

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

Звіт № 1

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Кінерет
2. Заявник	«Свідіш Орфан Біовітрум АБ (публ)» (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)), Швеція
3. Виробник	«Свідіш Орфан Біовітрум АБ (публ)» (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)), Швеція
4. Проведені дослідження:	<u>так</u>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина) (п. 9 розділу V Порядку) (згідно наказу МОЗ від 23.07.2015 № 460)
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	ДОВГОСТРОКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРА IL-1 АНАКІНРА/КІНЕРЕТ® У ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НОВОНАРОДЖЕНИХ (СИНДРОМ NOMID/CINCA) 03-AR-0298
6. Фаза клінічного випробування	3

7. Період проведення клінічного випробування	з <u>14 вересня 2003 року</u> по <u>20 квітня 2010 року</u>										
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	США										
9. Кількість досліджуваних	запланована: 10 (версія протоколу від 8 серпня 2003 р.) фактична: 43										
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Таблиця 1 Первинні цілі та кінцеві точки <table> <tr> <th>Первинні цілі¹⁾</th><th>Кінцеві точки, що відповідають цілям²⁾</th></tr> <tr> <td>Оцінити зміну балів у щоденнику хвороби через 3–4 місяці відкритого застосування препарату анакінри/Кінерет. Цей показник виводиться з щоденного опитувальника, який заповнюється пацієнтом або батьками пацієнта.</td><td>Зміна балу за шкалою DSSS — оцінки тяжкості симптомів захворювання — (лихоманка, висип, біль у суглобах, блювання та головний біль) від вихідного рівня до Місяця 3–6.</td></tr> <tr> <td>Оцінити зміну рівнів сироваткового амілоїду А (SAA) до лікування та після 3–4 місяців лікування препаратом</td><td>Зміна рівнів SAA від вихідного рівня до 3–6-го місяця лікування.³⁾</td></tr> <tr> <td>Оцінити зміну рівнів SAA після 7-денного тимчасового припинення застосування препарату</td><td>Зміна рівнів SAA від Місяця 3 (перед тимчасовим припиненням застосування препарату) до закінчення перерви у застосуванні препарату.</td></tr> <tr> <td>Оцінка безпеки застосування анакінри/Кінерет у пацієнтів з NOMID/CINCA</td><td>Смертельні випадки, дострокове припинення участі в дослідженні, побічні реакції, серйозні побічні реакції, лабораторні показники клінічної безпеки та основні вітальні показники до Місяця 60.</td></tr> </table>	Первинні цілі ¹⁾	Кінцеві точки, що відповідають цілям ²⁾	Оцінити зміну балів у щоденнику хвороби через 3–4 місяці відкритого застосування препарату анакінри/Кінерет. Цей показник виводиться з щоденного опитувальника, який заповнюється пацієнтом або батьками пацієнта.	Зміна балу за шкалою DSSS — оцінки тяжкості симптомів захворювання — (лихоманка, висип, біль у суглобах, блювання та головний біль) від вихідного рівня до Місяця 3–6.	Оцінити зміну рівнів сироваткового амілоїду А (SAA) до лікування та після 3–4 місяців лікування препаратом	Зміна рівнів SAA від вихідного рівня до 3–6-го місяця лікування. ³⁾	Оцінити зміну рівнів SAA після 7-денного тимчасового припинення застосування препарату	Зміна рівнів SAA від Місяця 3 (перед тимчасовим припиненням застосування препарату) до закінчення перерви у застосуванні препарату.	Оцінка безпеки застосування анакінри/Кінерет у пацієнтів з NOMID/CINCA	Смертельні випадки, дострокове припинення участі в дослідженні, побічні реакції, серйозні побічні реакції, лабораторні показники клінічної безпеки та основні вітальні показники до Місяця 60.
Первинні цілі ¹⁾	Кінцеві точки, що відповідають цілям ²⁾										
Оцінити зміну балів у щоденнику хвороби через 3–4 місяці відкритого застосування препарату анакінри/Кінерет. Цей показник виводиться з щоденного опитувальника, який заповнюється пацієнтом або батьками пацієнта.	Зміна балу за шкалою DSSS — оцінки тяжкості симптомів захворювання — (лихоманка, висип, біль у суглобах, блювання та головний біль) від вихідного рівня до Місяця 3–6.										
Оцінити зміну рівнів сироваткового амілоїду А (SAA) до лікування та після 3–4 місяців лікування препаратом	Зміна рівнів SAA від вихідного рівня до 3–6-го місяця лікування. ³⁾										
Оцінити зміну рівнів SAA після 7-денного тимчасового припинення застосування препарату	Зміна рівнів SAA від Місяця 3 (перед тимчасовим припиненням застосування препарату) до закінчення перерви у застосуванні препарату.										
Оцінка безпеки застосування анакінри/Кінерет у пацієнтів з NOMID/CINCA	Смертельні випадки, дострокове припинення участі в дослідженні, побічні реакції, серйозні побічні реакції, лабораторні показники клінічної безпеки та основні вітальні показники до Місяця 60.										

¹⁾ Первинні цілі відповідно до версії протоколу від 30 січня 2004 р.

²⁾ Кінцеві точки в інтерпретації, пов'язані з цілями і представлені у цьому звіті.

³⁾ Пояснення щодо термінів проведення аналізу SAA див. у **розділі 7.8.2.**

Взаємозв'язок між цілями і змінними (первинними і вторинними) не був детально описаний в протоколі клінічного дослідження, але був обговорений і роз'яснений клінічним дослідником.

У результаті зміщення фокусу з короткострокової на довгострокову оцінку ефектів, первинні цілі змінилися в ході дослідження. Ці зміни підсумовані в Таблиці 2. Версія протоколу від 19 жовтня 2010 року була дійсною на момент підготовки цього звіту про клінічне дослідження.

Таблиця 2 Зміни до первинних цілей

Версія протоколу (дата подання)	Первинні цілі	Причина зміни/Коментар
8 серпня 2003 року	Оцінити різницю у співвідношенні частоти загострень у групі плацебо та групі продовження прийому препарату через 3 місяці відкритого лікування препаратом Кінерет. Оцінити безпеку застосування препарату Кінерет у пацієнтів з NOMID.	н/з
23 грудня 2003 року	Оцінити зміну показника щоденника захворювання після 3–4 місяців відкритого лікування препаратом Кінерет.	Плацебо не вдалося отримати, тому фазу тимчасового припинення застосування препарату було

		Оцінити зміну рівнів SAA до і після 3–4 місяців медикаментозного лікування. Оцінити зміну рівнів SAA після 7-денного тимчасового припинення застосування препарату. Оцінити безпеку застосування препарату Кінерет у пацієнтів з NOMID.	змінено на відкрите тимчасове припинення застосування досліджуваного лікарського засобу у всіх пацієнтів. У версії протоколу від 30 січня 2004 року максимальна тривалість періоду тимчасового припинення застосування препарату була скорочена з 3 місяців до 7 днів, щоб обмежити несприятливі наслідки для пацієнтів до мінімального періоду часу.
	15 червня 2004 року	Вивчення зміни рівнів SAA після тимчасового припинення застосування препарату було обмежене лише першими 11 пацієнтами.	Через значущість ефектів лікування досліджуваним препаратом у перших 11 пацієнтів і тяжкість їхніх загострень після відміни, фазу тимчасового припинення застосування препарату було вилучено.
	10 вересня 2010 року	Оцінка захворювання у щоденнику була змінена на оцінку через 3–6 місяців. Первинна мета оцінки безпеки була змінена на вторинну мету.	Скориговано з метою включення пацієнтів, у яких не було візиту в Місяць 3. Безпека була змінена на вторинну мету, щоб обмежити кількість первинних цілей. Протокол було оновлено, щоб відобразити зміни в процедурах, пов'язані

		зі зміною фокусу з короткострокових на довгострокові ефекти в проявах захворювань органів.
--	--	--

Таблиця 3 Вторинні клінічні цілі та кінцеві точки

Вторинні клінічні цілі ¹⁾	Кінцеві точки, що відповідають цілям ²⁾
Оцінити зміну зваженої глобальної клінічної оцінки запалення. (Показники тяжкості захворювання для ураження запаленням різних органів були розроблені у співпраці з кожною відповідною вузькою спеціальністю).	Відсутня. Ця оцінка не проводилася.
Усунення або зменшення активності захворювання ЦНС: внутрішньочерепний тиск, плеоцитоз, кількість та інтенсивність епізодів рецидивуючого головного болю, блювання, судоми	Зміна від вихідного рівня до Місяця 60 внутрішньочерепного тиску при введенні голки під час пункції; плеоцитоз виміряний як зміна від вихідного рівня до Місяця 60 лейкоцитарної формули з поправкою на клітинні елементи спинномозкової рідини. Дані, пов'язані з головним болем, блюванням і судомами, включені в кінцеві точки для даних щоденника.
Усунення або зменшення очних захворювань: увеїт, набряк диска зорового нерва	Наявність увеїту до Місяця 60, зміна від вихідного рівня до Місяця 60 в оцінці папілярного набряку в кращому та гіршому оці.
Усунення, зменшення або стабілізація	Зміна від початкового рівня до Місяця 60 в оцінці за показником ePTA у кращому та

	порушень слуху: оцінка аудіограми	гіршому вусі на основі повітряної та кісткової провідності.
	Усунення або зменшення захворювання шкіри: ступінь та інтенсивність висипу	Зміна від початкового рівня до Місяця 60 у площі висипань на поверхні тіла та інтенсивності висипань за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).
	Усунення або зменшення захворювання суглобів: підрахунок суглобів (кількість суглобів з болем та синовітом)	Зміна від початкового рівня до Місяця 60 у загальній кількості набряклих суглобів, суглобів з втратою рухливості, суглобів з болем при русі, болючих суглобів та суглобів, у яких відчувається тепло.
	Зменшення та/або усунення лихоманки	Дані, пов'язані з лихоманкою, включені до кінцевих точок для даних щоденника (див. вище).
	Зміна мінеральної щільності кісткової тканини	Зміна мінеральної щільності кісткової тканини в ділянках L1-L4, L2-L4, шийки стегнової кістки, трикутника Уорда, загальної площі стегнової та променевої кістки від вихідного рівня до Місяця 60.
	Зміни на МРТ (розмір шлуночків на МРТ голови, ступінь збільшення кісткового мозку на МРТ суглобів)	Інтерпретація (нормальна/ненормальна) МРТ головного мозку до Місяця 60: вентрикуломегалія. Дані МРТ суглобів не були проаналізовані, оскільки дані були наявні лише у 8 пацієнтів.
	Різниця у загальній кількості застосованих стероїдів, НПЗП та/або протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання (взято з щоденника)	Використання стероїдів та протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання, під час кожного візиту до Місяця 60 та доза стероїдів, еквівалентна преднізону, на основі даних щоденника. Дози протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання та НПЗП на основі даних щоденника не

		аналізувалися через неповну реєстрацію даних.
	Зміна аеробної витривалості за результатами 9-хвилинного тесту ходьби	Зміна від початкового рівня до Місяця 60 у загальній дистанції 9-хвилинного тесту з ходьбою.
	Зміна балів за опитувальниками (оцінка якості життя пацієнта (ЯЖ), оцінка функціональних можливостей у дітей з артритом та запальними захворюваннями (CHAQ), психосоціальна оцінка)	Зміна від вихідного рівня до Місяця 60 в опитувальнику CHAQ (загальна оцінка, загальна оцінка болю, загальна глобальна оцінка, підкатегорії для одягання та догляду за собою, підйом, прийом їжі, ходьба, гігієна, дотягування, захоплення та активність), звіті PedQL для дітей (окремі питання та сумарні бали), проксі-звіті PedQL для батьків (окремі питання та сумарні бали) та оцінці коефіцієнта інтелекту.
	Фармакокінетичне профілювання	Концентрації препарату Кінерет і показники ФК (після першої дози, Місяць 3, Місяць 36–42) та експозиція у СМР і сироватці крові (перед дозою, Місяць 3).
	¹⁾ Вторинні клінічні цілі відповідно до версії протоколу від 30 січня 2004 р. ²⁾ Кінцеві точки в інтерпретації, пов'язані з цілями та представленою в цьому звіті.	
	Таблиця 4 Вторинні лабораторні цілі та кінцеві точки	

	Вторинні лабораторні цілі¹⁾	Кінцеві точки, що відповідають меті
	Наявність мутацій CIAS1 у всіх включених в дослідження пацієнтів.	Наявність мутації CIAS1 та категорія мутації на вихідному рівні.
	Зміна рівня С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до та після лікування	Зміна рівнів С-реактивного білка та ШОЕ від вихідного рівня до Місяця 60.
	Ступінь зміни реагентів гострої фази, зокрема СРБ та ШОЕ, після тимчасового припинення застосування препарату	Зміна рівнів високочутливого СРБ та ШОЕ від 3-го місяця (перед тимчасовим припиненням застосування препарату) до закінчення перерви у застосуванні препарату.
	Зміна концентрації ІЛ-1 α , β та антагоністів рецепторів ІЛ-1 у сироватці/плазмі крові та концентрації ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-18, ІЛ-12, ІЛ-10, ІЛ-4 та ІЛ-5 до та після лікування; зміна рівня зрілої каспази-1, ІЛ-1, ASC та NF κ B за допомогою вестерн-аналізу лейкоцитарних лізатів до та після лікування; Оцінка тканинної експресії CIAS1, пірину, ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α в ПБМК за допомогою РТ-ПЛР і вестерн-блоту та в шкірі за допомогою РТ-ПЛР й імуногістохімії до та після лікування (за наявності); Оцінка профілю експресії генів за допомогою мікрочипів до та після лікування.	Відсутні. Це дослідницькі змінні та методи, які зазвичай не використовуються в клінічній практиці, пов'язані з характеристикою захворювання, а не лікарського засобу, його безпекою та ефективністю.
¹⁾ Вторинні лабораторні цілі відповідно до версії протоколу від 30 січня 2004 року.		

	Вторинні цілі змінювалися в ході дослідження. В узагальненому вигляді ці зміни полягали в наступному: • Протокол клінічного дослідження від 8 серпня 2003 р. включав оцінку за щоденником та рівень СРБ як вторинні, а не первинні цілі. • У версії від 10 вересня 2010 р. завдання «Оцінити зміну зваженого глобального показника запалення» було вилучено, оскільки вважалося, що воно не точно відображає прогресування запалення в органах. Також було додано «Довготривале покращення за оцінкою щоденника» Для більш детальної інформації щодо первинних та вторинних цілей див. Додаток 16.1.1, який включає оригінальний протокол клінічного дослідження, а також поточну версію протоколу.
11. Дизайн клінічного дослідження	Це було проспективне, довготривале, відкрите дослідження з метою вивчення клінічної відповіді на препарат Кінерет у пацієнтів з NOMID/CINCA, порівнюючи зміну оцінки захворювання у щоденнику від початкового рівня до 3–6 місяця та кожні 6 місяців після цього на фоні лікування. Оцінювали зміну рівнів SAA до та після лікування. Вивчали довгостроковий вплив на неврологічні параметри, слух, зір, стан суглобів та якість життя. Загальний дизайн дослідження та послідовність періодів лікування представлені на рисунку 1. Рисунок 1 Дизайн дослідження 03-AR-0298 <pre> graph LR subgraph "Дизайн дослідження до 28 червня 2004 року" direction LR A[Період набору] --> B[Період лікування Візити на Місяць 0, 1 і 3] B --> C[Період тимчасового припинення застосування препарату Тимчасове припинення лікування на 7 днів після Місяця 3] C --> D[Період лікування Візити на Місяць 6 і 12] end subgraph "Дизайн дослідження після 28 червня 2004 року" direction LR E[Період набору] --> F[Період лікування Візити на Місяць 0, 1, 3, 6 та кожні 6 місяців після цього (Місяць 12, 18 та 24; пізніше продовжено до Місяця 60)] end </pre>

12. Основні критерії включення в дослідження	1. Відсутність вікових обмежень (діє з липня 2007 р.) 2. Пацієнти відповідали принаймні 2 з таких 3 клінічних проявів: • Типовий висип NOMID • Ураження ЦНС (папілярний набряк, плеоцитоз спинномозкової рідини (СМР), сенсоневральна туговухість) • Типові артропатичні зміни на рентгенограмах (розростання епіфіза та/або надколінника) 3. Початок проявів NOMID/CINCA у віці ≤ 6 місяців 4. Стабільна доза стероїдів, НПЗП, протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання протягом 4 тижнів перед візитом для реєстрації 5. Період виведення біологічних препаратів: 6 періодів напіввиведення перед введенням препарату Кінерет для всіх препаратів з анти-ФНП властивостями. Для етанерцепту (6 періодів напіввиведення = 24 дні) цей період розраховувався до відміни препарату за 3 дні до включення в період спостереження, інфліксимаб та адаліумаб (6 періодів напіввиведення = 48 днів) мали бути відмінені за 27 днів до періоду спостереження, а талідомід (6 періодів напіввиведення = 3 дні) мав бути відмінений за 3 дні до початку застосування препарату Кінерет 6. Здатність і готовність пацієнта або законного представника надати інформовану згоду 7. Жінки репродуктивного віку (молоді жінки, які мали принаймні одну менструацію, незалежно від віку) повинні були мати негативний результат тесту на вагітність у сечі на вихідному рівні перед виконанням будь-якої радіологічної процедури або введенням досліджуваних препаратів. Жінкам репродуктивного віку та чоловікам, здатним мати дитину, які жили статевим життям, було запропоновано використовувати одну з форм ефективного контролю за народжуваністю, включаючи утримання від статевих контактів.
---	--

	8. Негативний результат тесту на очищений білковий дериват (PPD) з використанням 5 ТО для внутрішньошкірного введення відповідно до рекомендацій Центрів контролю та профілактики захворювань США, за винятком критерію включення № 9 нижче. 9. Пацієнти з латентним туберкульозом (ТБ) (позитивний тест PPD) повинні були отримати адекватну терапію ТБ, розпочату до введення першої дози досліджуваного препарату, як рекомендовано в опублікованих настановах.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та сила дії	~~7.4.2 Ідентифікація досліджуваних препаратів~~ Діюча речовина анакінра є рекомбінантною формою антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 людини (IL-1Ra), що виробляється в E.coli за допомогою методів рекомбінантної ДНК. Готовий лікарський засіб випускається у вигляді стерильного розчину в одноразовому шприці об'ємом 1 мл, що містить 100 мг Кінерету в 0,67 мл. Він містить 10 мМ цитрату натрію, 140 мМ хлориду натрію, 0,5 мМ динатрію ЕДТА та 0,1% (мас./мас.) полісорбату 80 при pH 6,5. Шприци слід зберігати в холодильнику при температурі 2–8°C. 7.4.3 Підбір та час введення доз для кожного пацієнта Початкова доза препарату Кінерет становила 1–2 мг/кг маси тіла на добу. Першу оцінку клінічної відповіді проводили через 1–3 місяці після початку лікування. З інтервалами не менше 7 днів пацієнту, який не перебував у стані клінічної ремісії, можна було продовжувати прийом препарату Дозу Кінерету збільшували з кроком від 0,5 до 1 мг/кг до максимальної дози 10 мг/кг на добу для досягнення клінічної ремісії.
14. Референтний препарат, доза, спосіб застосування та сила дії	Не застосовується

15. Супутня терапія	Енбрел, Ремікейд, Хуміра та інші інгібітори ФНП, такі як талідомід, повинні бути відмінені до початку терапії препаратом Кінерет через підвищений ризик інфекції при комбінованому лікуванні. Супутній прийом протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання, окрім Енбрелу, Ремікейду та інших інгібіторів ФНП, таких як Хуміра або талідомід, можна було продовжувати протягом усього дослідження. Застосування протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання, повинно було залишатися стабільним протягом перших 3-6 місяців, але згодом дозволялося зменшувати дозу. Прийом стероїдів можна було зменшити відповідно до рекомендацій, наведених у Додатку F до протоколу клінічного дослідження (див. Додаток 16.1.1.). Усім пацієнтам репродуктивного віку, які брали участь у дослідженні, було запропоновано застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження. Утримання від статевих контактів вважалося ефективним засобом контрацепції.
16. Критерії оцінки ефективності	7.5.1 Оцінка ефективності Декілька обстежень у дослідженні вимагали співпраці з пацієнтами. Оскільки деякі діти були дуже маленькими та/або мали когнітивні порушення, було обрано низку тестів, які або не залежали від співпраці пацієнта, або які пацієнт міг переносити. 7.5.1.1 Первинна оцінка ефективності 7.5.1.1.1 Оцінка за допомогою щоденника Пацієнти використовували щоденник для щоденного оцінювання таких симптомів: лихоманка, висип, біль у суглобах, блювання, головний біль, втрата слуху, втрата зору, втома, проблеми зі сном, почервоніння очей, труднощі з пересуванням та судом. Якщо виникала лихоманка, потрібно було записати максимальну температуру. Щоденник також

	містив поля для відміток про прийом досліджуваного препарату, максимальну температуру у випадку лихоманки, прийом певних супутніх ліків, нові інфекції, незвичні симптоми та втрату функцій. Щоденник заповнювався пацієнтом або батьками пацієнта (див. Додаток А до протоколу клінічного дослідження в Додатку 16.1.1). Кінцеві точки, пов'язані з даними щоденника, не були детально визначені в протоколі клінічного дослідження. У протоколі зазначалося, що симптоми, записані на другій сторінці щоденника (втома, проблеми зі сном, почервоніння очей, труднощі з пересуванням, судом, нові інфекції, незвичні симптоми та втрата функцій), повинні були бути записані, але не додавалися до загальної оцінки щоденника. З решти 7 симптомів, записаних на першій сторінці щоденника (лихоманка, висип, біль у суглобах, блювання, головний біль, втрата слуху та зору), втрата слуху та зору не були включені до оцінки симптомів у щоденнику, виходячи з сучасних знань про належну оцінку захворювання (див. розділ 7.5.1.3). Однак було проведено аналіз чутливості шляхом включення всіх 7 симптомів, записаних на першій сторінці щоденника, до Шкали симптомів щоденника. Кінцеві точки, пов'язані з симптомами щоденника, були додатково визначені, як описано нижче: Оцінка симптомів за щоденником, основні симптоми. Це була оцінка від 0 до 4 (де 0 = відсутність симптомів, 1 = легкі, 2 = помірні, 3 = більш тяжкі і 4 = тяжкі [найгірший симптом]) для 5 окремих основних симптомів: лихоманка, висип, біль у суглобах, блювота і головний біль. Сума балів за щоденником симптомів (DSSS). Це сума 5 основних симптомів за шкалою від 0 до 20 балів (максимальний бал: 5x4). Кожна зі змінних щоденника оцінювалася як середнє значення за період, що передував візитам. Вихідним значенням було середнє значення за 5–30 останніх днів перед прийомом першої дози препарату Кінерет, коли змінна, про яку йде мова, була доступна. Якщо пацієнт надав дані
--	---

	менш ніж за 5 днів до базового візиту, вихідне значення було визначено як відсутнє. Якщо пацієнт надав дані за більш ніж 30 днів до базового візиту, використовувалися лише дані за 30 останніх днів. Для наступних візитів в якості змінної відповіді використовувалося середнє значення останніх 30 днів з даними перед кожним візитом. Потім середнє значення розраховувалося як середнє значення днів з наявними даними (у випадку днів з відсутніми даними, період міг охоплювати більше ніж 30 днів до візиту). Первинною змінною ефективності була різниця від вихідного рівня до візиту на 3–6 місяці за DSSS, тобто сумарний бал за проявами лихоманки, висипу, болю в суглобах, блювання та головного болю, оцінений пацієнтом і зафіксований у щоденнику самим пацієнтом або його батьками. 7.5.1.1.2 Маркери запалення: сироватковий амілоїд А (SAA) SAA вимірювали перед лікуванням, через 3–6 місяців лікування, наприкінці періоду тимчасового припинення лікування, а також кожні шість місяців після візиту на Місяць 6 за допомогою високочутливої латексної нефелометрії (аналізатор марки N Latex SAA®) на аналізаторі Behring Nephelometer II (Dade-Behring Diagnostics, Дірфілд, Іллінойс). Аналіз проводився в Національному центрі амілоїдозу, Медична школа UCL, Королівська безкоштовна лікарня, Лондон, Англія. Аналітична чутливість становила 0,75 мг/л, міжаналітичний коефіцієнт дисперсії (CV) - від 4,3 до 6,2%, а міжаналітичний CV - від 2,8 до 4,7%. Загальний CV становив від 5,4 до 6,4% (Додаток 16.1.10.1). 7.5.1.2 Вторинні оцінки ефективності 7.5.1.2.1 Оцінка в щоденнику Наступні симптоми також оцінювалися в балах у щоденнику:
--	---

	Оцінка симптомів у щоденнику, вторинні симптоми. Це була оцінка від 0 до 4 (де 0 = відсутність симптомів, а 4 = найгірші симптоми) вторинних симптомів: втома, почервоніння очей (кон'юнктивіт), проблеми зі сном, труднощі з пересуванням, судом, втрата слуху та зору. Ці симптоми не об'єднувалися в загальний бал, а оцінювалися окремо. 7.5.1.2.2 Оцінка ЦНС Активність захворювання ЦНС оцінювали, звертаючи увагу на ознаки хронічного менінгіту, періодичні головні болі, лихоманку та блювання. Дослідження СМР Люмбальна пункція (ЛП) проводилася на вихідному рівні, якщо тільки пацієнт не мав нормальної ЛП протягом 3 місяців після включення в дослідження. Пацієнтам, які мали нормальну люмбальну пункцію протягом 3 місяців після включення в дослідження, але мали симптоми, що відповідають підвищеному внутрішньочерепному тиску, виміряному як тиск відкриття СМР при люмбальній пункції, на момент включення в дослідження, також необхідно було виконати люмбальну пункцію під час візиту вихідного рівня. Після візиту вихідного рівня люмбальна пункція проводилася на 3-му або 6-му місяці, на 12-му місяці і надалі щорічно, якщо були клінічні показання. Перед базовою пункцією та, за наявності клінічних показань, перед наступними пункціями проводили МРТ, щоб переконатися у відсутності результатів, які могли б перешкодити безпечному виконанню пункції. Дослідження СМР включали визначення тиску відкриття, скоригованої клітинності, вмісту глюкози, білка та альбуміну (СМР та сироватка). Психіатричне обстеження Психіатр або психолог проводив комплексне нейрокогнітивне обстеження з використанням вікової модифікації тесту Векслера (IQ-тестування). Пацієнтам, які пройшли нейропсихіатричне тестування протягом 6 місяців до обстеження на вихідному рівні, не
--	--

	потрібно було проходити повторне обстеження під час візиту вихідного рівня, якщо тільки не було занепокоєння щодо змін, які відбулися з моменту останнього обстеження. МРТ головного мозку МРТ головного мозку з підсиленою гадолінієм послідовністю інверсійного відновлення з ослабленням в рідині (FLAIR) головного мозку та внутрішнього вуха і швидкою візуалізацією з використанням стаціонарної зйомки (FIESTA) проводили на вихідному рівні (якщо пацієнт не мав адекватного зображення з використанням методики FLAIR протягом 3 місяців до включення в дослідження), на 12-му місяці та щорічно тим пацієнтам, у яких відхилення від норми на вихідному рівні збереглися на 12-му місяці дослідження. МРТ можна було проводити частіше, якщо були клінічні показання; такі показання включали оборотні зміни, які можуть реагувати на терапію, такі як посилення менінгеальних утворень, присутніх на МРТ на вихідному рівні. Час сканування становив приблизно 45 хвилин і не супроводжувався опроміненням. Дітям, які не могли співпрацювати під час сканування, для виконання цієї процедури було необхідно застосувати седацію у стані свідомості. Пацієнтам, яким була необхідна седація, оцінку спинномозкової рідини проводили безпосередньо після процедури МРТ. Оцінку проводили за такою шкалою: вентрикуломегалія (так/ні), лептоменінгеальне підсилення (так/ні), дуральне підсилення (так/ні), арахноїдальна адгезія (так/ні) та ураження білої речовини (так/ні). 7.5.1.2.3 Аудіологія Пацієнти проходили аудіологічне обстеження відповідно до віку для оцінки стану слуху. Аудіологічне обстеження включало тестування чистого тону на частотах 0,25, 0,5, 1, 2, 3 і 4 кГц для повітряної та кісткової провідності (для повітряної провідності також 6 і 8 кГц),
--	--

	тимпанометрію та отоакустичну емісію продуктів спотворення (DPOAE). Залежно від співпраці дитини, для визначення порогів слуху можна використовувати слухову реакцію стовбура мозку (SSMP) або слухову стаціонарну реакцію (SSP). MPT внутрішнього слухового проходу, включаючи послідовності FLAIR, використовували для оцінки запалення внутрішнього вуха. Цю послідовність додавали до MPT головного мозку, яку виконували за наявності клінічних показань і з санацією у всіх дітей, у яких процедуру не можна було безпечно виконати іншим способом. Кохлеарне підсилення оцінювалося за шкалою від 0 до 3 балів одним дослідником, який не бачив послідовності рентгенограм. Оцінка 0 = відсутність сигналу, 1 = ледь помітний над шумом, 2 = порівнянний з паренхіматозним сигналом мозку і 3 = порівнянний з T2-сигналом або рідиною. Для представлення слуху в обох вухах використовували чотири частотні (0,5/1/2/4 кГц) середні значення чистого тону для повітряної та кісткової провідності (ePTA). Поздовжні зміни слуху оцінювали, порівнюючи вихідні показники ePTA з результатами, отриманими в більш пізні періоди часу. Слух на вихідному рівні класифікувався відповідно до (Mazzoli et al. 2003) і вважався нормальним, якщо знаходився в межах від 10 до 20 дБ, визначався як легка втрата слуху >20–40 дБ, помірна >40–70 дБ, тяжка >70<95 дБ і глибока ≥95 дБ. 7.5.1.2.4 Офтальмологія Пацієнти проходили офтальмологічні обстеження, включаючи визначення гостроти зору, поля зору та дослідження розширеного ока. Гострота зору визначалася за допомогою відповідних вікових оцінок. Для пацієнтів, які могли читати літери, використовували дошку Снеллена, а для маленьких дітей оцінювали зор за пінджолем, щоб скоригувати рефракційні
--	---

	зміни зору. Втрата зору для ока визначалася як гострота зору менше 20/40 (logMAR 0,3) і повна сліпота менше 20/200 (logMAR 1,0). Папілярний набряк оцінювався за шкалою 0-4, де 0 = нормальний диск зорового нерва, 0,5 = дуже ранній, 1 = ранній, 2 = помірний, 3 = виражений і 4 = важкий, шляхом оцінки фотографій нерва одним рецензентом, сліпим до послідовності. Ознаки випинання диска, визначені як сліди набряку, оцінювалися в 0,5 бала. Увеїт оцінювався за категоріями: норма / слід / 1 / 2 / 3. Оцінка периферичного зору за допомогою автоматизованої периметрії Хамфрі проводилася, якщо це було можливо, залежно від співпраці дитини, і середнє відхилення в кожному оці відстежувалося в часі. Обмеження поля зору вважалося вираженим, якщо середнє відхилення становило >5 хоча б на одному оці і тяжким, якщо >20. Розширення зіниць було необхідним для проведення обстеження. Для вимірювання товщини зорового нерва проводився аналіз нервів за допомогою очної когерентної томографії (ОКТ). Межі гостроти зору: <0 - краще за норму, 0-0,49 - близько до норми, 0,5-0,99 - помірно низька, і >1 - повна сліпота. 7.5.1.2.5 Дерматологія Дерматолог оцінював колір шкіри та ступінь ураження шкіри. Для оцінки інтенсивності почервоніння шкіри використовувалася візуальна аналогова шкала (ВАШ). Нуль означав нормальну шкіру, а 100 — максимально червону шкіру. Оцінка відсотка площі поверхні тіла, ураженої висипом, та інтенсивності висипань проводилася шляхом візуального огляду. Оглядалися такі ділянки тіла: голова, шия, передня та задня частини тулуба, сідниці, геніталії, верхні та нижні частини рук, кисті, стегна, гомілки та стопи. 7.5.1.2.6 Захворювання суглобів Загальне обстеження суглобів
--	---

	Загальна оцінка стану суглобів з підрахунком набряклих суглобів, суглобів з втратою рухомості, з болем при русі, з болючістю і відчуттям тепла проводилася під час усіх візитів. Також оцінювався ступінь обмеження рухів від 0= (повний діапазон) до 4 (76–100% обмеження). Набряк, біль, болючість і тепло оцінювалися від 0 (відсутність) до 3 (тяжкі). МРТ суглобів МРТ колінного суглоба з гадолінієвим підсиленням виконували лише з дослідницькою метою і лише пацієнтам, які могли лежати в сканері без седації. Вихідна МРТ колінного суглоба виконувалася лише у тому випадку, якщо адекватне зображення з гадолінієм не було отримано протягом 3 місяців до включення в дослідження. 7.5.1.2.7 Мінеральна щільність кісткової тканини За допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) (г/см²) на голографічному денситометрі (Hologic Inc.) проводили сканування загальної площі стегна, трикутника Уордса, міжвертлюгової ділянки, вертлюгової ділянки, шийки стегнової кістки, правої променевої кістки, L1–L4 (передньо-задній відділ) та L2–L4 (латеральний відділ). Дослідження повторювали щороку. 7.5.1.2.8 Супутня терапія Загальна кількість застосованих стероїдів, НПЗП та/або протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання, повинна бути записана в щоденнику пацієнта. Див. розділ 7.4.4. 7.5.1.2.9 Реабілітація Було проведено низку тестів для оцінки працездатності, розвитку та інвалідності. Ці тести включали 9-12-хвилинну ходьбу/біг у пацієнтів, здатних співпрацювати. Тестування проводили на вихідному рівні, на 6, 12-му та
--	--

	наступних місяцях, а також щорічно. Пацієнтів проінструктували спробувати пробігти/пройти якомога більшу відстань за 9 хвилин. Перед початком, по завершенні та після 5-хвилинного відпочинку також вимірювали частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск. Нормальні значення для кожного віку від 5 до >17 років для кожної статі були взяті з даних Американського альянсу здоров'я, фізичного виховання, рекреації та танців (коефіцієнт перерахунку ярдів у метри 0,9144). Інші стандартні тести включали Педіатричну оцінку та інвентаризацію інвалідності (PEDI) — валідовану анкету для оцінки функціональних можливостей дитини, Оцінку моторних та процесуальних навичок (AMPS), Коротку оцінку моторної функції (BAMF) та Діапазон рухів (ROM) колін, ліктів, щиколоток, зап'ясть і плечей. Також оцінювали силу захоплення та щипка. Стандартизована оцінка мовлення використовувалася для оцінки голосоутворення та артикуляції, фізіології, а також експресивних та рецептивних мовних навичок. 7.5.1.2.10 Результати анкетування На запитання Опитувальника оцінки стану здоров'я дітей (СНАQ), стандартизованого тесту для оцінки інвалідності у дітей з ЮРА, під час усіх візитів відповідали батьки або сам пацієнт, якщо йому виповнилося 18 років і він був розумово повноцінним. Оцінка варіювалася від 0 до 3 балів, де 0 = без труднощів або не стосується, а 3 = не в змозі виконати, тобто вищі бали вказували на більш серйозні порушення. Варіант «не стосується» використовувався, коли завдання зазвичай не очікувалося від дитини цього віку. Клінічно значуща зміна визначалася як оцінка 0,125 бала (Brunner et al. 2005). Щоб усунути розбіжності, пов'язані з ростом і розвитком, батькам/пацієнтам було запропоновано відмічати лише ті труднощі, які були спричинені захворюванням. Категорії тесту включали: одягання та догляд за собою, підйом, прийом їжі, ходьбу, гігієну,
--	--

	дотягування, захоплення та діяльність, а бали усереднювалися для обчислення індексу інвалідності. Оцінка за шкалою СНАQ розраховувалася як середнє значення за 8 категоріями. На тій самій формі, що й СНАQ, були включені 2 ВАШ для оцінки загального самопочуття пацієнта та оцінки інтенсивності болю пацієнта; 100 мм вказувало на найгірший можливий показник за обома шкалами. Оцінку проводив сам пацієнт, коли це було можливо, або батьки. Анкети Педіатричного опитувальника якості життя (PedsQL) були доступні для вікових категорій 2-4, 5-7, 8-12 та 13-18 років у версіях для самостійного заповнення та для заповнення через посередника. Форми для дітей віком 2-4 роки використовувалися для дітей віком <2 років, а форми для дітей віком 13-18 років - для пацієнтів ≥ 18 років. Починаючи з 5-річного віку, на запитання анкети відповідали як дитина, так і батьки/опікуни. Питання були згруповані в наступні категорії: Біль та ушкодження, Повсякденна діяльність, Лікування, Занепокоєння та Спілкування. На запитання «Наскільки у вас виникали проблеми з...» можна було відповісти: ніколи = 100, майже ніколи = 75, іноді = 50, часто = 25 і майже завжди = 0. 7.5.1.2.11 Загострення хвороби Випадки загострення (див. визначення в розділі 7.4.3.1) та час до загострення вимірювалися протягом періоду тимчасового припинення застосування препарату. 7.5.1.2.12 Лабораторна оцінка Лабораторна оцінка включає: • Панель реагентів гострої фази з маркерами запалення SAA (первинна кінцева точка [Розділ 7.5.1.1.2]), високочутливим С-реактивним
--	---

	білком (вчСРБ) та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ). • Панель з про- та протизапальними цитокінами. • Дослідження зразків крові, включаючи РНК для RT-PCR, аналіз мутацій CIAS-1 та РНК для мікрочипового аналізу. 7.5.1.3 Відповідність вимірювань Первинна ефективність у дослідженні оцінюється за допомогою щоденника, в якому основна увага приділяється характерним ознакам захворювання, тобто висипу, лихоманці, болю в суглобах, головному болю та блювоті. Ця щоденна оцінка симптомів добре узгоджується з сучасними стандартами, як описано в нещодавно опублікованій консенсусній роботі з оцінки активності захворювання при CAPS та інших аутозапальних станах (Piram et al. 2010). Автори дійшли висновку, що щоденна оцінка симптомів, яка включає висип, лихоманку, головний біль, біль, а також очні прояви, може адекватно оцінити клінічну активність захворювання, а вимірювання SAA і СРБ є цінними кінцевими точками. Вони підкреслюють важливість оцінки довгострокового впливу захворювання і відповідної терапевтичної ефективності, а також пропонують включити в оцінку Якість життя (QoL) і запалення органів, специфічне для захворювання (наприклад, втрату слуху і зору за допомогою об'єктивних вимірювань). На додаток до симптомів, описаних пацієнтом/батьками в щоденнику, оцінка маркерів запалення SAA, С-реактивного білка та ШОЕ для кількісного визначення ступеня системного запалення є об'єктивним внеском в оцінку ефективності. Прояви NOMID/CINCA з боку ЦНС є поширеними та руйнівними при цьому захворюванні. У пацієнтів спостерігається папілярний набряк внаслідок внутрішньочерепної гіпертензії та плеоцитозу СМР. Люмбальна пункція клінічно показана для
--	---

	того, щоб оцінити, чи зберігається плеоцитоз або підвищений внутрішньочерепний тиск на вихідному рівні, і допомогти в розробці рекомендацій щодо лікування. МРТ головного мозку на вихідному рівні клінічно показана всім пацієнтам для оцінки структурних порушень у ЦНС, таких як макроцефалія, а також для оцінки причин і наслідків підвищеного внутрішньочерепного тиску, що вимірюється як тиск відкриття СМР при люмбальній пункції. Також через хронічний менінгіт при NOMID/CINCA та подальше порушення гематоенцефалічного бар'єра часто спостерігається запальне посилення (контрастування) лептоменінгів і равлика внутрішнього вуха.
17. Критерії оцінки безпеки	7.5.2 Оцінка безпеки 7.5.2.1 Побічні реакції Про всі серйозні та несерйозні побічні реакції (ПР) повідомлялося відповідно до рекомендацій Національного інституту здоров'я, США. Усі спостережувані або добровільно зареєстровані ПР, незалежно від підозри на причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, реєструвалися на сторінці ПР у CRF-формі. Побічні реакції кодувалися компанією Sobi за допомогою програми MedDRA версії 12.1. Інформація була отримана з різних джерел: від місцевого медичного працівника, через записи пацієнта в щоденнику або з інформації, отриманої співробітниками Національного інституту здоров'я, США, коли пацієнт приходив на запланований візит. Для всіх ПР, серйозних і несерйозних, у формі ПР, яка потім підписувалася клінічним дослідником, збиралася наступна інформація: • Дати початку та закінчення • Тяжкість • Зв'язок з досліджуваним препаратом • Дії, вжиті з досліджуваним препаратом • Інші вжиті дії

	• Результат • Серйозність • Очікуваність Про всі ПР необхідно було звітувати спеціалісту з безпеки Національного інституту здоров'я, США, кожні 6 місяців. Спостереження за ПР після припинення терапії було необхідним, якщо ПР або його наслідки не зникали, доки вони не зникли або не стабілізувалися на прийнятному рівні Серйозною побічною реакцією (СПР) вважалася будь-яка побічна реакція на препарат при застосуванні будь-якої дози, що: 1. призвело до смерті; 2. становило загрозу для життя; 3. призвело до стаціонарної госпіталізації або продовження поточної госпіталізації; 4. призвело до стійкої або значної інвалідності/недієздатності; 5. призвело до вродженої аномалії/вродженої вади розвитку; 6. на думку дослідника, становило іншу значну небезпеку або потенційно серйозну шкоду для досліджуваних пацієнтів або інших осіб. Про всі СПР, незалежно від підозри на зв'язок з досліджуваним препаратом, необхідно було негайно, протягом 24 годин, повідомляти по телефону клінічному досліднику з Національного інституту здоров'я, США. Якщо місцевий медичний працівник дізнавався про ПР, він/вона були зобов'язані дотримуватися місцевих інструкцій з інформування Експертної ради організації, а також отримати та надати інформацію на запит клінічного дослідника з Національного інституту здоров'я, США. Він/вона також повинен був оцінити причинний зв'язок побічної реакції (з досліджуваним препаратом або іншим захворюванням). Якщо причинний зв'язок був невідомий і місцевий лікар не знав, чи спричинив досліджуваний лікарський засіб подію, то її слід було пов'язувати з досліджуваним лікарським засобом. Однак остаточну оцінку причинно-наслідкового зв'язку проводив і підписував клінічний дослідник. У разі смерті пацієнта
--	--

	резюме наявних результатів розтину слід якомога швидше надати клінічному досліднику. Місцевий заклад охорони здоров'я повинен забезпечити, щоб інформація, повідомлена негайно телефоном або іншим способом, та інформація, внесена до CRF-форми повідомлення, були точними та узгодженими. Клінічний дослідник повинен був повідомляти про всі ПР у письмовій формі протягом 7 календарних днів у разі смерті та загрози життю, а також протягом 15 днів у разі всіх інших ПР до: Експертної ради організації, відповідального за безпеку, спонсора досліджуваного лікарського засобу в Національний інститут артрити та захворювань опорно-рухового апарату та шкіри, США, FDA. Зведені дані про всі серйозні та несерйозні ПР повинні були надсилатися до Експертної ради організації під час щорічного перегляду. FDA отримувало зведені таблиці несерйозних ПР у звітах спонсора досліджуваного лікарського засобу. Для забезпечення безпеки пацієнтів було розроблено план моніторингу безпеки. У Національному інституті здоров'я, США, були призначені відповідальні за безпеку, які отримували повідомлення про всі серйозні ПР у ті ж терміни, що й Експертна рада організації, а повідомлення про всі несерйозні ПР — кожні 6 місяців. Після отримання повідомлення повинна була відбутися зустріч з клінічним дослідником. Якщо виникали будь-які занепокоєння щодо безпеки та безперспективності дослідження, відповідальні за безпеку могли вимагати частіших зустрічей, якщо вважали це за необхідне. Щодо реєстрації та кодування ПР слід зазначити наступне: Протягом 2007 року всі симптоми, зафіксовані в щоденниках, реєструвалися як ПР. Симптоми, що тривали кілька місяців, реєструвалися один раз на місяць. Протягом цього періоду клінічний дослідник робив особливі відмітки про симптоми, які вважалися симптомами
--	---

	основного захворювання. Ніякої ретроспективної перекласифікації або видалення ПР, що представляють собою симптоми захворювання, не проводилося. Якщо повідомлена ПР включала більше однієї події, запис про ПР розбивався на 2 або більше ПР при кодуванні згідно з MedDRA компанією Sobi. Якщо звіт про ПР містив додаткову інформацію, до запису про ПР в базі даних дослідження додавалися додаткові коди без зміни терміну, про який повідомлялося. Кодування ПР також проводилося в Національному інституті здоров'я, США. Якщо кодування Національного інституту здоров'я, США, містило більш детальну інформацію, воно використовувалося як джерело для кодування компанією Sobi в базі даних дослідження. Градація ПР при тимчасовому припиненні прийому препарату (Розділ 7.4.3.2) використовувалася лише протягом перших 6 місяців дослідження, а потім була замінена стандартною оцінкою за ступенем тяжкості. Галочка для відмітки про очікувану реакцію була введена у форму ПР лише для цілей регуляторної звітності. Ця інформація не була передана до компанії Sobi. На оцінку причинно-наслідкового зв'язку могли вплинути розбіжності або відсутність інструкцій. Причинно-наслідковий зв'язок був визначений як причинно-наслідковий зв'язок з досліджуванним препаратом у формі ПР та причинно-наслідковий зв'язок з дослідженням у формі СПР. У протоколі зазначено, що невідомий причинний зв'язок слід відносити до досліджуваного препарату. У базі даних дослідження компанія Sobi кодувала СПР відповідно до причинно-наслідкового зв'язку з досліджуванним препаратом, і це кодування було підтверджено клінічним дослідником. Інструкцій щодо оцінки відсутності ефективності не було.
--	---

	7.5.2.2 Лабораторні оцінки безпеки Включено лабораторні дослідження з безпеки: Загальний аналіз крові: гемоглобін, загальний аналіз крові з диференціальним аналізом, кількість ретикулоцитів, гематокрит і тромбоцити. Біохімічний аналіз крові: АЛТ, АСТ, ЛФ (кісткова специфічна), загальна ЛФ, загальний і прямий (кон'югований) білірубін, білок, альбумін, креатинін, сечовина, глюкоза, натрій, калій, кальцій, фосфор, гаптоглобін і остеокальцин. Панель реактивів гострої фази: SAA, С-реактивний білок, ШОЕ, феритин, протромбіновий час (ПЧ), частковий тромбопластиновий час (ЧТЧ) і фібриноген. SAA, СРБ та ШОЕ також були включені до лабораторної оцінки ефективності (розділ 7.5.1.2.12). Аналіз сечі: глюкоза, кетони, білок, уробіліноген, нітрити, еритроцити та лейкоцити. В аналізах використовувалися референтні діапазони Національного інституту здоров'я, США, скориговані з урахуванням віку та статі. Для виявлення окремих клінічно значущих лабораторних відхилень компанія Sobi визначила розширені референтні діапазони для лабораторних тестів, що становлять особливий інтерес, на основі рекомендацій Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA, 2005). 7.5.2.3 Основні вітальні показники Основні вітальні показники (артеріальний тиск, пульс, частота дихання та температура тіла) визначалися під час кожного візиту. Основні вітальні показники аналізували та представляли аналогічно до лабораторних показників. 7.5.2.4 Фізичне обстеження
--	--

	Фізичне обстеження, включаючи вимірювання зросту і маси тіла, проводилося при госпіталізації, відповідно до віку пацієнта, щоб забезпечити рівномірний збір даних про кожного пацієнта. Зріст і масу тіла вимірювали під час усіх візитів. 7.5.2.5 Відповідність вимірювань Кожне з обраних вимірювань безпеки відповідає цьому дослідженню, а обрані лабораторні оцінки безпеки є релевантними для популяції пацієнтів з даним захворюванням.
18. Статистичні методи	Основні принципи Дані аналізуються до 60-го місяця. Для пацієнтів, які продовжили участь у дослідженні після 60 місяців, дата візиту на 60-му місяці використовується як дата припинення збору даних для даного аналізу. Якщо візит на 60-му місяці не відбувся, але пацієнт продовжив участь у дослідженні після 60 місяців, то за дату припинення збору даних приймається дата візиту, найближча до 60 місяців (або 54-й, або 66-й місяць). Якщо пацієнт передчасно припиняв досліджуване лікування, то за дату припинення збору даних приймалася дата останнього прийому дози. Загальною датою припинення збору даних цього аналізу є 16 серпня 2010 року, і дані після цієї дати не використовуються. База даних дослідження включає дані візитів, проведених як у Національному інституті здоров'я, США (місяці 0, 1, 3, 6, 12, 18 та кожні 6 місяців після цього), так і в місцевих лікарнях (інші часові точки). Візити, проведені в місцевих лікарнях, в основному включали лабораторні дослідження. Дані, отримані під час візитів до місцевих лікарень, не включені до цього аналізу. Усі дані представлені у вигляді описової статистики, включаючи середнє значення, медіану, стандартне відхилення, стандартну похибку середнього значення, мінімальне,

	максимальне значення та кількість спостережень для неперервних змінних, а також кількість та відсотки для категоріальних змінних. Загалом, інтерпретація неперервних змінних ґрунтується насамперед на значеннях середнього та стандартного відхилення. Однак, якщо розподіл значно асиметричний, інтерпретація зосереджується на медіані, мінімальному та максимальному значеннях. Наступні змінні ефективності мають значно викривлений розподіл: SAA, вчСРБ, ШОЕ та СНАQ. На додаток до описової статистики, для неперервних змінних розраховуються очікувані зміни від вихідного рівня разом із 95% довірчими інтервалами (ДІ) за допомогою моделі коваріаційного аналізу з повторними вимірами (RMANCOVA). Ця ж модель була використана для всіх безперервних змінних ефективності, хоча деякі з них мають асиметричний розподіл. Інтерпретація даних в основному ґрунтується на описовій статистиці та оцінках змін, і менша увага приділяється р-значенням через дизайн дослідження. Оцінки, розраховані за допомогою моделі RMANCOVA, представлені окремо для кожного візиту. Крім того, якщо це можливо, представлено оцінку за 3-6 місяці, що відображає часову точку оцінки, визначену в протоколі дослідження. Ця оцінка описує зміну від початкового рівня до середнього показника 3-6 місяців і була розрахована з використанням контрастів за допомогою моделі RMANCOVA.
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	З 43 пацієнтів, включених до популяції безпеки, 25 (58,1%) були жінками, а 36 (83,7%) - європеїдної раси. Вік пацієнтів на момент початку лікування становив від 0,7 до 46,3 року, із загальним середнім значенням (SD) 10,3 (10,4) року. Більшість пацієнтів були дітьми (36 пацієнтів): 13 віком до 2 років, 18 віком від 2 до 11 років та 5 віком від 12 до 17 років. Популяція, що підлягає лікуванню (ІТТ), ІТТ-популяція для оцінки даних щоденника та популяція для оцінки безпеки були загалом

	подібними до популяції для оцінки безпеки за демографічними характеристиками, за винятком того, що частка пацієнтів віком до 2 років була дещо нижчою в популяції, що підлягає лікуванню (ІТТ). У популяційних фармакокінетичних моделях (PopPK) не було пацієнтів віком молодше 4 років. У популяції тимчасового припинення лікування вік був дещо нижчим у групі лікування, ніж у групі тимчасового припинення лікування, оскільки пацієнти віком <2 років спочатку не допускалися до участі в дослідженні.
20. Результати ефективності	Результати ефективності наведені в розділі 9.1 для первинної змінної ефективності та в розділі 9.2 для вторинних змінних. Доза препарату, концентрація препарату та взаємозв'язок з відповіддю на лікування представлені в розділі 9.3. Висновки щодо ефективності наведені в розділі 9.4. Результати ефективності представлені для ІТТ-популяції пацієнтів; ІТТ-популяції пацієнтів, які ведуть щоденник; або популяції тимчасового припинення лікування.
21. Результати з безпеки	Дані з безпеки представлені таким чином: ступінь впливу — у розділі 10.1, ПР — у розділі 10.2, летальні випадки, СПР та інші значні ПР — у розділі 10.3, клініко-лабораторна оцінка — у розділі 10.4, основні вітальні показники — у розділі 10.5. Висновки з безпеки наведені в розділі 10.6.
22. Висновки (резюме)	• Кінерет, що вводився у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій, значно зменшував прояви NOMID/CINCA, включаючи зменшення симптомів лихоманки, висипу, болю в суглобах, блювання та головного болю, а також зниження рівнів біомаркерів запалення (SAA, С-реактивний білок та ШОЕ). • Початок відповіді на лікування препаратом Кінерет був швидким, з

	клінічно значущим ефектом протягом декількох днів у всіх пацієнтів. • Клінічна відповідь була однаковою в усіх підгрупах, незалежно від віку, статі, наявності мутації CIAS1 та фенотипу захворювання, і зберігалася до 5 років. • Кінерет також продемонстрував значний вплив на прояви органного запалення в ЦНС, очах, вухах, шкірі, суглобах і кістках, а також на показники ЯЖ. • Довгострокові результати до 60 місяців продемонстрували, що периферичні симптоми NOMID/CINCA, а також прогресування неврологічних ушкоджень можна стабільно контролювати з часом зі збереженням слуху та МРТ-відповідей. • Початкова доза Кінерету 1-2 мг/кг може бути застосована для всіх вікових груп. При NOMID/CINCA, незалежно від віку, адекватною є підтримувальна доза Кінерету 3-4 мг/кг, але для пацієнтів з тяжким перебігом захворювання може знадобитися вища доза. • Лікування препаратом Кінерет було добре переносимим і безпечним протягом 60-місячного періоду дослідження. У цьому дослідженні не було виявлено жодних нових або неочікуваних даних щодо безпеки в популяції NOMID/CINCA.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Ніна ДЕПУТАТ

(ПІБ)