг. На 7-й день показники фібриногену були порівнянними з такими в контрольній групі. Спостерігали збільшення аланінамінотрансферази (АЛТ) (у 2,86 раза відносно контрольної групи; в окремих особин — до 6 разів відносно контрольної групи) і аспартатамінотрансферази (АСТ) (у 2,50 раза відносно контрольної групи; в окремих особин — до 4 разів відносно контрольної групи) на 2-й день у разі застосування дози 500 мг/кг. Глюкоза (GLUC) значущою мірою підвищилася (у 1,47 раза відносно контрольної групи) на 2-й день в разі застосування дози 500 мг/кг. Азот сечовини крові (BUN) значущою мірою підвищився на 2-й день (в 1,71 раза відносно контрольної групи) і 7-й день (у 1,35 раза відносно контрольної групи) у групі, яка отримувала дозу 500 мг/кг.

Розтягнення шлунка рідиною і газом спостерігали в усіх тварин, які отримували дози 1000 і 2000 мг/кг. Мікроскопічні зміни спостерігали в печінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах і селезінці. Некроз окремих гепатоцитів спостерігали для доз 1000 і 2000 мг/кг.

Для всіх рівнів доз спостерігали лімфоцитоліз мезентеріальних лімфатичних вузлів і зменшення рівня лімфоцитів у маргінальній зоні білої пульпи селезінки.

Лімфоцитоліз у білій пульпі селезінки також виявили в пацюків, які отримували дози 1000 і 2000 мг/кг.

Середні значення  $C_{max}$  і  $AUC_{0-\infty}$  для нез'язаного препарату в дозі 500 мг/кг становили 22 440/33 915 нг/мл і 288 150/5 809 550 нг·год/мл відповідно (самці/самиці).

## **2. Токсичність за одноразового внутрішньовенного введення в пацюків із періодом відновлення протягом 14 днів**

У пацюків лінії Спрег Доулі (по 10 тварин кожної статі на дозу), яким одноразово вводили внутрішньовенно болюсно препарат у дозі 0, 0,5, 1 або 3 мг/кг, не виявили жодних змін, пов'язаних з уведенням препарату, у місці ін'єкції. Системна експозиція збільшувалася зі збільшенням дози, а концентрації тофацитинібу в сироватці коливалися від 182 до 1870 нг/мл для 3 рівнів дозування. Найвища доза, за якої не спостерігалось токсичного або несприятливого ефекту (NOAEL), становила 3 мг/кг; їй відповідав діапазон концентрації тофацитинібу в сироватці від 1140 до 1870 нг/мл.

## **3. Токсичність за одноразового перорального застосування у мавп із періодом відновлення впродовж 14 днів**

Яванським макакам (по 2 тварини кожної статі на дозу) вводили тофацитиніб перорально за допомогою шлункового зонда в дозах 0, 13, 67 і 333 мг/кг 3 р./добу протягом одного дня (з інтервалом приблизно 7 годин), що становило загальну добову дозу 40, 200 і 1000 мг/кг відповідно. Усі тварини пережили період лікування.

Клінічні ознаки, пов'язані з лікуванням, в разі застосування дози  $\geq 200$  мг/кг обмежувалися блюванням і зниженням

	<p>активності.</p> <p>Системна експозиція збільшувалася зі збільшенням дози. Не було виявлено значущих статевих відмінностей щодо системної експозиції. Середні значення <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{24}</math> незв'язаного препарату для самців і самиць (комбінований показник) у разі застосування дози 1000 мг/кг становили 3341 нг/мл і 41 990 нг·год/мл.</p>
<p>2) Токсичність у разі повторних введень</p>	<p><b>Допоміжні дослідження</b></p> <p><b>1. 14-денне дослідження токсичності за перорального застосування в пацюків лінії Спрег Доулі</b></p> <p>Пацюкам лінії Спрег Доулі (по 5 тварин кожної статі на дозу) вводили препарат у дозах 0, 10, 30 і 100 мг/кг/добу протягом 14 днів поспіль. Через відсутність явної токсичності у всіх тварин, які отримували препарат, у групі, що отримувала дозу 30 мг/кг, дозу спочатку підвищили до 300 мг/кг з 7-го по 10-й день, а потім підвищили до 1000 мг/кг/добу з 11-го по 14-й день. Проводили моніторинг клінічних ознак, маси тіла й споживання їжі, а також вимірювали гематологічні та клініко-хімічні показники на 7-й, 10-й (тільки гематологічні показники) і 14-й дні. Концентрації препаратів у плазмі вимірювали у сателітній групі в дні 1, 8 і 14. Наприкінці цього періоду спостереження тварин піддавали евтаназії та досліджували на наявність макро- та мікроскопічних змін.</p> <p>Одна самиця, дозу для якої збільшили до 1000 мг/кг/добу на 11-й день, була знайдена мертвою на 12-й день. Причину смерті встановити не вдалося. Клінічні ознаки, пов'язані з лікуванням, спостерігалися тільки в разі застосування дози 1000 мг/кг і охоплювали слинотечу, гучне дихання, випадіння шерсті й утворення плям на очах і морді.</p> <p>Гематологічні зміни, пов'язані з лікуванням, охоплювали зниження рівня лейкоцитів і лімфоцитів (<math>\geq 10</math> мг/кг/добу), зниження показників клітин еритроїдного ряду (30/300/1000 мг/кг/добу) і зниження рівня тромбоцитів (30/300/1000 мг/кг/добу). Рівень ретикулоцитів знизився у всіх тварин, що отримували препарат, на 7-й день. Наприкінці дослідження рівень ретикулоцитів був у межах норми для дози 10 мг/кг, але залишався зниженим для доз 100 та 30/300/1000 мг/кг/добу. Незначне збільшення показників АЛТ, АСТ і гаммаглутамілтрансферази (ГГТ), пов'язане з лікуванням, спостерігали у тварин, які отримували препарат у дозі 30/300/1000 мг/кг/добу. Незначне збільшення маси печінки корелювало з центрилобулярною гіпертрофією, що спостерігалась в окремих тварин цієї групи. Інші клініко-біохімічні знахідки в групі, яка отримувала препарат у дозі 30/300/1000 мг/кг/добу, вважали незначними й вторинними щодо стресу та зневоднення, пов'язаного із затримкою спорожнення шлунка.</p> <p>Пов'язане з лікуванням лімфоїдне виснаження спостерігали в селезінці, тимусі та/або мезентеріальних лімфатичних вузлах в разі застосування доз <math>\geq 10</math> мг/кг/добу. Генералізоване</p>

виснаження кісткового мозку виявляли під час гістологічного дослідження в разі застосування доз  $\geq 100$  мг/кг/добу. Під час цитологічного дослідження для доз  $\geq 10$  мг/кг виявлено легке або помірне лімфоїдне виснаження, а для доз 30/300/1000 мг/кг/добу — збіднення пулу еритроїдних клітин. Мультифокальний некроз залозистого епітелію шлунка від легкого до помірного ступеня спостерігали в разі застосування доз 30/300/1000 мг/кг/добу, що корелювало зі збільшенням шлунка.

Системна експозиція, вимірювана середніми значеннями  $C_{max}$  і  $AUC_{0-\infty}$ , збільшувалася зі збільшенням дози; статевих відмінностей не спостерігали. Згідно з цими даними, дози  $\geq 300$  мг/кг/добу перевищували максимальну переносиму дозу (МПД). Дозу в 10 мг/кг/добу вважали дозою з найменшим спостережуваним рівнем впливу (LOEL), її введення супроводжувалося  $AUC_{0-\infty}$  2525/5032 нг·год/мл і  $C_{max}$  1343/2975 нг/мл для незв'язаного препарату (самці/самиці).

## **2. 14-денне дослідження токсичності за перорального застосування у яванських макаків**

Тофацитиніб перорально вводили через шлунковий зонд 3 р./добу (з інтервалом приблизно 7 годин) яванським макакам (по 1 тварині кожної статі на дозу) у загальній добовій дозі 50 або 200 мг/кг/добу. Дозу 50 мг/кг обирали так, щоб вона забезпечувала залишкову концентрацію  $\sim 0,156$  мкг/мл, яка вважалася ефективним рівнем у плазмі крові людини щодо досягнення 90%-ї інгібіторної концентрації ( $IC_{90}$ ) за реакцією змішаної культури лімфоцитів (MLR). Дози 20 і 200 мг/кг/добу були відповідно в 2,5 і 4 рази нижчими за дозу 50 мг/кг/добу. Дозу 20 мг/кг/добу збільшували до 500 мг/кг/добу на 8-й день через відсутність вираженої явної токсичності. Оцінювали клінічні ознаки, споживання їжі та масу тіла. Проводили фізикальне обстеження і моніторинг життєво важливих показників, електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску, а також клінічний аналіз крові й біохімічний аналіз сироватки крові. Концентрацію препарату в плазмі вимірювали в дні 1, 8 і 14, а також перед незапланованим розтином 2 тварин на 12-й день. Після завершення періоду введення препарату всім тваринам, що вижили, проводили евтаназію, розтин та обстеження для виявлення макроскопічних відхилень. Відібрані органи зважували й досліджували під мікроскопом. Клінічні ознаки, пов'язані з лікуванням, охоплювали летальний випадок у разі застосування дози  $\geq 200$  мг/кг/добу, блювання в разі застосування дози  $\geq 50$  мг/кг/добу, слиновиділення після застосування препарату, рідкі випорожнення й згорблену поставу в разі застосування дози  $\geq 200$  мг/кг/добу, зниження активності, атаксію, блідість шкіри та зневоднення в разі застосування доз 20/500 мг/кг/добу. Зниження маси тіла на 12 % виявили в самиці, яка отримувала дози 20/500 мг/кг/добу між 7-м і 10-м

	<p>днем.</p> <p>Пов'язане з лікуванням збільшення рівня нейтрофілів і зниження рівня лімфоцитів в разі застосування дози <math>\geq 50</math> мг/кг/добу відповідало стресовій лейкограмі від мінімального до легкого ступеня, але могло охоплювати прямий вплив досліджуваної речовини. Спостерігали зниження еритроїдних показників (еритроцитів, гематокриту [HCT], гемоглобіну [HGB]) і процентне число ретикулоцитів у разі застосування доз 50 і 200 мг/кг/добу. У тварин, які отримували дозу 200 мг/кг/добу, спостерігали пов'язане з лікуванням збільшення співвідношення клітин мієлоїдного/еритроїдного ростків, що відповідало зменшенню еритроїдного компонента кісткового мозку. Розширення шлунка й кишечника, червоні вогнища в шлунку й невеликий розмір тимусу спостерігали в разі застосування доз <math>\geq 200</math> мг/кг/добу. Мікроскопічні зміни, пов'язані з лікуванням, охоплювали лімфоїдне виснаження тимусу, селезінки й мезентеріальних лімфатичних вузлів і/або виснаження кісткового мозку для доз <math>\geq 50</math> мг/кг/добу.</p> <p>Системна експозиція, вимірювана середніми значеннями <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> після застосування першої дози, збільшувалася зі збільшенням дози. Спостерігалася варіабельність параметрів експозиції, що, можливо, було пов'язано з частотою блювання, випадки якого були зафіксовані в цьому дослідженні. Спираючись на ці дані, дози <math>\geq 200</math> мг/кг/добу перевищували МПД. Фармакологічну реакцію спостерігали на всіх рівнях дози, за винятком 2 випадків блювання в самиць, 50 мг/кг/добу вважали LOEL; вона супроводжувалася <math>AUC_{0-\infty}</math> 11 050 нг·год/мл і <math>C_{max}</math> 802 нг/мл для незв'язаного препарату (комбінований показник).</p> <p><b>Опорні дослідження</b></p> <p>Дози, вибрані для опорних досліджень токсичності багаторазового введення препарату, ґрунтувалися на результатах допоміжних досліджень і призначалися для визначення NOAEL і приблизної МПД.</p> <p><b>3. 6-тижневе дослідження токсичності за перорального застосування в пацюків лінії Спрег Доулі</b></p> <p>Пацюкам лінії Спрег Доулі вводили за допомогою шлункового зонду дози 0, 1 і 10 мг/кг/добу (по 10 тварин кожної статі на дозу) і 100 мг/кг/добу (по 15 тварин кожної статі) упродовж 44 днів поспіль. Після періоду введення препарату у тварин (по 5 тварин кожної статі) у контрольній групі та групі, яка отримувала препарат у дозі 100 мг/кг/добу, розпочинався період відновлення тривалістю 1 місяць. Проводили моніторинг клінічних ознак, реєстрували масу тіла й споживання їжі. Проводили офтальмоскопію, клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки крові та клінічний аналіз сечі. Концентрації препарату в сироватці крові вимірювали в окремій сателітній групі тварин (по 5 тварин кожної статі на дозу) на 1-й і 44-й день. Після завершення періоду введення препарату або періоду відновлення тваринам проводили розтин та обстеження для виявлення макроскопічних відхилень. Відібрані органи зважували й</p>
--	--

	<p>досліджували під мікроскопом.</p> <p>Для всіх доз спостерігали пов'язане з лікуванням, залежне від дози й часу зниження рівня лейкоцитів (у 0,45–0,95 раза відносно контрольної групи), лімфоцитів (у 0,36–0,91 раза відносно контрольної групи), еозинофілів (у 0,34–0,84 раза відносно контрольної групи), базофілів (BASO; у 0,18–0,87 раза відносно контрольної групи), великих незабарвлених клітин (LUC; у 0,15–0,89 раза відносно контрольної групи), а також еритроцитарних показників (кількість еритроцитів, гемоглобіну й гематокриту; у 0,92–0,97 раза відносно контрольної групи). Для доз 10 і 100 мг/кг спостерігали зниження рівня ретикулоцитів (у 0,65–96 раза відносно контрольної групи). Як правило, ступінь тяжкості зростав зі збільшенням дози. Спостерігали збільшення рівня нейтрофілів (в 1,45–1,69 раза відносно контрольної групи) в разі застосування дози 100 мг/кг/добу. Часткове відновлення рівня лейкоцитів, зокрема лімфоцитів та еритроцитів, і повне відновлення рівня ретикулоцитів спостерігали у тварин, які отримували дозу препарату 100 мг/кг, на 67-й день у межах періоду відновлення.</p> <p>Незначне збільшення рівня АСТ спостерігали у тварин, які отримували дозу препарату 100 мг/кг (в 1,06–1,24 раза відносно контрольної групи), на 10-й і 43-й день. Значення АСТ були порівнянними з показниками контрольної групи на 67-й день.</p> <p>У тварин, які отримували дозу 100 мг/кг, на 45-й день спостерігали зменшення розмірів селезінки й тимусу, а на 73-й день — зменшення розмірів тимусу в окремих контрольних групах тварин і групах тварин, що отримували препарат. Ці зміни мікроскопічно корелювали з лімфоїдним виснаженням, яке спостерігали в селезінці, тимусі та/або мезентеріальних лімфатичних вузлах тварин, які отримували <math>\geq 10</math> мг/кг препарату, на 45-й день. На 73-й день жодних кореляцій мікроскопічних показників не спостерігали.</p> <p>Оцінювання мазків кісткового мозку показало пов'язане з лікуванням зменшення кількості лімфоїдних клітин для доз, що дорівнювали 1 (у 0,95 раза відносно контрольної групи, за рахунок зменшення показника в 1 тварини в 0,33 раза відносно контрольної групи), 10 (у 0,65 раза відносно контрольної групи) і 100 (у 0,37 раза відносно контрольної групи) мг/кг/добу. Частковий регрес лімфоїдного виснаження спостерігали у тварин, які отримували дозу 100 мг/кг/добу (у 0,70–0,80 раза відносно контрольної групи) на 73-й день.</p> <p>Системна експозиція, яку оцінювали за середніми значеннями <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>, збільшувалася зі збільшенням дози й була однаковою на 1-й і 44-й день дослідження. Спостерігали тенденцію до більш високих середніх значень <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> у самиць порівняно із самцями як на 1-й, так і на 44-й день. У разі застосування дози 1 мг/кг/добу ефекти (обмежені невеликими гематологічними змінами й лімфоїдним виснаженням в 1 тварини) були переносимими й відповідали очікуванім фармакологічним властивостям. Ступінь тяжкості наслідків зростав залежно від збільшення дози, але результати</p>
--	---

відповідали очікуваним фармакологічним властивостям і були частково або повністю оборотними у всіх тварин в разі застосування препарату в дозі 100 мг/кг/добу. LOEL для цього дослідження становила 1 мг/кг/добу й супроводжувалася показниками  $AUC_{0-24}$  116 і 274 нг·год/мл та  $C_{max}$  93 і 201 нг/мл для незв'язаного препарату в самців і самиць відповідно.

#### **4. 6-місячне дослідження токсичності за перорального застосування в пацюків лінії Спрег Доулі**

Пацюкам лінії Спрег Доулі (по 15 тварин кожної статі на дозу) вводили препарат за допомогою ШЗ в дозі 0, 1, 10 або 100 мг/кг/добу протягом 26 тижнів. Проводили моніторинг клінічних ознак, реєстрували масу тіла й споживання їжі. Проводили офтальмоскопію та фізикальне обстеження, імунофенотипування, клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки крові та клінічний аналіз сечі. Концентрації препарату в сироватці крові вимірювали в окремій сателітній групі тварин (по 6 тварин кожної статі на дозу) у 1-й день і на 4-му, 13-му й 26-му тижнях. Після завершення періоду введення препарату тваринам проводили розтин і досліджували на наявність макроскопічних відхилень. Відібрані органи зважували й досліджували під мікроскопом.

У цьому дослідженні не було зафіксовано летальних випадків, які були б однозначно пов'язані з лікуванням тофацитинібом. Клінічні ознаки, пов'язані з лікуванням, обмежувалися слиновиділенням після застосування дози у тварин, які отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу. Протягом 26-тижневого періоду лікування в самців, які отримували дозу 100 мг/кг/добу, реєстрували дозозалежне й статистично значуще зниження маси тіла / прибавку маси тіла. Не спостерігали впливу на масу тіла / збільшення маси тіла в жодній самиці чи самця, які отримували препарат у дозі 1 або 10 мг/кг/добу. Не виявили жодного пов'язаного з лікуванням ефекту на споживання їжі або на органи зору. Протягом 26-тижневого періоду лікування спостерігали фармакологічно-опосередковані ефекти за різними гематологічними параметрами (збільшення абсолютної кількості нейтрофілів; зниження загального рівня лейкоцитів, абсолютної кількості лімфоцитів (LYMPH), абсолютної кількості еозинофілів (EOS), великих незабарвлених клітин (LUC) і/або абсолютної кількості базофілів (BASO); зниження кількості еритроцитів, показників гемоглобіну, гематокриту та/або % ретикулоцитів) у разі застосування препарату в дозах  $\geq 10$  мг/кг/добу в самців і  $\geq 1$  мг/кг/добу в самиць, які отримували тофацитиніб. Зміни клініко-хімічних показників охоплювали підвищення глюкози, лужної фосфатази (ЛФ) у разі застосування препарату в дозі 100 мг/кг/добу в самців і  $\geq 10$  мг/кг/добу в самиць, а також глобуліну (GLOB); крім того, спостерігалася зниження рівня тригліцеридів у самців і самиць, які отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу.

Аналіз популяції лімфоцитів показав, що тофацитиніб спричиняв дозозалежне зниження кількості лімфоцитів. Значне зниження кількості Т-лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+), підтипів Т-лімфоцитів (CD4+ і CD8+), В-лімфоцитів (CD45RA+) і NK-клітин (CD161+) спостерігали в самців і самиць, які отримували тофацитиніб у дозах 10 і 100 мг/кг/добу. Незначне зниження також спостерігали у тварин, які отримували препарат у дозі 1 мг/кг/добу протягом 14 і 26 тижнів. Ці ефекти вважали не токсикологічною реакцією, а зумовленою фармакологічною дією випробуваного препарату. Не було виявлено жодного пов'язаного з лікуванням впливу на показники клінічного аналізу сечі.

Зміни маси органів, пов'язані із застосуванням тофацитинібу, виявлено для печінки (збільшення в разі застосування дози 100 мг/кг/добу), селезінки (дозозалежне зменшення), а також тимусу — помірне зменшення спостерігали в групі пацюків, які отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу.

Макроскопічні зміни, які могли бути пов'язані із застосуванням тофацитинібу, спостерігали в легенях (бліді вогнища в разі застосування дози 100 мг/кг/добу), печінці (збільшення розміру) і лімфоїдних органах (лімфатичні вузли [клубово-стегові, мезентеріальні та пахові], селезінці й тимусі). Мікроскопічні зміни, пов'язані із застосуванням тофацитинібу, виявлено в лімфоїдних органах (лімфоїдна тканина кишечника [GALT], лімфатичні вузли, селезінка, тимолімфоїдна атрофія), легенях (альвеолярний гістіоцитоз, інтерстиціальне запалення) і печінці (від мінімальної до незначної гепатоцелюлярної гіпертрофії). У підшлунковій залозі самиць виявили неоднозначні зміни (мінімальна дегенерація острівців Лангерганса).

Системна експозиція, яку оцінювали за середнім значенням  $C_{max}$  і середнім значенням  $AUC_8$ , збільшувалася зі збільшенням дози як у самців, так і в самиць пацюків, і не було виявлено очевидних статевих відмінностей експозиції між самцями й самицями пацюків.

Для дози 1 мг/кг/добу ефекти, пов'язані з лікуванням, були обмежені незначними гематологічними змінами в самиць, були переносимими й відповідали фармакологічним властивостям тофацитинібу щодо впливу на JAK3. Ступінь тяжкості результатів, пов'язаних з лікуванням, зростав зі збільшенням. LOEL для цього дослідження становила 1 мг/кг/добу й супроводжувалася показниками  $AUC_8$  217 і 604 нг·год/мл, а також  $C_{max}$  102 і 325 нг/мл для незв'язаного препарату в самців і самиць відповідно.

#### **5. 1-місячне дослідження токсичності за перорального застосування в яванських макаків з періодом відновлення 1 місяць**

Яванським макакам (по 3 тварини кожної статі) перорально за допомогою шлункового зонда вводили препарат у дозах 0, 10 (по 3,33 3 р./добу) і 100 (по 33,33 3 р./добу) мг/кг/добу, а також (по 5 тварин кожної статі) у дозі 50 (по 16,67

3 р./добу) мг/кг/добу. Дози вводили з інтервалом приблизно 7 годин. Через пов'язані з лікуванням ускладнення (зниження маси тіла й активності, рідкі випорожнення з кровоподібними домішками, струпи та/або відкриті рани навколо обмежувального коміра) у групі, яка отримувала препарат у дозі 100 мг/кг/добу, уведення препарату було припинено через 11/12 днів (самиці/самці відповідно). Після закінчення періоду введення препарату по 2 тварини кожної статі з контрольної групи та групи, яка отримувала препарат у дозі 50 мг/кг/добу, склали групу відновлення зі спостереженням протягом 1 місяця.

Оцінювали клінічні ознаки, споживання їжі й масу тіла. Проводили офтальмоскопію та фізикальне обстеження, контроль життєво важливих показників, електрокардіографію, вимірювання артеріального тиску, імунофенотипування, клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки крові та клінічний аналіз сечі. Концентрації препарату в сироватці крові вимірювали протягом усього періоду введення препарату. Усім тваринам проводили розтин і досліджували на наявність макроскопічних відхилень. Відібрані органи зважували й досліджували під мікроскопом.

Тіла трьох самців із групи, яка отримувала препарат у дозі 50 мг/кг/добу, піддали розтину через бактеріальну інфекцію, спричинену імуносупресією внаслідок відкритих ран навколо обмежувального коміра на 19-й, 24-й і 26-й дні дослідження відповідно. Маса тіла та споживання їжі знизилися в разі застосування препарату в дозах 50 і 100 мг/кг/добу.

Спостереження за реакціями, пов'язаними з лікуванням, у групах, які отримували препарат у дозах 50 і 100 мг/кг/добу, виявило рідкі випорожнення та зниження активності. Струпи на шиї та морді спостерігали в контрольних групах, які отримували препарат у дозах 50 і 100 мг/кг/добу. У тварин, які отримували лікування, ці струпи були більш серйозними, часто призводили до появи відкритих ран і вказували на бактеріальну інфекцію, спричинену імуносупресією. Здуття живота, слинотеча, набряк щелепи й шиї та виділення з носа також виявлено в групі, яка отримувала препарат у дозі 50 мг/кг/добу. Рідкі, слизові випорожнення з домішками крові спостерігали в групах, які отримували препарат у дозах 10, 50 і 100 мг/кг/добу.

Спостерігали пов'язане з лікуванням збільшення рівня лейкоцитів і нейтрофілів, а також зниження показників лімфоцитів та еритроцитів. У тварин із групи відновлення ці та інші показники порівнювали з показниками тварин контрольної групи. Кількість лейкоцитів і нейтрофілів була підвищеною у тварин, які отримували препарат у дозі 50 мг/кг/добу. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів спостерігали в разі застосування препарату в дозах 10 і 50 мг/кг/добу. У трьох тварин чоловічої статі в разі застосування дози 50 мг/кг/добу, яким було здійснено евтаназію до запланованої дати умертвіння, спостерігали зниження кількості лімфоцитів на 19-й, 24-й і 26-й дні. До

проведення евтаназії рівень лімфоцитів був знижений у тварин, які отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу. Кількість лімфоцитів у разі застосування препарату в дозі 50 мг/кг/добу була вищою за середні показники до застосування препарату на 27-й день періоду відновлення. Рівень В-лімфоцитів (CD20+-клітин) не змінився в жодній групі дозування. Зменшення кількості Т-хелперних лімфоцитів (CD4+, CD3+) і цитотоксичних/супресорних Т-лімфоцитів (CD8+, CD3+) спостерігали в деяких мавп у групах, які отримували препарат у дозах 10 і 50 мг/кг/добу. На відміну від субпопуляцій Т-лімфоцитів, зменшення кількості NK-клітин (CD16+, CD3-) спостерігали в більшій кількості тварин у групах, які отримували препарат у дозах 10 і 50 мг/кг/добу. Рівень CD4+, CD3+ і CD8+, CD3+ лімфоцитів за отримання дози 50 мг/кг був підвищений на 27-й день періоду відновлення. Відновлення CD16+, CD3-клітин не спостерігали у 2 із 4 тварин, які отримували дозу 50 мг/кг/добу. Зниження показників еритроцитів (еритроцити, гематокрит [HCT] і гемоглобін) спостерігали в зразках, узятих безпосередньо перед розтином (з 8-го по 12-й день) у тварин, які отримували дозу 100 мг/кг/добу. У тварин, які отримували 50 мг/кг/добу, спостерігали зниження рівня еритроцитів і гематокриту. Гемоглобін був значущою мірою знижений у тварин, які отримували дозу 50 мг/кг/добу, і в самиць, що отримували дозу 10 мг/кг/добу. На 27-й день періоду відновлення спостерігали щонайменше часткове відновлення рівня еритроцитів, гематокриту та гемоглобіну. У зразках, відібраних перед розтином, було виявлено зменшення процентних та абсолютних показників ретикулоцитів у тварин, які отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу. У тварин, які отримували препарат у дозі 50 мг/кг/добу, процентний показник ретикулоцитів зменшився на 15-й день. Зменшення абсолютної кількості ретикулоцитів спостерігали у тварин, які отримували дозу 50 мг/кг/добу, що вказує на відсутність регенеративної відповіді на зниження показників еритроцитів. На 27-й день періоду відновлення абсолютне число ретикулоцитів збільшилося відносно середнього значення контрольних тварин із групи відновлення, що відповідає виявленому відновленню еритроїдних показників. За доз 50 і 100 мг/кг/добу спостерігали підвищення рівня АЛТ і АСТ і зниження рівня кальцію. Кореляції мікроскопічних параметрів із таким підвищенням рівня трансаміназ у сироватці крові не виявлено. Рівень кальцію в сироватці крові нормалізувався, а значення АЛТ і АСТ частково повернулися до нормальних значень на 27-й день періоду відновлення. Оцінювання мазків кісткового мозку показало пов'язані з лікуванням зміни, що спостерігалися в еритроїдному ряду. Збіднення пулу еритроїдних клітин (від незначного до вираженого) спостерігали у тварин, які отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу. Також спостерігали зменшення пулу зберігання нейтрофілів і збільшення кількості незрілих мієлоїдних клітин в разі застосування дози 100 мг/кг/добу.

	<p>Незначне гранулоцитарне виснаження й зниження пулу зберігання нейтрофілів спостерігали в разі застосування дози 50 мг/кг/добу. Незначну еритроїдну гіперплазію було виявлено в однієї тварини, яка отримувала препарат у дозі 10 мг/кг/добу. Лімфоїдне виснаження спостерігали в селезінці тварин, які отримували препарат у дозах 50 і 100 мг/кг/добу, і мезентеріальних лімфатичних вузлах у разі застосування дози 100 мг/кг/добу. За доз 50 і 100 мг/кг/добу в багатьох органах (серці, нирках, шлунково-кишковому тракту, порожнині рота й шкірі) спостерігали прояви активних бактеріальних (стрептококових і стафілококових інфекцій) і вірусних (поліома яванських макаків та інфікування вірусом герпесу) інфекцій вторинного походження (унаслідок імуносупресії).</p> <p>Попри великі ступені варіабельності, системна експозиція, що вимірювалася середніми значеннями <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{24}</math>, збільшувалася зі збільшенням дози від 10 до 100 мг/кг/добу. Системна експозиція в групах дозування виявилася схожою в день 1, а також у дні 27 або 29 для груп, що отримували дози 10 і 50 мг/кг/добу. Не було виявлено очевидних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у значеннях експозиції препарату в досліджуваних групах у жоден із днів.</p> <p>У разі застосування дози 10 мг/кг/добу реакції на препарат обмежувалися незначним або помірним зниженням еритроїдних показників, циркулюючих лімфоцитів і субпопуляцій лімфоцитів (Т-хелпери, цитотоксичні/супресорні Т-лімфоцити й НК-лімфоцити). Ці ефекти були переносимими й відповідали очікуванім фармакологічним властивостям, а аналогічні ефекти, як правило, були оборотними в разі застосування препарату в дозі 50 мг/кг/добу (єдина доза, за якої проводили оцінювання відновлення). Дози 50 і 100 мг/кг характеризувалися непереносимістю внаслідок реакцій, які були вторинними через патологічно посилений фармакодинамічний ефект. LOEL для цього дослідження становила 10 мг/кг/добу й супроводжувалася показниками <math>AUC_{24}</math> 1801 нг·год/мл і <math>C_{max}</math> 127 нг/мл для незв'язаного препарату.</p> <p><b>б. 39-тижневе дослідження токсичності за перорального застосування на яванських макаках</b></p> <p>Тофацитиніб вводили перорально за допомогою шлункового зонда яванським макакам (по 4 тварини кожної статі на дозу) у дозі 0, 0,5, 2 або 10 мг/кг/добу (0, 0,25, 1 або 5 мг/кг/дозу 2 р./добу) протягом 39 тижнів поспіль.</p> <p>Дози вводили з інтервалом 12 годин. Одній самиці мавпи з групи, яка отримувала дозу 10 мг/кг/добу, провели евтаназію в стані агонії на 214-й день. Виразки/ерозії в шлунку, спричинені інфільтративною лімфомою, призвели до крововиливу у верхні відділи шлунково-кишкового тракту й були причиною агонального стану.</p> <p>Патологічно посилений фармакодинамічний ефект спостерігали в разі застосування дози 10 мг/кг/добу, а тканинами-мішенями стали еритроцити, лімфоцити</p>
--	--

	<p>периферичної крові й лімфоїдна тканина. У двох тварин, які отримували препарат у дозі 10 мг/кг/добу, було виявлено В-клітинні лімфоми, а в третьої — невелику навколотимусну лімфому, яка мала позитивне забарвлення на Т-лімфоцити. Для проведення подальшого аналізу навколотимусної лімфоми отриманих зразків виявилося недостатньо. Не виявили жодної пов'язаної з лікуванням реакції з боку клінічних ознак, маси тіла, показників електрокардіограми й результатів офтальмологічних обстежень.</p> <p>Щоб оцінити взаємозв'язок між лімфомами з 39-тижневого дослідження та можливими збудниками лейкоцитокластичного васкуліту (ЛКВ), тканини В-клітинної лімфоми фарбували для визначення генів EBNA-2 та EBER-1. Результати показали, що в обох випадках В-клітинної лімфоми було отримано позитивне забарвлення на EBNA-2 й EBER-1. Ділянки лімфоцитарної (фолікулярної) гіперплазії в лімфатичних вузлах і селезінці окремих мавп у всіх групах тварин, які отримували препарат, фарбувалися негативно на EBNA-2 і EBER-1. Ці результати вказують на те, що виявлені 2 випадки В-клітинної лімфоми супроводжувалися ЛКВ і тому подібні до лімфом, що спостерігалися в пацієнтів з імуносупресією та посттрансплантаційним лімфопроліферативним розладом (ПТЛД). Лімфоцитарна (фолікулярна) гіперплазія не супроводжувалася ЛКВ і тому не схожа на плазмоцитарну гіперплазію — патологічний процес, який вважається попередником лімфоми, що розвивається в разі ПТЛД у людини. Лімфопроліферативні зміни, що спостерігалися в цьому дослідженні, зокрема розвиток злоякісних лімфом, відповідають лімфопроліферативному розладу, спричиненому гамма-герпесвірусом, який було виявлено в мавп з імуносупресією. Єдиною відмінною патогістологічною зміною в 39-тижневому дослідженні було підвищення частоти розвитку мононуклеарноклітинних інфільтратів у серці, яке спостерігалось в групі самиць мавп, що отримували дозу 10 мг/кг/добу. Ефекти, що спостерігалися в разі застосування доз 0,5 і 2 мг/кг/добу, були добре переносимими й відповідали очікуванім фармакологічним властивостям тофацитинібу.</p> <p>LOEL для цього дослідження становила 0,5 мг/кг/добу й супроводжувалася показниками <math>AUC_{0-24}</math> 51 нг·год/мл та <math>C_{max}</math> 13 нг/мл для незв'язаного препарату (комбінований показник для обох статей).</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p><b>1. Аналіз генотоксичності: тест на зворотні мутації у бактерій</b></p> <p>Тест передбачав випробування індукції зворотних мутацій тофацитинібом на тестових штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 98 і TA 100 та штамі <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> pKM101. Тофацитиніб розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) і випробовували в присутності або за відсутності метаболічної системи активації з використанням фракції постмітохондріального супернатанта</p>

печінки (S9) пацюків, індукованого реагентом Арохлор 1254. Клітини обробляли ізольованою досліджуваною речовиною або комбінацією досліджуваної речовини та повної суміші S9 у розрідженому агарі, який наносили на мінімальну агарову основу.

У попередньому тесті Еймса випробовували концентрації препарату в діапазоні від 10 до 5000 мкг/чашку Петрі з метаболічною активацією і без неї для кожного тестового штаму. Нерозчинну сполуку не було виявлено у верхньому шарі агару для жодної з випробуваних концентрацій після інкубації за 37 °С. Дозозалежної цитотоксичності не спостерігали для жодної з випробуваних концентрацій і жодного з випробуваних штамів як у присутності, так і за відсутності метаболічної активації S9. Не виявлено жодних доказів значущого дозозалежного збільшення кількості колоній ревертантних штамів порівняно з негативним контролем для будь-якого з випробуваних штамів як у присутності, так і за відсутності метаболічної активації S9. У доказовому тесті Еймса концентрації в діапазоні від 0,050 до 5 мг/чашку Петрі випробовували з метаболічною активацією або без неї з кожним із штамів. Нерозчинну сполуку не було виявлено у верхньому шарі агару для жодної з випробуваних концентрацій після інкубації за 37 °С. Дозозалежної цитотоксичності не спостерігали для жодної з випробуваних концентрацій і жодного з випробуваних штамів як за відсутності, так і в присутності метаболічної активації S9. Не виявлено жодних доказів значущого дозозалежного збільшення кількості колоній ревертантних штамів порівняно з негативним контролем для будь-якого з випробуваних штамів як у присутності, так і за відсутності метаболічної активації S9. Отже, за результатами випробування зроблено висновок, що тофацитиніб не є бактеріальним мутагеном у концентраціях до 5 мг/чашку Петрі (максимальна випробувана концентрація).

## **2. Цитогенетичний аналіз *in vitro***

Тофацитиніб перевіряли на кластогенну активність *in vitro* в культурі лімфоцитів людини. Пошкодження хромосом оцінювали за допомогою аналізу метафази після 3-годинної експозиції з препаратом з метаболічною активацією та без неї в концентраціях у діапазоні від 403 до 2400 мкг/мл і від 393 до 1200 мкг/мл відповідно. Крім того, пошкодження хромосом оцінювали через 24 години без метаболічної активації в концентраціях від 41,8 до 540 мкг/мл. У жодному з випробувань не було виявлено ознак осаду випробуваного препарату в середовищі з культурою клітин. У всіх випробуваннях найвищий оцінюваний рівень призводив до зниження мітотичного індексу на 49–66 %. В умовах прямої дії (3- і 24-годинна експозиція) тофацитиніб не чинив індукції значущого збільшення структурних хромосомних аберацій. Крім того, значущого збільшення поліплоїдії не спостерігалось за жодних умов випробування. У 3-годинних випробуваннях з метаболічною активацією

	<p>спостерігали відтворюване збільшення хромосомних аномалій (до 14 % аномальних клітин). Такі реакції виникали в тесті на цитотоксичність за концентрацій випробуваного препарату &gt; 1700 мкг/мл (що спричиняють пригнічення мітозу <math>\geq 48</math> % порівняно з одночасним випробуванням із контрольною речовиною). Тофацитиніб не спричиняв жодного збільшення структурних хромосомних аберацій за концентрацій досліджуваного препарату, що спричиняли мінімальну або помірну цитотоксичність (<math>\leq 42</math> % пригнічення мітозу порівняно з одночасним випробуванням із контрольною речовиною). Результати цих досліджень указують на те, що тофацитиніб індукує хромосомні аберації в культурах лімфоцитів людини в разі метаболічної активації за концентрацій випробуваного препарату, які індукують пригнічення мітозу приблизно на 50 % або більше.</p> <p><b>3. Аналіз мутацій у клітинах свавців</b> Тофацитиніб випробували щодо мутаційної активності генів в аналізі з культурою клітин яєчників китайського хом'ячка (CHO)/HGPRT. Доказове випробування за відсутності метаболічної активації фракції S9 печінки пацюків, індукованої реагентом Арохлор, проводили в концентраціях у діапазоні від 1300 до 3400 мкг/мл. Доказове випробування в присутності метаболічної активації S9 проводили в концентраціях у діапазоні від 600 до 1100 мкг/мл. Тофацитиніб повністю розчинявся в ДМСО у 100-кратних маточних розчинах і в середовищі для дозування препарату на всіх випробуваних рівнях. У доказовому тесті без метаболічної активації значна цитотоксичність (середня відносна ефективність клонування в день 0 <math>\leq 20</math> %) була виявлена за найвищої концентрації 3400 мкг/мл. Значну цитотоксичність також спостерігали в доказовому тесті з метаболічною активацією за найвищої концентрації 1100 мкг/мл. Тофацитиніб не мав біологічно значущої дозозалежної мутагенності ні за відсутності, ні в присутності метаболічної активації.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p><b>1. Репаративний синтез ДНК <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i></b> Тофацитиніб випробували на здатність індукувати репаративний синтез ДНК (UDS) у гепатоцитах самців пацюків, які отримували препарат в експерименті <i>in vivo</i>. UDS є показником хімічно індукованої репарації ДНК, яка активується, коли випробовуваний препарат взаємодіє з ДНК. Гепатоцити пацюків, які отримували препарат <i>in vivo</i>, виділяли й культивували в присутності міченого тритієм тимідину (3HTdr), з включенням цього радіоактивно міченого нуклеотиду, який використовували для кількісної оцінки пошкодження ДНК. Самцям пацюків лінії Спрег Доулі одноразово вводили препарат за допомогою ШЗ в дозі 0, 125, 250 або 500 мг/кг. Найвища доза (500 мг/кг) відповідає очікуваній МПД згідно з попередніми даними дослідження пероральної токсичності одноразового введення пацюкам. Диметилнітрозамін, позитивний контроль, вводили інтраперитонеально у формі</p>

одноразової ін'єкції в дозі 10 або 15 мг/кг протягом 2–4-годинного та 14–16-годинного періоду лікування відповідно. Тваринам, яких досліджували на предмет UDS, проводили евтаназію, а печінку обробляли для виділення гепатоцитів, їх культивування та авторадіографії із ЗНТdr. Сателітна група тварин отримувала дозу 500 мг/кг для вимірювання концентрацій тофацитинібу в плазмі крові та печінці. Летальних випадків не зафіксовано на жодному з рівнів лікування. Переважні клінічні ознаки у тварин, які отримували тофацитиніб, були обмежені групою, яка отримувала препарат у дозі 500 мг/кг та охоплювали гіпоактивність, утруднене дихання та/або примружування очей. Тофацитиніб не індукував UDS в гепатоцитах пацюків, які отримували лікування *in vivo*, на обох рівнях доз для обох оцінюваних часових точок. Загалом, не було спричинено пошкодження ДНК, про що свідчить відсутність UDS у гепатоцитах самців пацюків, які отримували максимально переносиму пероральну дозу 500 мг/кг в експерименті *in vivo*.

## **2. Мікроядерний тест *in vivo* на пацюках**

Тофацитиніб випробували щодо індукції мікроядер у клітинах кісткового мозку самців і самиць пацюків. Пацюкам лінії Спрег Дулі (по 6 тварин кожної статі на дозу) вводили тофацитиніб у дозі 0, 62,5, 125 або 250 мг/кг/добу за допомогою ШЗ протягом 3 днів. Найвищий рівень дози 250 мг/кг/добу обирали як МПД, виходячи з дослідження безпосередніх ефектів перорального застосування одноразової дози, у якому померли всі пацюки з групи дозування 1000 мг/кг. У групі дозування 500 мг/кг померла 1 тварина із 6. Мітоміцин С, позитивний контроль, вводили за допомогою інтраперитонеальної ін'єкції 1 р./добу протягом 3 днів на рівні дози 1,25 мг/кг/добу. Тварин, яким проводили оцінювання для індукції мікроядер, зважували приблизно через 24 години після застосування останньої дози, проводили евтаназію та видаляли кістковий мозок зі стегнової кістки. Мазки кісткового мозку оцінювали для виявлення дозозалежного зниження поліхромних еритроцитів (ПХЕ), а ПХЕ додатково оцінювали щодо індукції мікроядер. У сателітній групі тварини в аналогічний спосіб отримували тофацитиніб у дозі 250 мг/кг/добу для вимірювання концентрації тофацитинібу в сироватці крові. Зразки крові забирали через 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 години після застосування останньої дози.

Летальних випадків або несприятливих клінічних ознак, пов'язаних із лікуванням препаратом, не спостерігали. У самців пацюків спостерігали статистично значуще зниження середньої маси тіла у відсотках. У самців також спостерігали статистично достовірне зниження середнього % ПХЕ, пов'язане з лікуванням, що свідчить про розвиток цитотоксичності щодо кісткового мозку. Достовірного збільшення кількості ПХЕ з мікроядрами під час застосування тофацитинібу обома статями не спостерігали. Середні максимальні концентрації незв'язаного препарату в сироватці крові самців/самиць і експозиція  $AUC_{24}$  за найвищої

	<p>випробуваної дози (250 мг/кг/добу) становили 6545/8373 нг/мл і 40 375/71 910 нг·год/мл (самці/самиці) відповідно. Тофацитиніб не індукував пошкодження хромосом, про що свідчить утворення мікроядер у клітинах кісткового мозку самців або самиць пацюків під час проведення випробування в дозах до МПД 250 мг/кг/добу.</p>
4) канцерогенність	<p><b>Канцерогенність (зокрема пошукові дослідження)</b>  Для уточнення результатів 2-річного дослідження канцерогенності в пацюків було обрано 6-місячне дослідження канцерогенності в мишей СВ6F1/Jic-Tg (rasH2). Миші Tg rasH2 містять у своєму геномі по кілька копій онкогена та промотора людського с-На-ras і виявляють підвищену схильність до новоутворень (Saitoh et al, 1990). Канцерогенність моделі на мишах rasH2 валідували за допомогою низки сполук, зокрема імуномодульовального препарату циклоспорин А. Циклоспорин А в моделі на мишах rasH2 призвів до аналогічної (неоднозначної) відповіді порівняно зі стандартним дослідженням канцерогенності на мишах (Maronpot et al, 2000; Pritchard et al, 2003). З огляду на цю інформацію, мишей rasH2 вважали належним видом тварин для оцінювання канцерогенного потенціалу тофацитинібу.</p>
довгострокові дослідження	<p><b>Опорні дослідження</b>  <b>1. 6-місячне дослідження канцерогенності із пероральним уведенням CP-690550 за допомогою шлункового зонда в моделі 001178-Т мишам (гемізіготним) СВ6F1/Jic-TgrasH2@Tac і в моделі 001178-W — мишам (гомозиготним дикого типу) СВ6F1/Jic-TgrasH2@Tac</b></p> <p>У цьому дослідженні оцінювали онкогенний потенціал і визначали токсикокінетичний профіль тофацитинібу. Самцям і самицям (по 25 тварин кожної статі на дозу) мишей rasH2 (гемізіготним) за допомогою ШЗ вводили препарат у дозах 0, 25, 75 і 200 мг/кг/добу протягом 6 місяців (184–185 днів). Дози обирали, ґрунтуючись на попередніх дослідженнях визначення діапазону доз і за погодженням Комітету з оцінювання канцерогенності Управління з контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами США (FDA). Токсичність оцінювали, спираючись на показники смертності, клінічні ознаки, масу тіла, зміни маси тіла, споживання їжі, макроскопічні та мікроскопічні дані. Зразки крові для токсикокінетичного оцінювання збирали протягом 20-го тижня фази дозування. Сім тварин (3 самці й 4 самиці) були знайдені мертвими через незаплановані проміжки часу протягом цієї фази. Усі летальні випадки серед самців зареєстровано в разі застосування дози 200 мг/кг/добу; однак причину смерті встановити не вдалося. На кожну дозу припадало по одному летальному випадку серед самиць. Причиною смерті самиці, яка отримувала дозу 75 мг/кг/добу, виявилася інвазивна й метастатична плоскоклітинна карцинома шкіри. Причини смерті самиць, які отримували дози 0, 25 та 200 мг/кг/добу визначити не вдалося.</p>

Жоден із летальних випадків не був пов'язаний з уведенням тофацитинібу. Клінічні ознаки гіпоактивності та вимушеного лежачого положення спостерігали в разі застосування дози 200 мг/кг/добу. Непухлинні мікроскопічні утворення були виявлені в кістковому мозку стегна (фокальна субфізарна гіпоцелюлярність, що характеризувалася явним переважанням адипоцитів) у самців, які отримували дози 75 і 200 мг/кг/добу, і в самиць, що отримували дозу 200 мг/кг/добу, а також у селезінці (клітинне виснаження, червона пульпа) у самців, які отримували дози 75 і 200 мг/кг/добу. У жодній з груп, які отримували тофацитиніб, частота виникнення пухлин або комбінацій пухлин статистично значуще не відрізнялася від групи, що отримувала контрольний розчинник. Системна експозиція, яку оцінювали за значеннями  $C_{max}$  і  $AUC_{24}$  на 20-му тижні, збільшувалася зі збільшенням дози та демонструвала очевидні відмінності, пов'язані зі статтю.

Грунтуючись на результатах цього дослідження, а також попередніх дослідженнях, дозу 200 мг/кг/добу вважали максимальною дозою, яку можна вводити мишам у дослідженні канцерогенності, не спричиняючи смерть внаслідок неонкогенних ефектів, і яка супроводжується  $C_{max}$  3672 нг/мл і  $AUC_{24}$  11 591 нг·год/мл для незв'язаного препарату.

## 2. 2-річне дослідження канцерогенності та токсикокінетики перорального введення CP-690550 пацюкам за допомогою шлункового зонда

Мета цього дослідження — оцінити канцерогенний потенціал і визначити токсикокінетику випробуваного препарату, тофацитинібу, за щоденного введення через ШЗ пацюкам протягом принаймні 104 тижнів. Самців і самиць пацюків розподілили на групи та вводили препарат у дозах, зазначених у таблиці нижче.

Таблиця. Дизайн дослідження

Група <sup>a</sup>	Кількість тварин		Рівень дози (мг/кг/добу)		Концентрація дози (мг/мл)	
	Самці	Самиці	Самці	Самиці	Самці	Самиці
Тварини, використувані в дослідженні канцерогенності						
1 (Контрольна група)	70	70	0	0	0	0
2 (Низький рівень дози)	60	60	10	10	1	1
3 (Середній рівень дози)	60	60	30	30	3	3
4 (Високий рівень дози) <sup>b</sup>	70	70	75	100/75	7,5	10/7,5

- а. Група 1 отримала лише контрольний препарат [0,5 % (мас./об.) метилцелюлози, 4000 сПз, у воді, очищеній за допомогою зворотного осмосу].
- б. Самицям групи 4 вводили дозу в концентрації 10 мг/мл з 1-го по 132-й день, а потім у концентрації 7,5 мг/мл зі 133-го дня до остаточного умертвіння.

Канцерогенний потенціал тофацитинібу оцінювали згідно з показниками смертності, наявності пухлин, що пальпуються, клініко-патоморфологічними ознаками (гематологічними), патологоанатомічними ознаками та результатами статистичного аналізу параметрів пухлин. Також реєстрували

клінічні знахідки, масу тіла, споживання їжі та результати офтальмологічних обстежень, а також забирали зразки крові для токсикокінетичного оцінювання.

Спостерігали відмінності в експозиції, пов'язані зі статтю.

Експозиція виявилася вищою в самиць, ніж у самців за однакових доз. Системна експозиція, яку оцінювали за значеннями  $C_{max}$  і  $AUC_{24}$  протягом 26-го тижня фази дозування, збільшувалася зі збільшенням дози.

Згідно з планом дострокового завершення, розробленим спонсором спільно з FDA, усіх самців, які вижили, що отримували 75 мг/кг/добу, умертвляли на 94-му тижні, усіх самців, що вижили, з решти груп умертвляли на 98-му тижні, а всіх самиць, які вижили, з усіх груп умертвляли впродовж 103-го тижня фази дозування. Вижила достатня кількість тварин для того, щоб адекватно оцінити канцерогенність, причому щонайменше по 15 тварин кожної статі в кожній групі дожили до остаточного умертвіння.

У самиць, які отримували тофацитиніб, не виявили значущих відмінностей у виживаності порівняно із самицями з контрольної групи. Самці, які отримували 30 мг/кг/добу, мали достовірно вищий відсоток виживаності порівняно із самцями контрольної групи. Самці, які отримували 75 мг/кг/добу, мали достовірно нижчий відсоток виживання порівняно із самцями контрольної групи (що призвело до дострокового припинення досліджень у цій групі), що було пов'язано з інфекціями, зумовленими, принаймні частково, імуносупресією, спричиненою застосуванням тофацитинібу.

Єдиними клінічними ознаками, пов'язаними із застосуванням тофацитинібу, були респіраторні порушення, які спостерігалися частіше у тварин, що отримували тофацитиніб, порівняно з контрольною групою. Однак такі реакції спостерігалися нечасто, були транзиторними та певною мірою корелювали з пов'язаними з тофацитинібом макроскопічними або мікроскопічними знахідками в легенях. Самиці, які отримували дозу 100/75 мг/кг/добу, мали ознаки імуносупресії, зокрема інфекцію *Clostridium piliforme* (хвороба Тайзера), яка призвела до смерті 6 тварин між 15-м і 22-м тижнями фази дозування. Це свідчить про те, що МПД була перевищена в разі застосування дози 100 мг/кг/добу, отже, рівні доз для самиць було знижено до 75 мг/кг/добу починаючи з 19-го тижня фази дозування.

Підвищену кількість появи виразок і струпів на задніх лапах спостерігали в самців, які отримували 75 мг/кг/добу, і самиць, що отримували 100/75 мг/кг/добу, протягом першого року дозування. Ці знахідки вважали вторинними відносно імуносупресії; утворення на стопах лікували місцевим антисептичним препаратом і вони зникли протягом другого року застосування препарату.

У тварин, які отримували тофацитиніб, спостерігали достовірне дозозалежне зниження маси тіла від легкого до помірного ступеня. Цей ефект корелював зі зниженням споживання їжі й не вважався побічним, оскільки тварини на

вигляд не були худими, і багато тварин з контрольної групи, з якими їх порівнювали, страждали на ожиріння, як це часто буває в хронічних дослідженнях на гризунах із годуванням досхоchu.

Уведення тофацитинібу супроводжувалося певними ефектами щодо результатів клінічного аналізу крові протягом першого року фази дозування. Найбільш очевидними ефектами виявилися зниження кількості лейкоцитів, переважно через помірне або виражене зниження абсолютної кількості лімфоцитів у самців і самиць на всіх рівнях доз. Цей очікуваний фармакологічний ефект, як правило, залежав від дози та був порівняно стабільним у всіх 3 інтервалах випробування. На найнижчих рівнях порівняно з кількісними показниками в контрольній групі тварин середня абсолютна кількість лімфоцитів знизилася в 0,57, 0,51 і 0,31 раза порівняно з контролем у самців, які отримували 0, 10, 30 або 75 мг/кг/добу відповідно, і в 0,52, 0,38 і 0,28 раза порівняно з контролем у самиць, що отримували 0, 10, 30 або 100/75 мг/кг/добу відповідно. Інші клініко-патоморфологічні реакції, пов'язані з випробуванням препаратом, були порівняно слабкими, не вказували на органоспецифічну токсичність і не вважалися важливими з погляду токсикології.

Підвищена смертність серед самців, які отримували дозу 75 мг/кг/добу, була частково пов'язана з бактеріальною інфекцією. Бактеріальні інфекції (запалення серця або нирок), що виникли в кількох самців, які отримували дози 30 або 75 мг/кг/добу, були, швидше за все, вторинними відносно очікуваного імуномодулювального ефекту випробуваного препарату. Аналогічно, бактеріальні інфекції також були причиною загибелі самиць, які отримували дозу 100 мг/кг/добу. Після зниження дози до 75 мг/кг/добу на 19-му тижні фази дозування в кількох інших самиць, які отримували дози 75 і 30 мг/кг/добу, спостерігали розвиток бактеріальних інфекцій, що призвели до летальних випадків. Пов'язане із застосуванням тофацитинібу збільшення частоти макроскопічних знахідок спостерігали в яечках (знебарвлення та/або збільшення у розмірах) і легенях (коричневі, білі або сірі вогнища знебарвлення) у самців, які отримували дозу  $\geq 30$  мг/кг/добу, а також у легенях (жовто-коричневі, білі або сірі вогнища знебарвлення) самиць, що отримували дозу  $\geq 10$  мг/кг/добу. Макроскопічні знахідки в яечках мікроскопічно корелювали зі збільшенням частоти розвитку інтерстиціальної клітинної аденоми (клітин Лейдіга) у самців, які отримували дозу 75 мг/кг/добу; меншою мірою — у разі застосування дози 30 мг/кг/добу. Макроскопічні знахідки в легенях мікроскопічно корелювали зі збільшенням частоти та тяжкості альвеолярного протеїнозу в легенях у самців, які отримували дозу  $\geq 30$  мг/кг/добу, і в самиць, що отримували дозу  $\geq 10$  мг/кг/добу.

Пов'язані із застосуванням тофацитинібу мікроскопічні знахідки підвищеної частоти проліферативних змін неопластичного генезу (гіперплазія та/або аденома)

інтерстиціальних клітин яєчка спостерігали в самців, які отримували дозу  $\geq 30$  мг/кг/день. Підвищена частота деяких інших проліферативних утворень, які, імовірно, пов'язані із застосуванням тофацитинібу, спостерігали в бурій жировій тканині (злоякісна гібернома) самиць, що отримували дозу  $\geq 30$  мг/кг/добу, тимусі (доброякісна тимома) самиць, які отримували дозу 100/75 мг/кг/добу, і мезентеріальних лімфатичних вузлах (доброякісна ангиома) лише в самиць, що отримували дозу 10 мг/кг/добу.

Системні концентрації, досягнуті в дослідженні канцерогенності в пацюків, значно перевищували значення  $IC_{50}$  в цільній крові, необхідні для інгібування як JAK1/3, так і JAK2 у пацюків.

Хоча в деяких групах дозування спостерігали невелике кількісне збільшення проліферативних уражень острівцевих клітин підшлункової залози, вони не вважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Не було виявлено статистично значущої тенденції до дозозалежного збільшення частоти виникнення аденоми, карциноми або комбінованої аденоми та карциноми острівцевих клітин підшлункової залози як у самців, так і в самиць ( $P \geq 0,2$  для всіх випадків). Аналогічно, попарні порівняння частот розвитку пухлин в групі пацюків, які отримували препарат, і контрольній групі не досягли статистичної значущості для частоти аденом ( $P \geq 0,25$ ) або карциноми ( $P \geq 0,1$ ) острівцевих клітин підшлункової залози. Попарні порівняння для самців, які отримували середні дози, і контрольною групою, що отримувала розчинник, давали результати, близькі до статистичної значущості ( $P = 0,036$ ). Проте ці результати не відповідали заздалегідь визначеним критеріям відсікання значущості  $P < 0,05$  для критерія тенденцій і  $P < 0,01$  для попарного порівняння поширених пухлин (спонтанна захворюваність  $\geq 1\%$ ), рекомендованих для програми з 2-річним дослідженням канцерогенності в пацюків і 6-місячним дослідженням у трансгенних мишей (FDA США, 2001).

Пухлини острівцевих клітин підшлункової залози досить часто виявляють у дослідженнях канцерогенності в пацюків лінії Спрег Доулі. У дослідженні канцерогенності тофацитинібу в пацюків показники розвитку новоутворень острівцевих клітин не виходили за межі ретроспективного фонового діапазону (Covance, 2010; RITA, 2010); дозозалежності, статистично значущої тенденції або різниці в захворюваності на такі новоутворення в разі попарних порівнянь не спостерігалось. Отже, вважається, що розвиток пухлин острівцевих клітин підшлункової залози не пов'язаний з досліджуваним препаратом, адже цей процес не виходить за межі нормальної фонової варіабельності й не чинить значущих ризиків для людини.

Мікроскопічні зміни, не пов'язані з новоутвореннями, проте пов'язані із застосуванням тофацитинібу, охоплювали почастищення випадків зниження насиченості лімфоцитами в лімфатичних тканинах (селезінка, тимус, мезентеріальні та пахові лімфатичні вузли, а також перервові пляшки

	<p>кишечника); зниження рівня екстрамедулярного кровотворення й кількості пігменту та підвищення ступеня синусоїдальної дилатації в селезінці; незначне зниження насиченості клітинами кісткового мозку (тільки грудина); а також підвищення частоти виникнення й ступеня тяжкості альвеолярного протеїнозу та інфільтрації легень альвеолярними макрофагами в самців і самиць. У більшості випадків ці мікроскопічні зміни, що не пов'язані з новоутвореннями, проте пов'язані з досліджуваним препаратом, були виявлені в самців і самиць після введення препарату в дозі <math>\geq 10</math> мг/кг/день. Винятком були зміни в легенях (альвеолярний протеїноз) у самців у разі введення препарату в дозі <math>\geq 30</math> мг/кг/добу, у тимусі (зниження насиченості клітинами та рівня лімфоцитів) у самців і самиць за дози <math>\geq 30</math> мг/кг/добу та в селезінці (зниження рівня екстрамедулярного кровотворення, кількості пігменту та ступеня синусоїдальної дилатації) у самців і самиць у разі дози 75 або 100/75 мг/кг/добу відповідно. Зниження насиченості лімфоцитами було пов'язане з очікуваним фармакологічним імуномодулювальним ефектом тофацитинібу на лімфоїдні/кровотворні тканини. Урешті-решт призначення тофацитинібу пацюкам призводило до збільшення рівня летальних наслідків у самців, які отримували дозу 75 мг/кг/добу, і бактеріальних інфекцій, переважно в самців і самиць, що отримували дозу 75 мг/кг/добу та 100/75 мг/кг/добу відповідно. Спостерігалися пов'язані з тофацитинібом очікувані фармакологічні ефекти з боку лімфоїдних/кровотворних тканин і на показники клінічного аналізу крові.</p> <p>Зміни, пов'язані з новоутвореннями та із застосуванням тофацитинібу, охоплювали доброякісні проліферативні зміни інтерстиціальних клітин у сім'яниках самців, яким вводили препарат у дозі <math>\geq 30</math> мг/кг/добу; доброякісні ангіоми в мезентеріальних лімфатичних вузлах самців, яким вводили дозу 10 мг/кг/добу; доброякісні тимоми в тимусі самиць, яким вводили дозу 100/75 мг/кг/добу, і злоякісні гіберноми в самиць, яким вводили дозу <math>\geq 30</math> мг/кг/добу. У разі пов'язаних з новоутвореннями змін NOAEL становить 10 мг/кг/добу в самиць через злоякісні гіберноми, які виникали за введення препарату в дозі <math>\geq 30</math> мг/кг/добу; у самців NOAEL не було досягнуто через ангіоми в мезентеріальних лімфатичних вузлах за дози 10 мг/кг/добу. Рівень дозування 10 мг/кг/добу в самиць відповідає <math>C_{\max}</math> 2414 нг/мл та <math>AUC_{24}</math> 6673 нг·год/мл незв'язаного препарату на 26-му тижні.</p>
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p><b>Допоміжні дослідження</b></p> <p><b>1. 7-денне дослідження токсикокінетики перорального введення з підвищенням дози в мишей із геном <i>gasH2</i> дикого типу</b></p> <p>Тофацитиніб вводили через ШЗ протягом 7 днів мишам із геном <i>gasH2</i> дикого типу (по 24 тварини кожної статі на групу) у дозі 0, 100 або 250 мг/кг/добу. Дози підбиралися на підставі переносимості лікарських засобів, що визначалося за</p>

клінічними ознаками. Ще вибірка по 24 тварини кожної статі на групу отримували препарат у дозі 500 мг/кг/добу, але після застосування другої дози введення препарату було припинено через погану переносимість. Параметри оцінювання охоплювали клінічні знахідки, масу тіла, споживання їжі та збір крові для токсикокінетичного оцінювання.

Дози 100 та 250 мг/кг/добу протягом 7 днів добре переносилися. В однієї самиці миші, яка отримувала дозу 100 мг/кг/добу, на 1-й день спостерігалися зниження активності та згорблена постава. У більшості мишей групи, яка отримувала дозу 250 мг/кг/добу (22 з 24 самців і 20 із 24 самиць), знижувалася активність протягом години після введення першої дози. Утруднене дихання (2 з 12 самців і 2 з 12 самиць) і атаксія або тремтіння/дрижання (2 з 12 самців і 5 із 12 самиць) виникали на 2-й, 3-й, 5-й і 6-й день, але ці клінічні ознаки зникали протягом 24 годин після введення препарату.

Летальні випадки спостерігалися після першого введення тофацитинібу в дозі 500 мг/кг/добу. Клінічні ознаки токсичності (зниження активності, згорблена постава, утруднене або поверхнєве дихання, задишка, заплющені очі, надмірна сльозотеча та холодна шкіра), а також летальні випадки спостерігалися в 5 самців і 10 самиць. У цій групі введення препарату було припинено після застосування другої дози тофацитинібу, оскільки максимальну переносиму дозу (МПД) було перевищено.

Очевидної статевої різниці щодо значень  $C_{max}$  не було ні на 1-й, ні на 7-й день, отже, експозиція збільшувалася зі збільшенням дози. Доза 250 мг/кг/добу супроводжувалася  $C_{max}$  9980/7480 нг/мл незв'язаного препарату (самці/самиці) та  $AUC_0-24$  11 390/24 924 нг·год/мл для незв'язаного препарату.

#### **2. 4-тижневе дослідження токсичності та токсикокінетики з визначенням діапазону доз після перорального введення препарату через шлунковий зонд мишам у моделі 001178-T (гемізиготні СВ6F1/Jic-TgrasH2@Tac)**

Самцям і самицям (по 10 тварин кожної статі на групу) гемізиготних мишей СВ6F1 вводили через ШЗ препарат у дозі 0, 25, 100 або 250 мг/кг/добу відповідно протягом 28 днів. Оцінювали клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Вимірювали гематологічні та клініко-біохімічні показники. Концентрації препарату в сироватці крові вимірювали в окремій сателітній групі мишей (по 14 тварин кожної статі на дозу) протягом 4-го тижня. Після закінчення періоду введення препарату мишей піддавали розтину й обстежували на предмет значних відхилень. Відібрані органи зважували й досліджували під мікроскопом.

У цьому дослідженні не було летальних випадків, пов'язаних з уведенням тофацитинібу. Клінічні ознаки, пов'язані з уведенням препарату, спостерігалися за дози 250 мг/кг/добу;

вони охоплювали атаксію, гіпоактивність, примружування очей, нерегулярне дихання, тремор і вимушене лежаче положення. Більшість із цих ознак виникла протягом першого тижня і згодом епізодично до кінця дослідження. Помітне та іноді статистично значуще збільшення (порівняно з контролем) середньої маси тіла, збільшення маси тіла та споживання їжі в самців і самиць спостерігалось за дози 250 мг/кг/добу. Ці результати можуть бути пов'язані з уведенням препарату, але вони не мали біологічних наслідків, з огляду на низьку значущість змін або відсутність відповідних несприятливих змін клінічних чи патологоанатомічних показників.

Зміни у гематологічних показниках на 30-й день, пов'язані з досліджуваним препаратом, охоплювали незначне, але достовірне зниження середніх рівнів еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, а також збільшення кількості ретикулоцитів (процентне й абсолютне) у самців, які отримували препарат у дозі 250 мг/кг/добу. Зміни подібної значущості не спостерігалися в самиць, проте середні значення ширини розподілу еритроцитів (ШРЕ) демонстрували незначне, але достовірне підвищення в самців і самиць у разі введення препарату в дозі 250 мг/кг/добу. Спостерігалось незначне, але достовірне зниження середньої кількості лімфоцитів у самиць, які отримували тофацитиніб у дозі 250 мг/кг/добу, а у двох мишей з групи введення препарату в дозі 250 мг/кг/добу було виявлено лімфопенію.

Макроскопічних знахідок, пов'язаних з уведенням препарату, не виявлялося. Зниження показників маси селезінки, пов'язане з уведенням препарату (абсолютне, співвідношення маси органів до маси тіла та/або маси головного мозку), спостерігалось в самців і самиць після введення препарату в дозах 100 та 250 мг/кг/добу; у цих групах показники маси надниркових залоз були підвищені в самиць обох груп.

Мікроскопічні зміни, пов'язані з уведенням препарату, було виявлено в селезінці (зниження насиченості клітинами червоної пульпи) самців і самиць, які отримували тофацитиніб у дозах 100 і 250 мг/кг/добу, а також у кістковому мозку (вогнищеве зниження клітинності) самців і самиць, яким препарат вводили в дозі 250 мг/кг/добу — ці зміни мали мінімальний ступінь тяжкості в обох групах.

Мікроскопічні зміни, пов'язані з уведенням препарату, також спостерігалися в нирках (регенерація, каналці) самців після введення препарату в дозі 250 мг/кг/добу.

Експозиція тофацитинібу в мишей CB6F1/Jic-TgrasH2@Tac із геном дикого типу збільшувалася зі збільшенням дози від 25 до 250 мг/кг/добу. Спостерігалися незначні статеві відмінності в значеннях AUC сироватки крові. Єдині статеві відмінності в значеннях  $C_{max}$  сироватки крові спостерігалися в разі введення дози 25 мг/кг/добу.

#### **Пошукові дослідження канцерогенності**

**1. 14-денне пошукове дослідження впливу перорального застосування препарату CP-690550 на**

**буру жирову тканину в самиць пацюків**

Тофацитиніб призначали самицям пацюків Спрег Доулі через шлунковий зонд (по 13 тварин на групу в дозах 0, 10, 30 або 75 мг/кг/добу протягом 14 днів поспіль). На 10-й день тваринам із 4 груп (5 особин/група) у хірургічний спосіб імплантували підшкірно мінінасоси, що містять бром-2'-дезоксисуридин (BrdU). У всіх тварин реєстрували клінічні ознаки, масу тіла та вживання їжі. У всіх тварин оцінювали гематологічні показники та рівні норадреналіну (НА) і метаболітів НА в сечі. Сироваткові концентрації тофацитинібу вимірювали на 11-й день. Після закінчення періоду застосування препарату всіх тварин піддавали евтаназії та розтину. Бура жирова тканина (БЖТ) міжлопаткової ділянки та головний мозок були зважені; БЖТ із міжлопаткового, внутрішньочеревного та периаортального простору була зібрана та підготована для патогістологічного оцінювання. БЖТ міжлопаткової ділянки від тварин із груп 1–4 оцінювалася на рівні роз'єднувального білка-1 (UCP-1) і матричної РНК (мРНК), а також на рівні pSTAT5 A/B та pSTAT3 — фосфорильованих білків передавання сигналів та активації транскрипції (pSTAT). Білок UCP-1 є специфічним для БЖТ мітохондріальним білком, а білки STAT є субстратами для активованої янус-кінази (JAK) і низхідних ефекторних білків на сигнальному шляху JAK. У всіх зібраних зразках БЖТ була визначена проліферація клітин за допомогою BrdU та імуногістохімічного фарбування Ki67 (усі тварини).

Уведення тофацитинібу самицям пацюків спричинило зміни в БЖТ, включно зі збільшенням маси органів, які містять БЖТ, за дози 75 мг/кг/добу та проліферацією клітин за дози  $\geq 30$  мг/кг/добу. Тофацитиніб також призводив до зниження рівня білків pSTAT5A/B, pSTAT3 і UCP-1 у БЖТ міжлопаткової ділянки, що вказує на фармакологічний ефект у цій тканині. Зниження рівнів pSTAT5A/B і pSTAT3 відбулося за дози  $\geq 10$  мг/кг/добу, а зниження рівня білка UCP-1 без відповідних змін в експресії мРНК відбулося за дози  $\geq 30$  мг/кг/добу.

Пов'язані з тофацитинібом зміни окремих параметрів еритроцитів і лейкоцитів узгоджувалися з інгібуванням JAK2 та фармакологічними властивостями JAK1/3 відповідно. Дозозалежні зміни параметрів лейкоцитів після введення препарату в дозі  $\geq 10$  мг/кг/добу були зумовлені відповідним зниженням рівнів нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів і базофілів. Зміни параметрів еритроцитів охоплювали зниження рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту в разі введення препарату в дозі  $\geq 30$  мг/кг/добу, зменшення рівня ретикулоцитів — за дози  $\geq 10$  мг/кг/добу та збільшення середнього об'єму клітин — за дози 75 мг/кг/добу. Тофацитиніб добре переносився; введення супроводжувалося тимчасовими клінічними ознаками (двостороння еритема передніх лап, задніх лап і вух), які не розцінювалися як побічні ефекти, у 8 тварин після введення

препарату в дозі 75 мг/кг/добу. Захворюваність знижувалася протягом дослідження, що вказує на розвиток переносимості. Незначне, тимчасове й дозозалежне збільшення приросту маси тіла порівняно з контрольними тваринами спостерігалось у тварин, які отримували препарат, без відповідної кореляції з уживанням їжі. Експозиція тофацитинібу збільшувалася зі збільшенням дози (дозозалежно), і загалом її можна було порівняти з показниками, досягнутими в разі застосування тих самих доз у 2-річному дослідженні канцерогенності в пацюків. Завдяки введенню тофацитинібу самицям пацюків у дозах 10, 30 і 75 мг/кг/добу протягом 14 днів збільшувалася маса органів, які містять БЖТ (75 мг/кг/добу), і проліферація клітин ( $\geq 30$  мг/кг/добу), а також знижувалася кількість молекулярних мішеней в процесі інгібування JAK (pSTAT5A/B, pSTAT3) ( $\geq 10$  мг/кг/добу) і білка UCP-1 ( $\geq 30$  мг/кг/добу). Можливо, інгібування сигнального шляху JAK/STAT за допомогою тофацитинібу сприяло проліферативному ефекту в БЖТ. Ці зміни відбувалися за доз та експозицій, що пов'язані з вищою частотою розвитку гіберном у 2-річному дослідженні канцерогенності, тому можливо, що утворення гіберном було результатом порушення шляху JAK/STAT у БЖТ.

**2. Пошукове дослідження із застосуванням первинних клітин Лейдіга пацюків, яким вводили овечий пролактин і препарат CP-690550**

Ці експерименти мали на меті визначити, чи здатний тофацитиніб інгібувати вплив овечого пролактину (оПРЛ) на ізольовані первинні клітини Лейдіга пацюків. Клітини Лейдіга були виділені із сім'яників пацюків Спрег Доулі (віком від 86 до 156 днів) методом перетравлювання колагенази й нанесені на покриті колагеном чашки Петрі для культур тканин. Ці культури містили приблизно 85 % клітин Лейдіга, і приблизно 75 % із них були життєздатними. Через 3 дні культивування клітини піддавалися впливу оПРЛ у концентрації до 100 нг/мл у присутності або за відсутності тофацитинібу. Після 20 хвилин експозиції клітини були зібрані та вилучені для кількісного аналізу на фосфорилування білків передавання сигналів та активації транскрипції<sup>5</sup> (STAT5). Рівень фосфорилування вимірювали методом флуоресцентного виявлення покритих антитілами кульок Milliplex. Кількість матричної рибонуклеїнової кислоти рецепторів лютеїнізуючого гормону (мРНК ЛГ) вимірювали через 24 години після введення пролактину (ПРЛ) або одночасного введення ПРЛ та тофацитинібу кількісним методом ЗТ-ПЛР. Кожен експеримент був відтворений 3 рази (STAT5) або 4 рази (мРНК ЛГ). Рівень фосфорилування STAT5 підвищувався в 4,6–7,7 раза за дози ПРЛ 60 нг/мл і в 6,9–13,1 раза — за дози ПРЛ 100 нг/мл. Ці підвищення рівня фосфорилування STAT5 прогресивно інгібувалися завдяки збільшенню концентрації тофацитинібу з 0,074 до 10 мкМ; відповіді

значущою мірою інгібувалися за дози 0,074 мкМ тофацитинібу й повністю інгібувалися за дози тофацитинібу 0,76–2,2 мкМ або вище. Ця загальна закономірність була незмінною в 3 повторних експериментах.

Кількість мРНК рецепторів ЛГ збільшувалася у 2,8–4,3 раза за дози 10 нг ПРЛ/мл, у 3–5,1 раза за дози 20 нг ПРЛ/мл і в 3,5–5,6 раза — за дози 60 нг ПРЛ/мл. Таке підвищення рівнів мРНК рецепторів ЛГ прогресивно інгібувалося збільшенням концентрації тофацитинібу й повністю інгібувалося (тобто рівні мРНК ЛГ не відрізнялися від показників у контрольній групі, яка не отримувала препарат) у разі застосування тофацитинібу в дозі 10 мкМ. Ця загальна закономірність була незмінною в 4 повторних експериментах.

Отримані дані показують, що тофацитиніб у дозі від 0,0074 до 10 мкМ інгібував спричинене ПРЛ підвищення рівня фосфорилування STAT5 і рівнів мРНК рецепторів ЛГ у клітинах Лейдіга пацюків, зі значним або повним інгібуванням у разі введення тофацитинібу в дозі  $\geq 2,2$  мкМ. Ці результати узгоджуються з інгібуванням сигнального шляху ПРЛ як механізму індукції доброякісних пухлин клітин Лейдіга тофацитинібом у пацюків.

### **3. Пошукове дослідження із застосуванням бурих адипоцитів пацюків, оброблених овечим пролактином і препаратом СР-690550**

Метою цих експериментів було визначити, чи здатний тофацитиніб інгібувати передавання сигналів від овечого пролактину (оПРЛ) у бурих адипоцитах (БА), диференційованих із стромально-васкулярної фракції (SVF) БЖТ пацюків.

Стромально-васкулярна фракція БЖТ пацюків містить клітини — попередники бурих адипоцитів. Стромально-васкулярну фракцію, виділену з БЖТ міжлопаткової області 4-денних дитинчат пацюків Спрег Доулі методом гідролізу колагеназою, культивували в поживному середовищі (ПС) протягом 3 днів. На 3-й день культивування прикріплені клітини були відновлені трипсинізацією; аліквоти були суспендовані в суміші 90%-ї фетальної бичачої сироватки (ФБС) й 10%-го диметилсульфоксиду (ДМСО) і заморожені для подальшого використання. БА, що використовувалися в цих експериментах, було отримано методом розмноження «кріоконсервованої» стромально-васкулярної фракції БЖТ у ПС протягом 4 днів. Адипогенне диференціювання ініціювали культивуванням розширеної стромально-васкулярної фракції БЖТ пацюків упродовж 6 днів у диференціальних середовищах (ДС), що містять дексаметазон та ізобутометоксантин. БА, сформовані протягом цього періоду, характеризувалися округлою формою, накопиченням вакуолей, заповнених нейтральними ліпідами, і експресією білка UCP-1 (Nechad et al, 1983). На 6-й день ДС замінювали на ПС без сироватки крові приблизно за 15 годин до оброблення препаратом. Культури

попередньо обробляли розчинником (ДМСО) або тофацитинібом (концентрацією від 0,001 до 3 мкМ) протягом однієї години за остаточної концентрації ДМСО 0,1 %. Через 1 годину додавали оПРЛ (250 нг/мл) або розчинник. Через п'ятнадцять хвилин клітини лізували й вимірювали рівні фосфорильованих STAT5A/B (передавач сигналу й активатор транскрипції A/B) методом флуоресцентного виявлення покритих антитілами кульок Milliplex. Кожен експеримент проводився у двох або трьох повторностях з використанням чотирьох окремих препаратів стромально-васкулярної фракції БЖТ пацюків.

Фосфорильовання STAT5A/B та STAT3. Додавання оПРЛ до препарату в кінцевій концентрації 250 нг/мл підвищило рівень фосфорильовання STAT5A/B (p-STAT5A/B) приблизно в 3 рази понад рівень, вимірюваний у культурах, до яких було додано тільки розчинник. Підвищення рівня p-STAT5A/B, стимульоване оПРЛ, інгібувалося залежно від концентрації за допомогою попередньої інкубації культур із додаванням тофацитинібу в концентрації від 0,001 мкМ до 3 мкМ. Тофацитиніб у концентрації 1–3 мкМ повністю інгібував оПРЛ-індуковане фосфорильовання STAT5A/B. Взаємозв'язок між p-STAT5A/B та обробленням тофацитинібом був незмінним у 4 повторних експериментах. Рівень pSTAT5A/B в культурах, які обробляли лише тофацитинібом у концентрації 3 мкМ або 0,001 мкМ, був подібним до тих культур, які обробляли лише розчинником. Пролактин не збільшував рівень фосфорильовання STAT3 вище за рівні, виміряні в культурах, оброблених лише розчинником. Тофацитиніб знижував рівень стандартного фосфорильовання STAT3 залежно від концентрації та незалежно від додавання пролактину.

У культивованих бурих адипоцитах пацюків тофацитиніб інгібує ПРЛ-індуковане підвищення рівня фосфорильованого STAT5 і базального рівня фосфорильованого STAT-3 залежно від концентрації; на цій концентрації тофацитинібу відповідають системним експозиціям препарату в дослідженні канцерогенності в пацюків.

**4. 14-денне пошукове дослідження впливу перорального застосування препарату CP-690550 на концентрацію норадреналіну в плазмі крові самиць пацюків лінії Спрег Доулі**

Самицям пацюків Спрег Доулі (CrI:CD® [SD]) (по 10 особин у групі; вік 12–13 тижнів на початку застосування препарату) вводили тофацитиніб у дозі 10, 30 або 75 мг/кг/добу протягом 14 днів. Контрольна група тварин (10) отримувала 0,5%-й розчин (мас./об.) метилцелюлози в очищеній воді. За всіма тваринами щодня спостерігали щодо клінічних ознак; масу тіла й споживання їжі вимірювали щотижня. Кров збирали для оцінювання рівнів НА на 1-й і 14-й дні приблизно через 0,5, 2, 8 і 24 години після введення дози. Концентрації тофацитинібу в сироватці крові вимірювали у всіх досліджуваних тварин на 14-й день приблизно через 0,5, 2, 8 і 24 години після введення дози. Після закінчення періоду

	<p>застосування препарату тварин піддавали евтаназії та утилізували без додаткового аналізу.</p> <p>Пероральне введення тофацитинібу самицям пацюків у дозах 10, 30 і 75 мг/кг/добу протягом 14 днів призводило до підвищення рівнів НА в плазмі крові приблизно до 30 мг/кг/добу на 1-й день і <math>\geq 10</math> мг/кг/добу на 14-й день. На 1-й день рівні НА були достовірно вищими, ніж у контрольній групі, у такі точки часу: у групі введення дози 30 мг/кг/добу — через 0,5 години після введення дози та в групі дозування 75 мг/кг/добу — через 0,5 і 2 години після введення дози. На 14-й день рівні НА були достовірно вищими, ніж у контрольній групі, у такі точки часу: у групі введення дози 10 мг/кг/добу — через 2 години після введення дози, у групі введення дози 30 мг/кг/добу — через 0,5 години після введення дози та в групі дозування 75 мг/кг/добу — через 0,5 і 2 години після введення дози. На 14-й день системна експозиція тофацитинібу (за оцінюванням <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{24}</math>) збільшувалася разом зі збільшенням дози, а рівні тофацитинібу в сироватці крові були взагалі аналогічними рівням, досягнутим у разі застосування тих самих доз у 2-річному дослідженні канцерогенності в пацюків.</p> <p>Пероральне введення тофацитинібу самицям пацюків у дозах 10, 30 і 75 мг/кг/добу протягом 14 днів призводило до підвищення рівнів НА в плазмі крові до <math>\geq 10</math> мг/кг/добу, що свідчить про те, що тофацитиніб спричиняє стимуляцію симпатичної нервової системи в самиць пацюків, яка зберігається після 14-денного курсу введення препарату. Ці зміни відбулися за застосування доз і експозицій, пов'язаних із більш високою частотою розвитку гіберном у 2-річному дослідженні канцерогенності в пацюків, тому ці самі ефекти, можливо, сприяли розвитку гіберном у дослідженні канцерогенності в пацюків.</p>
Додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p><b>Допоміжне дослідження</b></p> <p><b>Дослідження визначення діапазону доз для перорального застосування у вагітних самиць пацюків і кроликів</b></p> <p>У пацюків Спрег Доулі дози препарату були обрані на підставі допоміжного 2-тижневого дослідження в пацюків, у якому результати, пов'язані з уведенням препарату, охоплювали летальні наслідки та клінічні ознаки за дози 1000 мг/кг/добу, а також очікувані фармакологічні ефекти (лімфоїдне виснаження) за доз <math>\geq 10</math> мг/кг/добу. Групи, кожна з яких нараховувала по 6 самиць пацюків з відомим терміном вагітності, отримували тофацитиніб через ШЗ у дозі 0, 30, 100, 300 або 500 мг/кг/добу з 6-го по 17-й день вагітності (ДВ). Оцінювали клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Кесарів розтин проводили на 21-й ДВ. Було зібрано показники маси вагітної матки та розраховано зміни чистої маси тіла. Реєстрували кількість жовтих тіл, місць імплантації, випадків пізньої та ранньої резорбції, життєздатних або мертвих плодів. Плоди досліджували щодо</p>

зовнішніх аномалій і відхилень від нормального розвитку, визначалися їхня стать і вага. Уведення тофацитинібу спричиняло повну постімплантаційну втрату (рання резорбція) усіх плодів за доз 300 та 500 мг/кг/добу та збільшення постімплантаційних втрат за доз 30 і 100 мг/кг/добу. Після введення препарату в дозах 300 та 500 мг/кг/добу згодом не лишалося життєздатних плодів, доступних для оцінювання, а за доз 30 і 100 мг/кг/добу кількість життєздатних плодів зменшувалася. Середня маса вагітної матки також була знижена за всіх рівнів дози. У групі введення препарату в дозі 100 мг/кг/добу маса тіла плодів була знижена, а генералізовані набряки (анасарка) і набряк плода спостерігалися у 2 та 1 плода відповідно. Плоди із зовнішніми змінами виявляли у виводках, які найбільш сильно постраждали від постімплантаційної втрати.

У новозеландських білих кроликів дозування ґрунтувалося на вищезгаданому дослідженні визначення діапазону доз у пацюків. Очікувалося, що висока доза 300 мг/кг спричинить токсичну дію на організм материнських особин (можливі летальні наслідки або викидень) і ймовірну повну резорбцію плодів. Чотири групи із 6 кролиць із відомим терміном вагітності отримували тофацитиніб перорально через шлунковий зонд у дозі 0, 10, 30, 100 або 300 мг/кг/добу з 7-го по 19-й ДВ. Оцінювали клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Кесарів розтин проводили на 29-й ДВ. Було зібрано показники маси вагітної матки та макроскопічно досліджено черевні, грудні й тазові внутрішні органи. Плаценту також оцінювали макроскопічно. Розраховували скориговану масу тіла материнських особин. Реєстрували кількість жовтих тіл, місць імплантації, випадків пізньої та ранньої резорбції, життєздатних або мертвих плодів. Кожен життєздатний плід зважували та досліджували щодо зовнішніх аномалій. Уведення тофацитинібу призвело до летального наслідку за дози 300 мг/кг/добу та викидню в 1 самиці за дози 100 мг/кг/добу. У 3 самиць спостерігався малий тимус (очікуваний результат фармакологічної дії як імуносупресанту) після введення препарату в дозі 300 мг/кг/добу — вони мали летальні наслідки або піддавалися евтаназії; також у 2 самиць спостерігалася подразнення шлунка. На масу тіла препарат не впливав за жодного рівня дози. Середнє споживання їжі було знижено за дози 300 мг/кг/добу, що було пов'язане з введенням препарату. Повна постімплантаційна втрата (рання резорбція плодів) і збільшення постімплантаційної втрати (рання та пізня резорбція) відбувалися за доз 100 та 300 мг/кг/добу відповідно. У групі введення препарату в дозі 300 мг/кг/добу не було життєздатних плодів, доступних для оцінювання, а в разі введення тофацитинібу в дозі 100 мг/кг/добу кількість життєздатних плодів була знижена. Маса вагітної матки була зменшена за дози 100 і 300 мг/кг/добу. Не було виявлено впливу на жовте тіло, імплантацію або передімплантаційну втрату в разі введення препарату в дозі 100 або 300 мг/кг/добу, також не було жодного впливу на репродуктивні параметри за

	<p>доз 10 та 30 мг/кг/добу. Маса тіла плода була знижена за доз препарату 30 і 100 мг/кг/добу. За жодної дози зовнішніх змін розвитку плода, пов'язаних з уведенням препарату, виявлено не було.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p><b>Опорне дослідження</b>  <b>Дослідження фертильності та ембріонального розвитку в разі перорального введення препарату (через зонд) самцям і самицям пацюків</b>          Тофацитиніб вводився через ШЗ пацюкам Спрег Доулі (по 20 тварин кожної статі на дозу) у дозі 0, 1, 10 або 100 мг/кг/добу. Дози було обрано на підставі результатів 14-денних, 6-тижневих і місячних токсикологічних досліджень у пацюків, щоб оцінити залежність дози від відповіді та визначити NOAEL. Дизайн дослідження складався з 2 фаз. У фазі 1 (фаза фертильності самиць і раннього ембріонального розвитку) самців, що не отримували препарат, утримували в одній клітці із самицями, які отримували препарат. У фазі 2 (фаза фертильності самців) самців, що отримували препарат, утримували в одній клітці із самицями, які не отримували препарат. У фазі 1 самиці отримували препарат упродовж 14 днів до спарювання, протягом усього періоду спільного утримання в клітці (максимум 2 тижні) і продовжували отримувати його до 7-го ДВ. Самцям, які не отримували препарат у фазі 1, вводили препарат у фазі 2. У фазі 2 самцям вводили препарат протягом щонайменше 63 днів, починаючи з 28 днів до спільного утримання в клітці із самицями, які не отримували препарат у фазі 2. В обох фазах дослідження реєстрували клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Стадія еструсу реєструвалася, починаючи приблизно з 2 тижнів до введення препарату (фаза 1) або спільного утримання в клітці (фаза 2) і продовжувалася до завершення періоду спільного утримання в клітці або доти, поки не з'являлися докази спарювання. Кесарів розтин проводили на 14-й ДВ. Кількість жовтих тіл, місць імплантації та випадків резорбції реєстрували для кожної самиці. Після щонайменше 63 днів застосування препарату всіх самців, які вижили після фази 2, піддавали евтаназії; проводили макроскопічні обстеження й виділяли та зважували репродуктивні органи (сім'яники, придатки сім'яників, сім'яні пухирці та передміхурову залозу). Оцінювання сперми (рухливість сперматозоїдів і кількість сперматозоїдів) проводилося у самців у фазі 2. Зразки крові для токсикокінетичного оцінювання збирали на 12-й день застосування препарату (самиці, які отримували препарат у фазу 1) або 16-й день застосування препарату (самці, які отримували препарат у фазу 2) у перших 4 тварин, що отримували препарат, з кожної групи дозування. Одного самця, який отримував дозу 100 мг/кг/добу, було знайдено мертвим на 15-й день застосування тофацитинібу. Ця тварина не виявляла жодних клінічних ознак перед летальним випадком, також не було жодних ознак під час розтину; однак потенційний зв'язок з уведенням препарату не можна відкидати. Не спостерігалось жодних клінічних ознак</p>

	<p>або впливу на масу тіла та споживання їжі, пов'язаних із застосуванням препарату. Пов'язаний з уведенням препарату вплив на репродуктивну функцію самиць спостерігався за доз 10 і 100 мг/кг/добу. За дози 10 мг/кг/добу спостерігалось незначне збільшення постімплантаційної втрати, хоча кількість місць імплантації, життєздатних плодів і випадків ранньої резорбції була в межах ретроспективного контрольного діапазону. У самиць, що отримували тофацитиніб у дозі 100 мг/кг/добу, спостерігалось зниження частоти вагітності; зменшення кількості жовтих тіл, місць імплантації і життєздатних плодів, а також збільшення випадків ранньої резорбції. Ці зміни призвели до збільшення розрахункових перед- і постімплантаційних втрат. Впливу на фертильність самців не спостерігалось.</p> <p>З огляду на летальний випадок в одного самця за дози 100 мг/кг/добу і відсутність побічної реакції в самиць за дози 100 мг/кг, у контексті системної токсичності для самців і самиць NOAEL становила 10 і 100 мг/кг/добу відповідно. NOAEL в контексті системної токсичності батьківських особин супроводжувалася концентрацією незв'язаного препарату в плазмі крові 876/2550 нг/мл (самці/самиці).</p> <p>Грунтуючись на впливі на репродуктивну функцію самиць у разі введення препарату в дозі 100 мг/кг (зниження частоти вагітності; зменшення кількості жовтих тіл, місць імплантації та життєздатних плодів; збільшення випадків ранньої резорбції, перед- і постімплантаційні втрати) і в дозі 10 мг/кг (збільшення постімплантаційних втрат), у контексті фертильності самиць і раннього ембріонального розвитку NOAEL становила 1 мг/кг і супроводжувалася концентрацією незв'язаного препарату в плазмі крові 223 нг/мл (самиці). Жодного впливу на репродуктивну функцію самців не спостерігалось; отже, у контексті фертильності самців NOAEL становила 100 мг/кг і супроводжувалася концентрацією незв'язаного препарату в плазмі крові 4182 нг/мл (самці).</p>
ембріотоксичність	<p><b>1. Дослідження ембріофетального розвитку в самиць пацюків</b></p> <p>Групи з 20 самиць пацюків Спрег Доулі з відомим терміном вагітності отримували тофацитиніб через ШЗ у дозі 0, 1, 10 або 30 мг/кг/добу з 6-го до 17-го ДВ. Дози були засновані на дослідженні визначення діапазону доз у вагітних самиць пацюків. Оцінювали клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Кесарів розтин проводили на 21-й ДВ. Було зібрано показники маси вагітної матки та розраховано зміни чистої маси тіла. Кількість жовтих тіл, місць імплантації, випадків пізньої та ранньої резорбції, життєздатних і мертвих плодів записували для кожної самиці. Визначали стать і вагу кожного плода. Плаценти обстежували макроскопічно. Плоди обстежували щодо зовнішнього, вісцерального та скелетного розвитку. Матки невагітних самиць занурювали в 10%-й розчин сульфиду амонію для візуалізації місць імплантації і підтвердження статусу вагітності. Після введення препарату додатково відбирали зразки крові в</p>

5 вагітних самиць пацюків із кожної групи на 17-й ДВ. Летальних наслідків не спостерігалось. Клінічних ознак, пов'язаних з уведенням препарату, не було. Не було виявлено жодного несприятливого впливу на середню масу тіла, середній приріст маси тіла, скориговану масу тіла матері або споживання їжі. Реакції, пов'язані з лікуванням, макроскопічно виявлені під час розтину материнських особин, обмежувалися невеликим розміром тимусу у 2 самиць із групи дозування 30 мг/кг/добу, і були очікуваним результатом імуносупресивних фармакологічних властивостей досліджуваної речовини. Жодного впливу лікування на середню кількість жовтих тіл, кількість місць імплантації, життєздатних плодів, мертвих плодів, ранню та пізню резорбцію, перед- і постімплантаційні втрати або співвідношення статей не спостерігалось. Жодного впливу на масу тіла плода або зовнішній, вісцеральний та скелетний розвиток плода також не спостерігалось. Системна експозиція збільшувалася зі збільшенням дози. Виходячи з цих результатів, NOAEL, яка не спричиняла токсичної дії на материнський організм і внутрішньоутробний розвиток, становила 30 мг/кг/добу, що є найвищою дозою, придатною для оцінювання в дослідженні ембріофетального розвитку.  $C_{max}$  та  $AUC_{24}$  незв'язаного препарату для дози 30 мг/кг/добу в цьому дослідженні становили 4165 нг/мл та 20 400 нг·год/мл відповідно.

Було проведено додаткове дослідження для оцінювання впливу токсичної для материнського організму дози на організм матері та внутрішньоутробний розвиток плода. Групи з 20 самиць пацюків Спрег Доулі з відомим терміном вагітності отримували тофацитиніб через ШЗ у дозі 0, 30, 100 або 300 мг/кг/добу з 6-го до 17-го ДВ. Оцінювали клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Кесарів розтин проводили на 21-й ДВ. На підставі материнської смертності за дози 300 мг/кг/добу, загальної втрати потомства у всіх самиць, що вижили у цій групі, і в 7 самиць у групі, що отримувала 100 мг/кг/добу, а також клінічних ознак і впливу на масу тіла та споживання їжі, що спостерігалися за доз 100 та 300 мг/кг/добу, NOAEL для матері становила 30 мг/кг/добу. За відсутності плодів для оцінювання за дози 300 мг/кг/добу та наявності токсичності для ембріона/плода, виявленої для дози 100 мг/кг/добу за 7 випадками повної резорбції усіх плодів, зниженням кількості живих плодів, збільшенням постімплантаційної втрати, різким зниженням маси тіла плода та збільшення аномалій розвитку плода, NOAEL, яка не спричиняла токсичної дії на внутрішньоутробний розвиток, у цьому дослідженні також становила 30 мг/кг/добу.  $C_{max}$  та  $AUC_{24}$  незв'язаного препарату для дози 30 мг/кг/добу в цьому дослідженні становили 5406 нг/мл та 24 990 нг·год/мл відповідно.

## **2. Дослідження ембріофетального розвитку в кроликів за перорального застосування препарату**

Групи, що нараховували по 20 самиць новозеландських білих

кроликів з відомим терміном вагітності, отримували тофацитиніб через ШЗ у дозі 0, 10, 30 або 100 мг/кг/добу з 7-го по 19-й ДВ. Дози були засновані на дослідженні визначення діапазону доз у вагітних самиць кроликів. Оцінювали клінічні ознаки, масу тіла та споживання їжі. Кесарів розтин проводили на 29-й ДВ. Було зібрано показники маси вагітної матки та розраховано зміни чистої маси тіла. Для кожної самиці реєстрували кількість жовтих тіл, місць імплантації, випадків пізньої та ранньої резорбції, життєздатних і мертвих плодів. Плаценти обстежували макроскопічно. Кожен із життєздатних плодів зважували та досліджували щодо зовнішнього, внутрішнього та скелетного розвитку. Матки невагітних самиць занурювали в 10%-й розчин сульфиду амонію для візуалізації місць імплантації і підтвердження статусу вагітності. Рівень тофацитинібу в сироватці вимірювали додатково в 5 самиць кроликів на групу на 19-й ДВ.

Летальних випадків, пов'язаних з уведенням препарату, не спостерігалось. У двох самиць із групи, яка отримувала 100 мг/кг/добу, сталися викидні; проте викидні вважалися вторинними відносно резорбції плодів, а не прямим результатом уведення тофацитинібу. Жодних пов'язаних із лікуванням клінічних ознак, крім тих, які були пов'язані з викиднями у 2 самиць, що отримували препарат у дозі 100 мг/кг/добу, не було. Жодних пов'язаних із лікуванням побічних ефектів з боку маси тіла, споживання їжі чи результатів макроскопічного обстеження під час розтину виявлено не було. Постімплантаційна втрата, що складалася з ранньої та пізньої резорбції плодів, збільшувалася за доз 30 і 100 мг/кг/добу, а згодом відбувалося зменшення кількості життєздатних плодів і ваги вагітної матки в цих групах дозування. Жодного пов'язаного із лікуванням впливу на кількість жовтих тіл, місць імплантації, мертвих плодів, передімплантаційну втрату або співвідношення статей за доз 30 або 100 мг/кг/добу, а також на будь-які репродуктивні параметри за дози 10 мг/кг/добу, не спостерігалось. Вагітні самиці піддавалися впливу циркулюючих концентрацій тофацитинібу, а системна експозиція збільшувалася зі збільшенням дози.

Зниження маси тіла плодів відбулося за дози 100 мг/кг/добу. Пов'язані з лікуванням вади розвитку плода спостерігалися з боку зовнішнього вигляду, вісцеральних органів і скелета за доз 30 і 100 мг/кг/добу, а за дози 100 мг/кг/добу спостерігалось збільшення відхилень від нормального розвитку вісцеральних органів плода. Щодо зовнішнього вигляду, медіальні дефекти та дефекти хвоста спостерігалися за доз 30 і 100 мг/кг/добу, а черепно-лицеві — за дози 30 мг/кг/добу. Щодо вісцеральних органів, спостерігалось збільшення серцево-судинних вад розвитку за доз 100 і 30 мг/кг/добу і збільшення відхилень у формі відсутності жовчного міхура за дози 100 мг/кг/добу. Що стосується скелета, за дози 100 мг/кг/добу збільшувалася частота плодів зі зрощеними грудинними кістками, а також частота плодів з

	<p>аномаліями хребців і/або ребер. За дози 30 мг/кг/добу спостерігалися зрощені кістки черепа, укорочена передщелепна кістка та малі очні западини, що корелювало з виявленими з боку зовнішнього вигляду черепно-лицьовими вадами розвитку плодів. Крім того, інший плід самиці, що отримувала дозу 30 мг/кг/добу, мав зрощені кістки черепа, які були помічені лише під час обстеження скелета. Відсутність каудальних центрів осифікації спостерігалася за доз 30 і 100 мг/кг/добу, що корелює із зовнішніми вадами розвитку хвоста. Крім того, у 1 плода за дози 100 мг/кг/добу спостерігалася зменшення кількості каудальних центрів осифікації, яке було виявлено лише під час обстеження скелета. Маса тіла плода не змінювалася ні для дози 10 мг/кг/добу, ні для дози 30 мг/кг/добу; жодних пов'язаних із лікуванням вад розвитку або відхилень від нормального розвитку для дози 10 мг/кг/добу також не спостерігалася. Аналогічне збільшення постімплантаційної втрати та посилення внутрішньоутробного розвитку було зареєстровано в разі застосування інших імунодепресантів у кроликів; отже, цілком імовірно, що побічні ефекти, зазначені в цьому дослідженні, пов'язані з передбачуваною імуносупресивною активністю тофацитинібу.</p> <p>У цьому дослідженні не було виявлено жодної несприятливої материнської токсичності; отже, NOAEL становила 100 мг/кг/добу, що супроводжувалося загальною <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-24}</math> 8220 нг/мл та 32 100 нг·год/мл відповідно. Визначена на основі збільшення постімплантаційної втрати за доз 100 і 30 мг/кг/добу, вад розвитку плода за доз 30 і 100 мг/кг/добу, відхилень від нормального розвитку плода за дози 100 мг/кг/добу та зниження маси тіла плода за дози 100 мг/кг/добу, NOAEL, яка не спричиняла токсичної дії на внутрішньоутробний розвиток, становила 10 мг/кг, що супроводжувалося загальною <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-24}</math> 610 нг/мл і 1470 нг·год/мл відповідно.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p><b>Дослідження токсичності перорального введення (через зонд) для розвитку та перинатальної/постнатальної токсичності для репродуктивної функції в пацюків, зокрема результати постнатального оцінювання поведінки/функціонування</b></p> <p>Групи, які охоплювали по 25 самиць пацюків, були рандомізовано розподілені на 4 групи дозування. Дози були обрані на основі результатів дослідження з підбору діапазону доз у вагітних самиць пацюків, дослідження ембріофетального розвитку (ЕФР) і дослідження фертильності самців і самиць у пацюків. Тофацитиніб вводили через ШЗ у дозах 0, 1, 10 і 50 мг/кг/добу з 6-го по 20-й день лактації (ДЛ) або 24-й ДВ (самицям пацюків, що не розродилися). Під час спільного утримання самиць пацюків спарювали із самцями пацюків заводчика, один пацюк-самець на одного пацюка-самицю. Період спільного утримання становив максимум 5 днів.</p> <p>Спостереження проводили щодо життєздатності, несприятливих клінічних проявів та результатів розтину,</p>

	<p>маси тіла, а також абсолютних та відносних значень споживання їжі. Визначали здатність до спаровування та фертильність самиць пацюків. Самок пацюків оцінювали за побічними клінічними ознаками, що спостерігалися під час пологів, тривалістю вагітності (від 0 ДВ до дня появи першого дитинчати), розмірами виводку (усі народжені дитинчата), життєздатністю дитинчати в момент народження, індексом фертильності (відсоток вагітностей, які закінчуються народженням живих дитинчат), кількістю потомства у виводку (живі та мертві дитинчата), кількістю місць імплантації, загальним станом матері та дитинчат у післяпологовий період, показниками життєздатності (відсоток народжених дитинчат, що дожили до 4-го й 7-го дня) та індексом лактації (відсоток народжених дитинчат, що дожили до 21-го дня). Після завершення 21-денного післяпологового періоду самиць пацюків піддавали евтаназії, після чого проводили розтин із макроскопічним обстеженням органів грудної клітки, черевної порожнини та тазу. Пацюків покоління F1 із груп 1–3, відібраних для подальшого спостереження, відлучили від матері на 21-й день після народження (ДПН). Пацюки покоління F1 із груп 1–3, не відібрані для подальшого спостереження, а також все покоління F1 з групи 4, були піддані евтаназії на 21-й ДПН, після чого їм був проведений розтин із макроскопічним обстеженням органів грудної клітки, черевної порожнини та тазу (зокрема розтин голови в поперечному перетині для оцінювання головного мозку).</p> <p>Реєстрували життєздатність, клінічні параметри, масу тіла, споживання їжі, вік вагінальної прохідності (самиці пацюків) або вік препуціальної сепарації (самці пацюків), рухову активність, тест пасивного уникнення (на навчання, короткочасне та тривале утримання), результати тесту із водним лабіринтом Морріса (на виражену координацію, здатність плавати, навчання та пам'ять), звикання до акустичної реакції переляку та здатність до спаровування. Під час розтину реєстрували макроскопічні патоморфологічні зміни, а також кількість і розподіл місць імплантації. Самок пацюків піддавали евтаназії на 21-й ДВ і робили кесарів розтин. Плоди зважували та досліджували на предмет макроскопічних зовнішніх змін та статі. Самців пацюків піддавали евтаназії після завершення періоду спільного утримання та досліджували на наявність макроскопічних уражень.</p> <p>Протягом періоду лактації в групі дозування 50 мг/кг/добу спостерігалось зниження показників споживання їжі, що не впливало на масу тіла або збільшення маси тіла матері та вважалось вторинним відносно зниження потреби в енергії через менший розмір виводку в цій групі дозування. Отримана на основі цих даних NOAEL тофацитинібу для материнських особин становить 50 мг/кг/добу.</p> <p>NOAEL для репродуктивної функції самиць становить 10 мг/кг/добу. За дози 50 мг/кг/добу середні показники загальної кількості народжених дитинчат і кількості</p>
--	---

	<p>живонароджених дитинчат знижувалися. Крім того, у 14 з 21 самиці, які принесли приплід у цій групі, усі дитинчата померли між 1-м і 4-м ДПП, а 16 самиць були піддані евтаназії через відсутність дитинчат, що вижили.</p> <p>NOAEL для забезпечення життєздатності та зростання потомства також становить 10 мг/кг/добу. За дози 50 мг/кг/добу життєздатність дитинчат була значно знижена між 1-м і 4-м ДПП з подальшим зниженням виживаності між 4-м і 21-м днями. Тофацитиніб призводив до зменшення розмірів живих дитинчат (за результатами зважування) на 1-й та 4-й ДПП, а також ваги дитинчат у кожному табличному інтервалі між 1-м і 21-м ДПП. Зниження ваги дитинчат, яке відбувалося за дози 10 мг/кг/добу до відлучення від матері, було очевидним у самців пацюків покоління F1 протягом періоду після відлучення. Таке зниження маси тіла не вважалося несприятливим, оскільки приріст маси тіла після відлучення від матері зазвичай був аналогічним приросту в контрольній групі, що отримувала розчинник. Жодного впливу на статеве дозрівання або здатність пацюків покоління F1 навчатися, спаровуватися та зачинати життєздатні плоди покоління F2 не спостерігалось.</p>
<p>Дослідження, при яких препарат вводяться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p><b>1. Визначення діапазону доз за перорального введення нестатевозрілим пацюкам</b></p> <p>Тофацитиніб вводили через ШЗ пацюкам лінії Спрег Доулі (по 10 тварин кожної статі на дозу) у дозах 0, 1, 10 і 100 мг/кг/добу протягом 15 днів, з 21-го по 35-й ДПН. Рівні доз були обрані на основі результатів попередніх токсикологічних досліджень на пацюках та попереднього дослідження репродуктивної функції пацюків. Вели моніторинг клінічних ознак і маси тіла. Кров забирали у перших 3 тварин кожної статі на групу через 0,5 години після введення дози на 21-й та 35-й ДПН.</p> <p>Після забору крові на 35-й ДПН тварин піддавали евтаназії й утилізували без обстеження. Зразки крові аналізували на концентрацію тофацитинібу в сироватці крові.</p> <p>У цьому дослідженні жодних летальних випадків чи клінічних ознак, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не було. У цьому дослідженні не було відмінностей між групами за масою тіла або збільшенням маси тіла, пов'язаних із досліджуваними препаратом. Рівень тофацитинібу в сироватці крові через 0,5 години після застосування першої та останньої дози (на 21-й та 35-й ДПН відповідно) збільшувався зі збільшенням дози. Експозиція між самцями та самицями на 21-й ДПН в цілому була подібною, однак на 35-й ДПН експозиція у самиць була дещо вищою. Така експозиція, а також незначне її збільшення у самиць узгоджується з тією експозицією, що спостерігалася раніше в дорослих самців і самиць пацюків. Це дослідження надало достатньо інформації, щоб установити дози препарату для доказових випробувань токсичності в разі введення через ШЗ нестатевозрілим пацюкам.</p>

## **2. Дослідження фертильності в разі введення СР-690550 нестатевозрілим пацюкам**

Це дослідження складалося з двох фаз: фази фертильності та фази ТК. У фазі фертильності тофацитиніб вводили через ШЗ 3 групам пацюків лінії Спрег Доулі (по 20 тварин кожної статі на дозу) у дозах 0, 1, 10 і 100 мг/кг/добу протягом 50 (з 21-го по 70-й ДПН) і 35 (з 21-го по 55-й ДПН) днів самцям і самицям пацюків відповідно. Рівні доз 1,0, 10 і 100 мг/кг були обрані на основі дослідження визначення діапазону доз у нестатевозрілих пацюків і 6-тижневих і 6-місячних досліджень токсичності на пацюках. Контролювали клінічні ознаки, масу тіла та маркери статевого дозрівання. У віці ~ 12 тижнів самців і самиць у фазі фертильності спарювали 1 : 1 із статевозрілими самицями та самцями пацюків відповідно (тієї ж лінії та постачальника), які не отримували препарат. Усіх самиць пацюків оцінювали на предмет установлення естральних циклів протягом як мінімум 2 тижнів до спарювання, і за наявності ознак спарювання їх вважали такими, що перебувають на стадії 0 ДВ, і контролювали аж до кесаревого розтину на 14-й ДВ. Під час кесаревого розтину реєстрували кількість жовтих тіл, місць імплантації і статус життєздатності кожного місця імплантації. Самців пацюків (після завершення всіх кесаревих розтинів самиць у фазі фертильності) піддавали евтаназії та макроскопічному обстеженню, проводили аналіз сперми (число сперматозоїдів у придатках яєчок і прохідність сім'явивідних проток), а решту репродуктивних тканин (яєчка, придатки яєчок, простата і сім'яні пухирці з коагулюючою залозою) зважували й консервували. У наступній фазі дослідження ТК пацюкам лінії Спрег Доулі (по 14 тварин кожної статі на дозу) вводили тофацитиніб у дозах 0, 1, 10 і 100 мг/кг або один раз на 21-й ДПН, або 1 р./добу протягом 50 днів (з 21-го по 70-й ДПН) і 35 днів (з 21-го по 55-й ДПН) самцям і самицям пацюків відповідно. Перш ніж здійснити евтаназію, зразки крові збирали після одноразової дози на 21-й ДПН у 3 тварин кожної статі на групу, що отримувала препарат, через 0,5, 1, 8 та 24 години після введення дози та 3 тварин кожної статі на контрольну групу через 0,5 і 8 годин після введення дози. Кров також забирали після повторного дозування через 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 години після введення препарату в решти самців і самиць, що отримували лікування, після останньої дози на 70-й і 55-й ДПН відповідно. Кров також збирали через 0,5 і 4 години після введення препарату в контрольній групі самців і самиць, що залишилися, після введення дози на 70-й і 55-й ДПН відповідно.

Жодних летальних випадків чи клінічних знахідок, пов'язаних із досліджуваним препаратом, у цьому дослідженні не було. Єдиний летальний випадок, що мав місце, був зареєстрований у самиці, яка отримувала 10 мг/кг/добу у фазі ТК і померла після взяття крові в день введення першої дози. У самців протягом періоду введення доз  $\geq 10$  мг/кг/добу (з 21-го по 70-й ДПН) спостерігалось

незначне, дозозалежне зниження або збільшення маси тіла, чого не можна сказати про самиць (з 21-го по 55-й ДПН). Через низьку величину відмінностей з контрольною групою та відсутність побічних ефектів наприкінці періоду відновлення такі зміни не вважалися несприятливими. Також спостерігалось тимчасове, пов'язане з досліджуваним препаратом зниження маси тіла в самців і самиць за дози 100 мг/кг/добу на початку періоду після лікування. Через відсутність стійкого зниження абсолютної маси тіла наприкінці періоду після лікування та зміни маси тіла протягом усього періоду після лікування ці тимчасові зміни не вважалися несприятливими.

Жодних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, у вимірюваних маркерах статевого дозрівання (відкриття піхви та препуціальна сепарація), установленні естральних циклів або індексах спарювання та фертильності виявлено не було. Не було виявлено жодних побічних ефектів, пов'язаних із досліджуваним препаратом, на параметри, оцінювані під час кесаревого розтину в самиць, що отримували препарат, спарених із самцями, що його не отримували, або у самиць, що не отримували препарат, спарених із самцями, що його отримували. Усі значення (жовті тіла, місця імплантації, перед- і постімплантаційні втрати) знаходилися в межах норми і достовірно не відрізнялися від показників контрольних груп, що паралельно отримували розчинник.

Жодних побічних ефектів, пов'язаних з досліджуваним препаратом, щодо рухливості чи концентрації сперматозоїдів або маси чоловічих репродуктивних органів (ячок, придатків ячок і додаткових статевих залоз) не спостерігалось.

Вплив на нестатевозрілих пацюків від відлучення від матері до статевої зрілості (самці: з 21-го по 70-й ДПН; самиці: з 21-го по 55-й ДПН) призводив до незначного тимчасового зниження середньої маси тіла та приросту маси тіла за дози  $\geq 10$  мг/кг/добу, але через низьку величину та нівелювання до кінця періоду відновлення такий вплив не вважався несприятливим. Жодних ознак токсичності для розвитку (маркери статевого дозрівання) або репродуктивної функції (спарювання та фертильність) після періоду отримання препарату в нестатевозрілих пацюків не спостерігалось. Отже, NOAEL становила 100 мг/кг/добу.  $C_{max}$  та  $AUC_{24}$  незв'язаного препарату в самців за дози 100 мг/кг/добу наприкінці застосування (70-й ДПН) становили 6358 нг/мл і 57 375 нг·год/мл відповідно.  $C_{max}$  та  $AUC_{24}$  у самиць за дози 100 мг/кг/добу наприкінці застосування (55-й ДПН) становили 8585 нг/мл і 65 620 нг·год/мл відповідно.

### **3. 1-місячне дослідження на нестатевозрілих пацюках із періодом відновлення 2 місяці**

Тофацитиніб вводили 3 групам пацюків лінії Спрег Доулі (по 16 тварин кожної статі на дозу) через ШЗ (з 21-го по 49-й ДПН) у дозах 0, 1, 10 і 100 мг/кг/добу протягом 29 днів. Вели моніторинг клінічних ознак і маси тіла. Кров збирали на 35-й та 50-й ДПН, а також на етапі відновлення на 84-й та 111-й

ДПН. Клінічний аналіз крові та імунофенотипування периферичної крові проводили в кожний момент часу у всіх тварин, що вижили.

Мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) виділяли зі зразків крові, узятих до евтаназії, на 50-й та 111-й ДПН, після чого їх стимулювали ConA для оцінювання проліферації лімфоцитів *ex vivo*. Зважування органів, забір тканин і мікроскопічне оцінювання проводили у вибірці, що нараховувала по 8 пацюків кожної статі на групу, на 50-й та 111-й ДПН.

До кінця періоду введення препарату (50-й ДПН) спостерігався вплив досліджуваного препарату на імунні та гематологічні параметри нестатевозрілих пацюків за всіх доз тофацитинібу (1, 10 і 100 мг/кг). Усі ці ефекти узгоджувалися з інгібуванням JAK, були оборотними й нівелювалися до кінця періоду відновлення (111-й ДПН). Спостережуване зменшення кількості лімфоцитів у лімфоїдних тканинах і зниження кількості циркулюючих лімфоцитів є очікуваним на підставі передбачуваного фармакологічного інгібування активності JAK 1/3 досліджуваним препаратом. Відомо, що розвиток і гомеостаз лімфоцитів залежать від цитокінів із загальним  $\gamma$ -ланцюгом, які передають сигнал через JAK 1/3. Крім того, результати цього дослідження узгоджуються зі спостереженнями про те, що миші JAK3-/- мають обмежений розвиток лімфоїдних органів і низьку кількість циркулюючих Т-, В-лімфоцитів і NK-клітин. Пов'язані з досліджуваним препаратом зміни абсолютної та відносної маси лімфоїдних органів, а також мікроскопічні знахідки щодо зниження насиченості лімфоцитами, що відбувалися в кінці періоду введення препарату (на 50-й ДПН), були оборотними й не вважалися несприятливими. Вплив на імунну систему, що спостерігався в нестатевозрілих пацюків (наприклад, зменшення кількості лімфоцитів у лімфоїдних тканинах за доз  $\geq 10$  мг/кг і зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів за доз  $\geq 1$  мг/кг), був подібним до того, що спостерігався у статевозрілих пацюків, причому такий вплив виникав за експозиції, аналогічної або вищої, ніж у статевозрілих пацюків.

Для аналізу стимуляції ConA досліджуваний препарат змивали з МКПК під час оброблення. Потім кількість клітин регулювали так, щоб у лунки планшету для культивування клітин була внесена рівна кількість МКПК від пацюків із усіх груп дозування. Отже, цей аналіз оцінює здатність решти МКПК від пацюків, які отримували досліджуваний препарат, реагувати на стимуляцію ConA, а не здатність досліджуваного препарату інгібувати процес опосередкованої ConA проліферації лімфоцитів.

Результати цього дослідження вказують на відсутність постійного або залишкового впливу досліджуваного препарату на здатність лімфоцитів реагувати на ConA. Спостережуване зниження кількості еритроцитів, ретикулоцитів, еозинофілів і базофілів під час фази лікування, ймовірно, пов'язане з пригніченням JAK2-

залежного передавання сигналів цитокінів. Ці гематологічні ефекти, що спостерігалися у нестатевозрілих пацюків (зокрема, зниження кількості еритроцитів і ретикулоцитів за дози 100 мг/кг і дозозалежне зниження кількості еозинофілів і базофілів для доз до 1 мг/кг) були подібними до тих, що спостерігалися у статевозрілих пацюків, причому такі ефекти виникали за експозиції, аналогічної або вищої, ніж у статевозрілих пацюків.

Крім очікуваних фармакологічних ефектів, описаних вище, спостерігався незначний вплив тофацитинібу на ріст.

Зокрема, спостерігалось незначне зниження приросту маси тіла протягом останніх 2 тижнів періоду лікування (від -10,2 до -15,7 %) порівняно з контрольною групою, що призвело до незначного зниження середньої маси тіла наприкінці лікування (на 50-й ДПН) у самців за дози 100 мг/кг (-6,5 %) і самиць за дози  $\geq 10$  мг/кг (до -8,9 %) порівняно з контрольною групою. До кінця фази відновлення середня маса тіла в самців за дози 100 мг/кг та в самиць за дози 10 мг/кг була аналогічна середній масі тіла в контрольній групі. За дози 100 мг/кг приріст маси тіла самиць протягом останніх 2 тижнів періоду відновлення був аналогічним приросту маси тіла самиць із контрольної групи, однак середня маса тіла все ж залишалася нижчою, ніж у контрольній групі (-8,3 %). Це узгоджується з дещо підвищеною експозицією в самиць порівняно із самцями за тієї ж номінальної дози в попередніх дослідженнях на нестатевозрілих пацюках. Невеликий приріст маси міжлопаткової бурій жирової тканини в самців спостерігався лише за дози 100 мг/кг без мікроскопічного кореляту та з мінімальним дозозалежним збільшенням розміру вакуолей. Ця зміна в бурій жировій тканині вважалася незначною та не розцінювалась як несприятлива, оскільки жодних ознак запалення або дегенерації/загибелі клітин виявлено не було. Щоденне пероральне введення тофацитинібу нестатевозрілим пацюкам протягом приблизно 1 місяця (21–49-й ДПН) призводило до відповідних ефектів на імунні та гематологічні параметри за всіх доз (1, 10 та 100 мг/кг) до кінця періоду введення препарату. Ці ефекти узгоджувалися з інгібуванням JAK, були оборотними й нівелювалися до кінця періоду відновлення (111-й ДПН). Спостережувані ефекти також узгоджувалися з тими, що спостерігалися в статевозрілих пацюків, що вказує на те, що нестатевозрілі пацюки не є більш чутливими до тофацитинібу, ніж статевозрілі. Крім того, незначне зниження маси тіла спостерігалось під час фази дозування за доз  $\geq 10$  мг/кг і в кінці фази відновлення за дози 100 мг/кг. Зважаючи на фармакологічний вплив на гематологічні показники та імунну систему, LOEL в межах цього дослідження на нестатевозрілих пацюках становить 1 мг/кг/добу.

**4. 39-тижневе дослідження токсичності за перорального застосування у нестатевозрілих яванських макаків із 26-тижневою фазою**

**Відновлення**

Мета дослідження полягала в тому, щоб визначити токсичність досліджуваного препарату тофацитиніб (CP-690550, колишня назва — тасоцитиніб) після перорального (через зонд) уведення нестатевозрілим мавпам протягом 39 тижнів, а також оцінити оборотність ефектів протягом 26-тижневого періоду фази відновлення.

Інгібітор янус-кінази тофацитиніб (серія № E010010198) уводили перорально 2 р./добу, з інтервалом 12 годин, 3 групам нестатевозрілих яванських макаків маврикійського походження в дозах 0,5, 2 і 10 мг/кг/добу (групи 2–4). Інша група яванських макаків отримувала розчинник в еквівалентному об'ємі дозування та вважалася контрольною (група 1). Тварин із основного дослідження (по 4 тварини кожної статі на групу) піддавали розтину через 39 тижнів після введення дози, іншу вибірку, що складалася із 3 тварин кожної статі на групу, з груп 1, 3 й 4 піддавали розтину після фази відновлення тривалістю 26 тижнів. На початку введення препарату тваринам було від 13 до 14 місяців. У цьому дослідженні оцінювали такі параметри: клінічні ознаки, масу тіла, токсикокінетику, параметри електрокардіограми, клініко-патоморфологічні ознаки та параметри коагуляції, ріст кісток, імунофенотипування, мазки кісткового мозку, проліферативну відповідь лімфоцитів *ex vivo* на ConA, первинну Т-клітиннозалежну відповідь антитіл (TDAR), а також індуковану гемоціаніном лімфи равлика (KLH) проліферативну відповідь *ex vivo*. Усім досліджуваним тваринам проводили повний розтин із реєстрацією макроскопічних відхилень для всіх тканин, а також визначенням маси органів. Органи тварин із основного дослідження, а також препарати вогнищ уражень тварин із групи відновлення піддавали повному патогістологічному оцінюванню. Жодних летальних випадків чи змін маси тіла, клінічних біохімічних показників, параметрів згортання крові, росту кісток і кардіологічних параметрів, що були би пов'язані з лікуванням тофацитинібом, не спостерігалось. Системна експозиція тофацитинібу (оцінювана за  $C_{max}$  і  $AUC_{12}$ ) збільшувалася зі збільшенням дози. Явного накопичення препарату не було. Тофацитиніб у дозі 10 мг/кг/добу знижував показники еритроцитів, кількість лімфоцитів (загальна, NK-клітин, CD4+ Т-лімфоцитів, CD8+ Т-лімфоцитів, CD4+ і CD8+ інтактних Т-лімфоцитів, CD8+ центральних та ефекторних клітин пам'яті), а також масу тимусу й селезінки, але без жодної кореляції або несприятливих результатів з боку клінічних або патогістологічних ознак (включно з компонентами кісткового мозку). Кількість лімфоцитів (загальна, NK-клітин, CD8+ Т-лімфоцитів і CD8+ ефекторних клітин пам'яті) також знижувалася за дози 2 мг/кг/добу, але в меншій мірі, причому така зміна не вважалася несприятливою. За дози 0,5 мг/кг/добу загальна кількість лімфоцитів знижувалася лише на 13-му тижні. Часткове

	<p>відновлення числа лімфоцитів (загальної кількості та деяких субпопуляцій) і маси органів спостерігалось за дози 10 мг/кг/добу, водночас повне нівелювання ефектів спостерігалось за дози 2 мг/кг/добу. Жодних змін для якої-небудь конкретної субпопуляції лімфоцитів за дози 0,5 мг/кг/добу, а також змін для В-лімфоцитів або центральних і CD4+ ефекторних Т-клітин пам'яті за жодної з доз не спостерігалось. Що стосується первинної Т-клітиннозалежної відповіді антитіл (TDAR) на KLH у тварин, яким вводили 10 мг/кг/добу, спостерігалось пов'язане з досліджуванним препаратом зниження реакції анти-KLN IgM та повне пригнічення відповіді анти-KLN імуноглобуліну G (IgG) порівняно з тваринами із контрольної групи, що отримували розчинник під час фази введення препарату. Під час фази відновлення здатність генерувати нормальну TDAR у тварин із групи, яка отримувала 10 мг/кг/добу, повністю відновилася. Жодних ефектів, пов'язаних із досліджуванним препаратом, щодо проліферативної відповіді МКПК на ConA та проліферативної відповіді РВМС <i>ex vivo</i> на KLH (вторинна відповідь) не спостерігалось.</p> <p>Насамкінець потрібно зазначити, що за NOAEL було взято дозу 2 мг/кг/добу на основі зниження показників еритроцитів, кількості лімфоцитів, первинної TDAR та маси тимусу та селезінки за дози 10 мг/кг/добу. Середні значення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{12}</math> на 36-му тижні в групі самців/самиць, які отримували дозу 2 мг/кг/добу, становили 110/128 нг/мл і 207/218 нг·год/мл відповідно.</p>
6) місцева переносимість	Не проводились для таблеток
7) додаткові дослідження токсичності:	<p><b>1. <i>In vitro</i></b></p> <p><b>1.1. Визначення фототоксичного потенціалу в аналізі фототоксичності поглинання нейтрального червоного ЗТЗ</b></p> <p>Тофацитиніб поглинає світло в діапазоні 290–700 нм із максимальним молярним коефіцієнтом екстинкції (МКЕ) 16 005 літрів <math>\times</math> моль<sup>-1</sup> <math>\times</math> см<sup>-1</sup> за 290 нм і рН 7,5 і був випробуваний на фотореактивність за допомогою аналізу поглинання нейтрального червоного ЗТЗ. Тофацитиніб розчиняли в 1%-му (об./об.) ДМСО в збалансованому сольовому розчині Ерла (EBSS) у концентраціях 0,061, 0,244, 0,977, 3,906, 15,625, 62,5, 250 і 1000 мкг/мл. Клітини фібробластів миші Balb/c ЗТЗ, клон 31, обробляли різними концентраціями тофацитинібу протягом приблизно 1 години, а потім опромінювали ультрафіолетом А (УФА) інтенсивністю 5 джоулів/см<sup>2</sup>. Життєздатність клітин вимірювали приблизно через 24 години після опромінення. Хлорпромазин (CPZ) і лаурилсульфат натрію (SLS) використовували як позитивний і негативний контролі відповідно. Розчинник (1%-й ДМСО в EBSS) не проявляв цитотоксичності в присутності або за відсутності ультрафіолетового світла, а життєздатність клітин у разі застосування тофацитинібу в дозі 1000 мкг/мл знижувалася (нижче порогового значення 80 %) у присутності або за</p>

	<p>відсутності ультрафіолетового світла. Значення коефіцієнта фотоподразнення (КФП) і середнього фотоефекту (СФЕ) були нижчими за значення відсікання 2 і 0,1 відповідно. В умовах цього експерименту тофацитиніб не виявив фототоксичного потенціалу <i>in vitro</i>.</p> <p><b>2. In vivo</b></p> <p><b>2.1. 7-денне дослідження фототоксичності за перорального застосування в пігментованих пацюків лінії Лонг — Еванс</b></p> <p>Фототоксичність препарату для очей і шкіри визначали в самиць пігментованих пацюків лінії Лонг — Еванс, яким вводили через ШЗ дози 0, 10, 30 і 100 мг/кг/добу один раз на добу протягом 7 днів із подальшим впливом випромінювання ксенонової лампи (для імітації сонячного світла) приблизно через 30 хвилин після останнього введення препарату. Додатковій групі пацюків вводили тофацитиніб у дозі 100 мг/кг/добу без впливу ультрафіолетового випромінювання (УФВ) як групі негативного контролю. За фототоксичним потенціалом тофацитиніб порівнювали з позитивним контролем, 8-метоксипсораленом (8-MOP). Оцінювали такі дослідження і кінцеві точки: життєздатність, клінічні знахідки, спостереження за шкірою, маса тіла, офтальмологічне обстеження, токсикокінетичне оцінювання і патогістологічне оцінювання очей.</p> <p>У самиць пацюків лінії Лонг — Еванс, які отримували тофацитиніб у будь-якій групі дозування, а також у пацюків контрольної групи з розчинником не спостерігали жодних шкірних реакцій на світло- або темнопігментованих ділянках шкіри, а також офтальмоскопічних чи патогістологічних знахідок, пов'язаних з випробуванням препаратом. Загалом експозиція тофацитинібу, вимірювана за <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{24}</math>, була вищою за прогресивного збільшення дози тофацитинібу й виявилася приблизно прямо пропорційною дозі.</p> <p>Уведення препарату порівняння, 8-MOP, з подальшим (через годину) одноразовим впливом імітованого сонячного світла призвело до розвитку реакцій із боку шкіри та знахідок із боку очей, які свідчать про фототоксичність, що валідує обговорюваний метод аналізу.</p> <p>Не було виявлено жодних доказів фототоксичності тофацитинібу з боку шкіри й очей, якщо його вводили протягом 7 днів у дозах до 100 мг/кг/добу з подальшим одноразовим впливом імітованого сонячного світла.</p>
антигенність (утворення антитіл)	<p>Повідомляли про зниження TDAR на гемоціанін лімфи равлика (KLH) і Т-незалежну відповідь за допомогою антитіл на динітрофенілфіколл у мишей, яким вводили тофацитиніб протягом 28 днів за допомогою осмотичного насоса (Onda et al, 2014). Такий ефект на реакцію антитіл не був несподіваним, зважаючи також на спостережуване зниження кількості В- і Т-лімфоцитів у селезінці.</p>

Генерація антитіл В-лімфоцитами під час імунізації KLH охоплює кілька типів клітин і процесів. Спочатку антиген KLH піддається процесингу та презентації дендритними клітинами (ДК) з подальшою активацією та проліферацією Т-лімфоцитів. Цитокіни Т-лімфоцитів стимулюють дозрівання KLH-активованих В-лімфоцитів до клітин, що продукують антитіла. На деяких із цих етапів потрібні цитокіни, які сигналізують через JAK-шляхи. Отже, загальний ефект на реакцію антитіл може бути зумовлений впливом на кілька JAK-залежних стадій.

Дослідження, які безпосередньо оцінювали б функцію ДК у мавп під час лікування тофацитинібом, не проводилися. Однак дозрівання ДК людини, індуковане стимуляцією ліпополісахаридом (ЛПС), інгібувалося тофацитинібом *in vitro* (Kubo et al, 2014). ЛПС стимулює вироблення інтерферону альфа (IFN $\alpha$ ), який стимулює дозрівання ДК (вимірювали за підвищеною експресією CD80/CD86 на моноцитах). Було показано, що тофацитиніб опосередковано інгібує дозрівання ДК через інгібування автокринної сигналізації IFN $\alpha$ .

ConA-індукована проліферація Т-лімфоцитів інгібувалася тофацитинібом у яванських макаків, що підтверджувалося або аналізами крові, отриманої від мавп, яким уводили тофацитиніб, або додаванням тофацитинібу *ex vivo* до цільної крові мавп (Paniagua et al, 2005). Проте пов'язаного з тофацитинібом зниження не спостерігали для ConA-індукованої проліферативної відповіді МКПК *ex vivo* ні в 1-місячному дослідженні нестатевозрілих пацюків, ні в 39-тижневому дослідженні нестатевозрілих мавп. Важливо зазначити, що під час підготовки МКПК зі зразків крові для аналізу ConA тофацитиніб вимивали під час оброблення. Кількість клітин коригували так, що рівну кількість МКПК засіювали в культуральні лунки. Отже, за допомогою цього аналізу проводять оцінювання здатності залишків МКПК реагувати на стимуляцію ConA, а не здатність тофацитинібу інгібувати процес ConA-опосередкованої проліферації лімфоцитів. Результати цих досліджень указують на відсутність постійного або залишкового впливу тофацитинібу на здатність лімфоцитів реагувати на ConA в пацюків і мавп.

Зниження TDAR також може бути частково пов'язане з впливом на кількість Т-лімфоцитів і активацію Т-лімфоцитів. Дослідження *in vitro* з лімфоцитами людини показали, що активація Т-лімфоцитів і проліферація за допомогою стимуляції антигеном або мітогеном інгібувалася тофацитинібом (Egli et al, 2013; Piscianz et al, 2014).

Відновлення TDAR у мавп також підтверджувалася результатами *in vitro* в експерименті з лімфоцитами людини (Piscianz et al, 2014). Інкубація лімфоцитів із тофацитинібом призводила до інгібування фітогемаглютиніну (ФГА, Т-лімфоцитарний мітоген), індукованого активацією та проліферацією лімфоцитів. Однак, коли препарат був видалений із клітинних культур, лімфоцити почали

	<p>проліферувати залежним від концентрації способом (за вищих концентрацій — вищі показники проліферації). Отже, лімфоцити, інкубовані з тофацитинібом протягом 4 днів, були готові до проліферації після видалення тофацитинібу, тим самим демонструючи оборотність ефектів.</p> <p>Функція НК-клітин не оцінювалася спеціально в дослідженнях токсичності на пацюках або мавпах. Однак в певній публікації описане оцінювання впливу тофацитинібу на функцію НК-клітин у макаків-резус (Takahashi et al, 2013). Початкові експерименти на здорових макаках-резусах показали, що одноразова доза тофацитинібу в дозі 10 мг/кг призводила до зниження активності НК-клітин (цитотоксична дія МКПК щодо клітин-мішеней) через 1–72 години після застосування. В іншому експерименті в нормальних здорових макаках застосовували тофацитиніб у дозі 10 мг/кг/добу протягом 14 днів (Takahashi et al, 2013). Кількість НК-клітин периферичної крові (зниження &gt; 75 % порівняно з вихідним рівнем) та активність (зниження &gt; 90 % порівняно з вихідним рівнем) значущою мірою знижувалася на 7-й і 14-й день. Це зниження активності, мабуть, спричинене зменшенням кількості НК-клітин. Активність НК-клітин виражали як цитотоксичну дію (у літичних одиницях) на 10<sup>7</sup> ефекторних клітин (МКПК), а не НК-клітин. Вплив тофацитинібу <i>in vitro</i> знижував активність НК-клітин у концентраціях від 0,1 до 10 нМ. Однак для аналізу цитотоксичної дії НК-клітин МКПК були спільно інкубовані з IL-2, щоби підготувати НК-клітини та збільшити активність щодо цитотоксичної дії (за відомостями, отриманими під час особистого спілкування з головним автором). Оскільки сигнал IL-2 передається через JAK1/3, зниження активності НК-клітин було спричинене інгібуванням праймування НК-клітин за участю IL-2 і, отже, не стосується впливу тофацитинібу на функцію НК-клітин <i>in vivo</i>.</p>
імунотоксичність	<p>Дослідження, описані в ICH S8 (Дослідження імунотоксичності для фармацевтичних препаратів для медичного застосування), недоцільні, оскільки тофацитиніб призначений для модуляції імунної відповіді. Імунологічні кінцеві точки оцінювали в основних дослідженнях фармакології та загальної токсичності.</p>
дослідження механізму дії	<p>Загальні дослідження механізму дії тофацитинібу не проводили. Специфічні пошукові дослідження для оцінювання змін клітин Лейдіга й знахідок пухлин, визначених як гібернами, у 2-річному дослідженні канцерогенності обговорювалися в розділі «Канцерогенність (зокрема пошукові дослідження)» і розділі «Онкогенний потенціал у гризунів». Звіт про дослідження містить інформацію про додаткові дослідження, покликані з'ясувати механізм виникнення лімфом і лімфоцитарної (фолікулярної) гіперплазії, що спостерігалася під час 39-тижневого дослідження на мавпах. Дослідження з оцінювання впливу на рівень холестерину обговорювали в розділі «Вплив на рівень холестерину».</p>

лікарська залежність	Дослідження залежності від застосування тофацитинібу не проводили. Тофацитиніб є субстратом Pgp і має низький розподіл у тканинах головного мозку. Ефекти з боку центральної нервової системи (ЦНС) спостерігали тільки в мишей за доз $\geq 100$ мг/кг, а під час аналізу за допомогою панелі CEREP не було виявлено жодних мішеней з боку ЦНС, які, як відомо, стосуються залежності від лікарських засобів.
токсичність метаболітів	Дослідження метаболітів тофацитинібу не проводили, оскільки в людини не було ідентифіковано унікальних метаболітів, і жоден із метаболітів не досягав відсотка, який потребував би проведення подальшого оцінювання в доклінічних дослідженнях.
токсичність домішок	Кваліфікаційні випробування на домішки лікарської речовини, що утворюються в процесі синтезу у фазі розроблення, проводили за допомогою встановлення їх відповідних концентрацій в опорних токсикологічних дослідженнях. У тих дослідженнях, які вважалися пов'язаними з профілем домішок тофацитинібу, не виявили несподіваних результатів. Крім того, оцінювання мутагенності на основі структури проводили для всіх вихідних речовин, проміжних продуктів, продуктів розпаду та відомих або очікуваних домішок. Структури були оцінені <i>in silico</i> з використанням інструменту DEREK (дедуктивне оцінювання ризику на основі наявних знань), а також аналізу загальнодоступних баз даних і внутрішніх даних для виявлення потенційно мутагенних домішок. На підставі цієї оцінки та поточних специфікацій можна зробити висновок, що стосовно загальної токсичності або генотоксичності цих домішок або продуктів розпаду тофацитинібу побоювання зайві.
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>1. Родина тирозинкіназ JAK опосередковує передавання сигналу від рецепторів цитокінів типу I і II, що мають вирішальне значення для активації, проліферації, виживання і функціонування лейкоцитів. Інгібування JAK призводить до пригнічення імунних і запальних реакцій через одночасну блокаду сигналізації, опосередкованої численними цитокінами.</p> <p>Тофацитиніб є потужним інгібітором родини JAK-кіназ із високим ступенем селективності в кіномі людини (Karaman et al, 2008). Хоча тофацитиніб демонструє інгібіторну ефективність у наномолярних концентраціях щодо всіх кіназ родини JAK у дослідженнях ферментів, він демонструє функціональну специфічність щодо JAK1 і JAK3 порівняно з JAK2 у клітинних аналізах. У цільній крові тофацитиніб потужно пригнічував <math>\gamma</math>c-цитокінзалежну активацію (керовану JAK1/3) з функціональною селективністю порівняно з ГМ-КСФ-залежною (JAK2-керованою) активацією цього шляху. Тофацитиніб ефективний у моделях артриту гризунів, що підтверджується клінічними</p>

	<p>та гістологічними показниками прогресування захворювання в мишей із CIA і пацюків з AIA. У разі застосування в ефективних дозах також спостерігали значуще зниження запальних білків і наборів генів. Лікування тофацитинібом підвищувало рівень холестерину в сироватці крові пацюків з AIA, але не перевищувало рівнів, що спостерігаються у пацюків, які не отримували лікування. Збільшення концентрації в сироватці крові пов'язували зі збільшенням етерифікації холестерину, а не із впливом швидкості ефлюксу з тканини. Тофацитиніб виявився ефективним у моделях гетеротопічної трансплантації серця гризунам і приматам, а також у моделях артриту в гризунів за допомогою підшкірного введення за допомогою осмотичних насосів. (Changelian et al, 2003; Milici et al, 2008). Тофацитиніб ефективний у моделях мишей із запаленням шкіри, спричиненим застосуванням імквімоду та ін'єкцією IL-23. Тофацитиніб також ефективний у моделі перенесення CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>CD25-T-лімфоцитів, яка імітує певні аспекти патогенезу псоріазу, і в моделі ксенотрансплантації, де уражену псоріазом шкіру людини трансплантували мишам із ТКІД.</p> <p>Лікування тофацитинібом підвищує рівень холестерину в моделі перенесення T-лімфоцитів. Отже, тофацитиніб демонструє багатонадійні результати в численних моделях автоімунітету та імунної дисрегуляції.</p> <p>2. Фармакокінетичні, токсикокінетичні дослідження, дослідження розподілу, метаболізму та виведення тофацитинібу проводили в пацюків і мавп (види тварин, які використовуються в доклінічних дослідженнях токсичності) з додатковими дослідженнями на мишах, кроликах і собаках. Результати показали, що фармакокінетика тофацитинібу була однаковою в різних видів, при цьому за перорального застосування було досягнуто достатньої експозиції для фармакологічного та токсикологічного оцінювання. Сполука має низьке або помірне зв'язування з білками плазми і, ймовірно, переважно зв'язується з альбуміном, без пріоритетного розподілу в еритроцитах. Дослідження розподілу в тканинах на пацюках показали, що радіоеквіваленти тофацитинібу широко поширені в організмі, мають обмежене поглинання центральною нервовою системою та спорідненість до пігментованих тканин, що містять меланін. Тофацитиніб виділяється в молоко самиць пацюків у період лактації. Дослідження балансу мас і метаболізму, проведені на мишах, пацюках, мавпах і людях, показали, що основним механізмом кліренсу тофацитинібу є опосередковане CYP450 окиснення та ниркова екскреція вихідного препарату. Метаболічні шляхи в кровообігу людини охоплюють окиснення піролопіримідинового кільця, піперидинового кільця, бічного ланцюга піперидину, N-деметилування і</p>
--	---

глюкуронідацію. Усі метаболіти виявлялися в кровообігу в кількості < 10 % від загальної радіоактивності; було виявлено предиктори активності вихідної молекули щодо інгібування JAK1/3 в обсязі  $\leq 10\%$ . Докази стереоконверсії тофацитинібу *in vivo* у пацієнтів були відсутні. Усі метаболіти, виявлені в людини, спостерігали у тварин тих видів, які використовують в доклінічних дослідженнях токсичності. Дослідження *in vitro* показали, що CYP3A4 та CYP2C19 є відповідними основними та другорядними ферментами, що беруть участь у кліренсі тофацитинібу й утворенні ключових метаболітів. Тофацитиніб достовірно не інгібував основні лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою CYP або UGT, що вказує на низький потенціал його взаємодії із лікарськими засобами, які метаболізуються цими ізоформами. Взаємодії, що виникають у результаті опосередкованої тофацитинібом індукції CYP3A4, CYP1A2 або CYP2B6 чи інгібування транспортерів, які беруть участь у захопленні речовин клітинами печінки, уважаються такими, що чинять низький ризик, на підставі результатів досліджень *in vitro*. Дослідження *in vitro* показали, що тофацитиніб є субстратом ефлюксного транспортера P-gp, але не є субстратом BCRP, OCT1, OCT2, OATP1B1 або OATP1B3. Тофацитиніб не є інгібітором OATP1B3 і продемонстрував слабкі інгібіторні властивості стосовно P-gp ( $IC_{50}$  311 мкМ), OATP1B1 ( $IC_{50}$  55 мкМ) і OCT2 ( $IC_{50}$  150 мкМ), що вказує на низький ризик клінічних взаємодій із цими транспортерами.

3. Як і очікувалося з первинних фармакодинамічних досліджень, ефекти, що спостерігали в токсикологічних дослідженнях на пацюках і мавпах, були пов'язані з інгібуванням JAK1/3, фармакологічною активністю тофацитинібу та його обмеженою специфічністю щодо інгібування JAK2. Отже, первинні ефекти (зменшення загальної кількості лімфоцитів, Т-лімфоцитів і NK-клітин, а також зниження первинної TDAR на KLH) були пов'язані з інгібуванням JAK1/3. Бактеріальні та вірусні інфекції й лімфому вважали вторинними відносно імуносупресії. Зниження показників еритроцитів, зокрема рівень ретикулоцитів, і зниження тромбоцитів пов'язували з інгібуванням JAK2.

Тофацитиніб не впливає на загальний рівень холестерину або тригліцеридів у плазмі крові у здорових пацюків або яванських макаків. Збільшення загального холестерину, що спостерігали в пацюків з AIA, які отримували тофацитиніб, відповідало поверненню до нормального рівня зворотного транспорту холестерину, що призводить до збільшення екскреції холестерину. Збільшення зворотного транспорту холестерину, ймовірно, було вторинним відносно зменшення кількості білків гострої фази та збільшення ApoA1, пов'язаного з ЛПВЩ, що є позитивним кофактором, який підтримує естерифікацію вільного холестерину в плазмі.

	<p>Короткий період напіввиведення тофацитинібу робить його придатним для часткового та періодичного інгібування передбачуваної мішені, JAK1/3, що дає змогу прогнозувати його ефективність. Усі метаболіти, виявлені в людини, становлять менше 10 % від циркулюючої вихідної речовини і представлені у тварин тих видів, які використовують в доклінічних дослідженнях. Шляхи кліренсу, метаболічний профіль і профіль ВЛЗ, опосередкованої білками-транспортерами, добре зрозумілі.</p> <p>З огляду на сукупність доказів, тофацитиніб не є генотоксичним. Під час 6-місячного дослідження на трансгенних мишах із геном <i>rasH2</i> жодних канцерогенних ефектів, пов'язаних із лікуванням, не спостерігалось.</p> <p>Кілька пухлин, пов'язаних з лікуванням, було виявлено в дослідженні канцерогенності на пацюках. Згідно з науковими дослідженнями та/або опублікованою літературою, відносний ризик розвитку цих пухлин у людини незначний.</p> <p>Відповідно до результатів токсикологічних досліджень щодо дії на розвиток і репродуктивну функцію, тофацитиніб не потрібно призначати жінкам, які вагітні або планують завагітніти, а також жінкам, які годують грудьми.</p> <p>Загалом дані доклінічних досліджень свідчать на користь тривалого використання тофацитинібу для лікування ревматоїдного артриту.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:</p> <p>(підпис) 1A2252AF904E4A4...</p> <p>Тетяна ІЛЬЧЕНКО</p> <p>(П. І. Б.)</p>
--	---

