

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 № 2

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	Багатоцентрове, сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження вивчення здатності IL-1ra (анакінри) уповільнювати руйнування суглобів та оцінки довгострокової безпеки IL-1ra у пацієнтів з ревматоїдним артритом 990145
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>29 вересня 1999 року</u> по <u>8 жовтня 2002 року</u>

8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Сполучені Штати Америки, Канада та Австралія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 990 фактично: 906
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою частини А цього дослідження було надати підтверджуючі докази того, що анакінра плюс метотрексат (далі — анакінра) перевершує плацебо плюс метотрексат (далі — плацебо) у зменшенні прогресування захворювання, що вимірювалося за допомогою модифікованої шкали Шарпа на рентгенограмах кистей, зап'ясть та стоп протягом 52 тижнів. Вторинною метою було оцінити ефективність анакінри порівняно з плацебо у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом щодо покращення ознак і симптомів, а також функціонального стану.
11. Дизайн клінічного дослідження	Це дослідження складається з 2 частин: частина А була 52-тижневим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, розробленим для вимірювання впливу анакінри на рентгенографічно спостережувані структурні пошкодження при РА, а частина В — це 2-річне відкрите розширене дослідження, щоб дозволити учасникам продовжувати отримувати досліджуваний препарат. Суб'єкти з активним РА, які одночасно отримували метотрексат від 10 до 25 мг щотижня, були рандомізовані (блоковані в межах центру) з використанням співвідношення розподілу 1:1 для отримання щоденних підшкірних ін'єкцій 100 мг анакінри або плацебо. Доза метотрексату мала залишатися стабільною протягом усього дослідження. Рентгенограми кистей і стоп були зібрані на початку дослідження, на 24-му та 52-му тижні або при достроковому завершенні (ЕТ) та оцінені в умовах сліпого методу двома консультуючими рентгенологами за модифікованою системою оцінювання Шарпа. 2 рентгенологи оцінювали рентгенограми незалежно, не знаючи порядку рентгенограм, призначення лікування учаснику чи клінічної відповіді. Для кожного набору рентгенограм для

	аналізу використовувався середній бал 2 рентгенологів. Зміну балу від початкового рівня розраховували на основі середнього балу. Показники ознак та симптомів ревматоїдного артрити (комбіновані бали Американського коледжу ревматології [ACR], коротка форма 36 [SF-36], тривалість ранкової скутості) збирали на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 та 52 тижні (або ET). Безпеку оцінювали під час усіх візитів дослідження.
12. Основні критерії включення в дослідження	Учасники віком ≥ 18 років; діагноз РА за критеріями ACR встановлено ≥ 24 тижні до рандомізації; рентгенологічні ознаки ≥ 1 ерозії кісток у кистях, зап'ястях або стопах; активний РА з мінімум ≥ 6 набряклими суглобами та 9 чутливими/болючими суглобами, а також з рівнем С-реактивного білка (СРБ) $\geq 1,5$ мг/дл або ШОЕ ≥ 28 мм/год; які отримують стабільну дозу метотрексату від 10 до 25 мг/тиждень протягом ≥ 24 тижнів, включаючи отримання дози, що використовується в дослідженні, протягом ≥ 8 тижнів поспіль до рандомізації (також прийнятний прийом 20-50 мг метотрексату раз на два тижні); дози супутніх НПЗП або пероральних кортикостероїдів (≤ 10 мг/день преднізолону або еквівалента) стабільні протягом 4 тижнів до рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та сила дії	Анакінра (номери партій: 25014M8, 25015G9, 25018K9, 25018L9, 25019M9, 25022B0, 25022B0B, 25023E0, 25023C0A, 25024D0, 25024E0B, 25025E0A, 25026H0, 25A007451, 25A007276 та 25027K0B) випускалася у вигляді прозорої рідини від безбарвного до білого кольору, що містила 100 мг/мл анакінри у флаконах одноразового використання. Препарат складався з 10 мМ цитрату натрію, 140 мМ хлориду натрію, 0,5 мМ ЕДТА та 0,1% (мас./мас.) полісорбату-80 (Tween 80), рН 6,5. Надану анакінру слід зберігати при температурі від 2° до 8°С та довести до кімнатної температури перед ін'єкцією. Анакінру в дозі 100 мг щодня вводив суб'єкт або навчений доглядач у вигляді підшкірної ін'єкції.

14. Референтний препарат, доза, спосіб застосування та сила дії	Плацебо (номери партій: 25-05C9, 25-06H9, 25-07J9, 25-08L9, 25-10D0, 25-11E0, 25-14J0 та 25-13H0) надавалося у вигляді прозорої безбарвної рідини у флаконах одноразового використання. Формула складалася з 10 мМ цитрату натрію, 140 мМ хлориду натрію, 0,5 мМ ЕДТА та 0,1% (W/W) полісорбату-80 (Tween 80), pH 6,5. Надане плацебо слід зберігати при температурі від 2° до 8°С та довести до кімнатної температури перед ін'єкцією. Плацебо вводилося щодня самим суб'єктом дослідження або навченим доглядачем у вигляді підшкірної ін'єкції.
15. Супутня терапія	Дослідникам було надано такі рекомендації щодо використання супутніх препаратів для лікування РА протягом перших 52 тижнів дослідження: Ліки, відмінні від досліджуваного препарату для лікування РА, включаючи DMARD (крім MTX), не могли бути введені під час частини А дослідження, окрім випадків, коли це було необхідно для забезпечення належної підтримуючої терапії будь-якого супутнього захворювання, або якщо суб'єкт не відповідав критеріям LOE. Реанімаційні анальгетики, такі як ацетамінофен, кодеїн та/або пропоксифен, були дозволені, окрім випадків, коли це було зроблено протягом 12 годин до запланованої оцінки ефективності дослідження. Використання похідних морфіну (наприклад, фентанілу, метадону) або сильних наркотиків (наприклад, демеролу) як резервних анальгетиків було заборонено. Внутрішньосуглобова кортикостероїдна терапія 2 суглобів була дозволена 2 окремі рази $\geq$ 2 тижнів до наступного візиту для оцінки. Після цього оброблений суглоб був класифікований як «невдалий» суглоб при оцінці суглоба. Жодних змін у пероральних кортикостероїдах для лікування РА не дозволялося; однак, доза кортикостероїдів, що використовуються для планової операції, могла бути збільшена під час частини А дослідження. Якщо можливо, дозу зменшували до початкового рівня протягом 30 днів після операції.

	Дослідники могли призначати будь-які інші супутні ліки або методи лікування, необхідні для підтримуючої терапії протягом Частини А, за винятком наступного: інші досліджувані препарати, базисні протиревматичні препарати (БПРП), азатіоприн, хронічний міноциклін або тетрациклін (можуть використовуватися до 10 днів для лікування інфекції), циклофосфамід, циклоспорин, етанерцепт, золото, гідроксихлорохін, інфліксимаб, лефлуномід, мікофенолату мофетилу, сульфасалазин та такролімус. У випадках загострення ревматоїдного артрити можна додати НПЗЗ або пероральні кортикостероїди, або їх дозу можна тимчасово збільшити, з поверненням до підтримуючої (базової) дози після зникнення загострення. У випадках, коли дотримання попередніх рекомендацій могло поставити під загрозу здоров'я суб'єкта, після обговорення між дослідником та Amgen дозволялися винятки. Винятки документувалися письмовим запитом від дослідника та письмовим схваленням представника Amgen у відповідь. Учасники, які потім приймали заборонені ліки або методи лікування (за винятком тих, хто відповідав вимогам для LOE (уникнення подій) на 16-му тижні або пізніше та вирішив продовжити лікування досліджуваним препаратом) протягом дослідження, вважалися такими, що мають потенційні відхилення від протоколу, і, залежно від характеру заборонених ліків, могли бути виключені з лікування або з дослідження. Учасники, чия доза DMARD або кортикостероїдів була збільшена порівняно з початковим рівнем з будь-якої причини, включаючи LOE (уникнення подій), були визначені як нереспондери в аналізі складеного балу ACR (див. розділ 7.10.5.2).
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна: Первинною кінцевою точкою була зміна загальної модифікованої шкали Шарпа (TMSS) від початкового рівня до 52-го тижня. Вторинна: Вторинні рентгенологічні кінцеві точки включали зміну TMSS на 24-му тижні,

	зміну шкали ерозії (ES) та шкали звуження суглобової щілини (JS) на 24-му та 52-му тижнях, частку учасників, які не показали рентгенологічної прогресії, та частку учасників, які показали значну рентгенологічну прогресію. Кінцевими точками ознак та симптомів були частка ACR20, ACR50 та ACR70 на 24-му та 52-му тижнях, а також частка пацієнтів зі стійкою респондерною шкалою ACR20 на 24-му тижні, зміна компонентів шкали ACR від початкового рівня на 24-му та 52-му тижні, а також зміна тривалості ранкової скутості від початкового рівня на 24-му та 52-му тижні. На додаток до анкети оцінки здоров'я (HAQ), функціональний стан учасників оцінювали за допомогою зміни від початкового рівня до 24-го та 52-го тижня в анкеті якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (SF-36).
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцевими точками безпеки, що досліджувалися в цьому дослідженні, були приблизна та скоригована на експозицію частота побічних ефектів, смертей, серйозних побічних ефектів, побічних ефектів, що призвели до припинення лікування, інфекцій та злоякісних новоутворень. Інші кінцеві точки включали показники клінічних лабораторних досліджень, життєво важливі показники та антитіла.
18. Статистичні методи	Аналіз первинної кінцевої точки ефективності було проведено на модифікованій підгрупі суб'єктів МІТТ (наміру лікувати) за допомогою рангового тесту Вілкоксона з двостороннім α 0,05. Той самий метод було використано для аналізу всіх вторинних кінцевих точок оцінювання Шарпа. Частку суб'єктів, які не зазнали рентгенологічного спостереження за прогресуванням захворювання, та частку, які зазнали значного прогресування, було проаналізовано за допомогою тесту хі-квадрат на основі підгрупи суб'єктів МІТТ. Частки суб'єктів, які досягли відповіді ACR20, ACR50, ACR70 та стійкої відповіді ACR20, та відповідні 95% довірчі інтервали наведено на 24-му та 52-му тижнях. Крім того, для всіх аналізів ACR було надано відношення шансів та відповідні

	95% довірчі інтервали. Інші кінцеві точки ефективності, включаючи компоненти оцінки ACR, оцінку фізичного компонента (PCS) SF-36 та ранкову скутість, було проаналізовано за допомогою змішаної моделі повторних вимірювань, використовуючи зміну від початкового рівня як залежну змінну з центром та початкове значення, включене до моделі як коваріати (тобто як фіксовані ефекти) для коригування ефектів лікування.				
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Стать: 699 (78%) жінок Вік: від 20 до 84 років (середній 55,9) Етнічна приналежність (раса): 83% білих, 9% латиноамериканців, 7% чорних				
20. Результати ефективності	Лікування анакінрою призвело до високостатистично значущого ($p < 0,001$) зменшення змін від початкового рівня до 52-го тижня за показником модифікованого балу за шкалою Шарпа (TMSS) порівняно з плацебо (див. таблицю нижче). Ефект також був очевидним на 24-му тижні ($p = 0,012$), що свідчить про ранній початок дії. Аналіз чутливості (ті, хто завершив дослідження, змішана модель повторних вимірювань, множинна імпутація на основі моделі та перенесення останнього спостереження) показав, що лікувальний ефект анакінри був стійким. Результати ES та JS узгоджувалися з даними TMSS, що вказують на те, що анакінра впливає як на ерозію кісток, так і на деградацію хряща у пацієнтів з РА. Результати для відповіді ACR20, стійкої відповіді ACR20, ACR50 та ACR70 показали, що анакінра має клінічно позитивний ефект і перевершує плацебо у полегшенні ознак і симптомів РА. Результати HAQ та SF-36 PCS показали, що лікування анакінрою має клінічно позитивний вплив на фізичну функцію. Загальна зміна модифікованого балу за шкалою Шарпа порівняно з вихідним рівнем на 24-му та 52-му тижні <table border="1"> <thead> <tr> <th>Плацебо (N = 450)</th> <th>Анакінка (N = 449)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Плацебо (N = 450)	Анакінка (N = 449)		
Плацебо (N = 450)	Анакінка (N = 449)				

	Кількість пацієнтів включених до аналізу 450 449 Тиждень 24 Медіана 0.00 0.00 Похибка 1.28 0.80 Стандартне відхилення 2.86 2.65 Процентилі (25, 75) 0.00, 1.50 0.00, 1.00 Мін. Макс. -6.49, 26.00 -5.19, 19.00 Різниця у похибці -0.48 95% довірчий інтервал (Різниця у похибці) -0.81, -0.15 р-значення 0.012 Тиждень 52 Медіана 0.50 0.43 Похибка 2.64 1.70 Стандартне відхилення 5.38 4.25 Процентилі (25, 75) 0.00, 3.00 0.00, 2.00 Мін. Макс. -13.64, 48.07 -6.53, 40.43 Різниця у похибці -0.94 95% довірчий інтервал (Різниця у похибці) -1.57, -0.30 р- значення < 0.001 Примітка: N = Кількість учасників, які були рандомізовані та отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. р-значення призначене для порівняння між Анакінрою та плацебо (ранговий сумарний тест Вілкоксона).
21. Результати з безпеки	Анакінра добре переносилася в цьому дослідженні. Частота загальних побічних ефектів, серйозних побічних ефектів, ефектів, що призвели до відміни, інфекційних подій, серйозних інфекційних подій та смертей була подібною в 2 групах лікування. Частота злоякісних новоутворень була дещо нижчою в групі анакінри порівняно з плацебо (0,6% проти 1,3%). Події у місці застосування траплялися частіше у пацієнтів, які отримували анакінру (67%), порівняно з плацебо (28%), що узгоджується з результатами попередніх досліджень. Жодна з подій у місці застосування не була серйозною, і більшість учасників продовжили участь у дослідженні, незважаючи на ці події. Лабораторні дані узгоджувалися з результатами попередніх досліджень. Лікування анакінрою призвело до зниження середньої

	кількості нейтрофілів приблизно на $1,6 \times 10^9/\text{л}$ до значення $5,1 \times 10^9/\text{л}$ через 52 тижні. Це зниження відбулося переважно протягом перших 4 тижнів лікування і згодом не було прогресуючим. Найнижчим значенням у дослідженні була тимчасова нейтропенія 3 ступеня ($0,88 \times 10^9/\text{л}$; нормальний діапазон від $1,96$ до $7,23 \times 10^9/\text{л}$), що спостерігалася у 1 пацієнта, який отримував анакінру; інших нейтропеній 3 ступеня не спостерігалось. Значення 3 ступеня виявилось помилковим, оскільки після повторного тестування через 14 днів кількість нейтрофілів була нормальною ($2,22 \times 10^9/\text{л}$). Нейтропенія 2 ступеня ($< \text{від } 1,47 \text{ до } 0,98 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася у 9 пацієнтів, які отримували анакінру (2%), і у жодного пацієнта, який отримував плацебо; У пацієнтів з цими нейтропеніями 2 ступеня не повідомлялося про серйозні інфекції. Середня кількість еозинофілів тимчасово збільшилася протягом перших 4 тижнів приблизно на $0,06 \times 10^9/\text{л}$. У двох пацієнтів, які отримували анакінру, спостерігалися ознаки розвитку нейтралізуючих антитіл до анакінри. Профілі безпеки та ефективності для цих пацієнтів не вказували на клінічно шкідливий вплив цих антитіл.
22. Висновки (резюме)	Анакінра у дозі 100 мг підшкірно щодня пригнічує прогресування структурних пошкоджень, пов'язаних з ревматоїдним артритом. Результати оцінки безпеки в цьому дослідженні підтверджують результати, отримані в попередніх дослідженнях, і свідчать про те, що анакінра добре переноситься та має відмінний профіль безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Ніна ДЕПУТАТ
(ПІБ)