

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 № 3

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, кодний номер клінічного випробування	IL-1ra 990757
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>27 вересня 1999 року</u> по <u>3 вересня 2003 року</u>
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Австралія, Бельгія, Канада, Німеччина, Ірландія, Нідерланди, Швеція, Велика Британія та Сполучені Штати

9. Кількість досліджуваних	Планувалось: приблизно 1000 учасників (800 у групі лікування анакінрою та 200 у групі плацебо) Фактично: Загалом було рандомізовано 1414 учасників, 1399 учасників отримали ≥ 1 дозу сліпого досліджуваного препарату, а 1103 (873 анакінра, 230 плацебо) завершили подвійну сліпу фазу та продовжили участь у відкритій фазі дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було описати довгострокову безпеку щоденного підшкірного введення анакінри (100 мг/день) для лікування активного ревматоїдного артрити. У цьому звіті підсумовано первинні результати безпеки за 36-місячний період лікування для всіх учасників дослідження (тобто дані до 36 місяців для всіх учасників), включаючи 6-місячний подвійний сліпий період та подальшу відкриту фазу. Первинними кінцевими точками дослідження були оцінка смертей, серйозних та тяжких побічних ефектів, усіх побічних ефектів та припинення лікування через побічні ефекти та інфекції. Вторинною кінцевою точкою була оцінка лабораторних даних.
11. Дизайн клінічного дослідження	Це багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, довгострокове дослідження було розроблено для оцінки безпеки рекомбінантного метіонілового антагоніста рецептора людського інтерлейкіну-1 (r-metHuIL1-ra; анакінра) у дозі 100 мг, що вводився у вигляді щоденних підшкірних (п/ш) ін'єкцій протягом 36 місяців пацієнтам з активним ревматоїдним артритом (РА). Критерії відповідності були розроблені для залучення пацієнтів, які б репрезентували популяцію, що може спостерігатися в типовій практиці РА. Ці критерії дозволили залучити пацієнтів з хронічними захворюваннями. Однак, пацієнти з патологічними результатами аналізів печінки, нирок або гематологічних аналізів були виключені. Це 3-річне дослідження мало 2 фази. Спочатку було проведено 6-місячну подвійну сліпу плацебо-контрольовану фазу, в якій учасники були рандомізовані у співвідношенні 4:1 для отримання або анакінри 100 мг/день

	підшкірно, або плацебо. У другій фазі дослідження учасники, які завершили початкову 6-місячну сліпу фазу, продовжили 30-місячну відкриту фазу, в якій усі учасники отримували анакінру 100 мг/день підшкірно. Учасники, які були виключені до завершення 6 місяців дослідження, не мали права брати участь у відкритій фазі. Цей звіт містить 3-річні результати для первинних та вторинних кінцевих точок безпеки для всіх учасників, які були рандомізовані та згодом отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Дизайн дослідження включав запланований проміжний аналіз 6-місячних плацебо-контрольованих результатів для всіх учасників (звіт про клінічне дослідження від 30 листопада 2000 року). Крім того, було проведено проміжний аналіз довгострокових результатів відкритого дослідження через 2 роки (звіт про клінічне дослідження від 18 жовтня 2002 року). Остання змінена версія протоколу та всі зміни наведені в Додатку 1.
12. Основні критерії включення в дослідження	Учасники дослідження були віком щонайменше 18 років на момент рандомізації та мали діагноз ревматоїдного артриту згідно з критеріями Американської колегії ревматології протягом щонайменше 3 місяців. Якщо учасники дослідження приймали НПЗЗ або низькі дози пероральних кортикостероїдів (до 10 мг/день преднізолону або еквівалента), дози повинні були бути стабільними протягом 1 місяця до рандомізації. Суб'єкти, які лікуються базисними протиревматичними препаратами (БПРП), повинні були отримувати стабільні дози протягом щонайменше 2 місяців до рандомізації. Пацієнти, у яких були відхилення у результатах аналізів функції печінки, нирок або гематологічних аналізів, були виключені з дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та сила дії	Анакінра постачалася у герметичних скляних флаконах одноразового використання. Кожен флакон містив 1,2 мл стерильного розчину для ін'єкцій, що містив 100 мг/мл анакінри, 140 мМ хлориду натрію, 10 мМ цитрату натрію, 0,1% (мас./мас.) полісорбату 80, 0,5 мМ динатрію

	едетату та стерильну воду для ін'єкцій (рН 6,5). Дози вводили у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій по 100 мг або самим суб'єктом, або особою, яка за ним доглядала.
14. Референтний препарат, доза, спосіб застосування та сила дії	Плацебо постачалося у герметичних флаконах одноразового використання. Кожен флакон містив 1,2 мл стерильного розчину для ін'єкцій, що містив 140 мМ хлориду натрію, 10 мМ цитрату натрію, 0,1% (мас./мас.) полісорбату 80, 0,5 мМ динатрію едетату та стерильну воду для ін'єкцій (рН 6,5). Плацебо вводили (під час подвійної сліпої фази) у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій самим учасником дослідження або особою, яка за ним доглядала.
15. Супутня терапія	Окрім попередньо визначених заборонених методів лікування, дослідники могли призначати супутню терапію або методи лікування, які вважаються необхідними для забезпечення адекватної підтримуючої терапії кожному пацієнту. Крім того, дози базисних протиревматичних препаратів (БПРП), що використовуються для лікування ревматоїдного артрити (РА), могли бути кориговані за необхідності.
16. Критерії оцінки ефективності	Аналіз ефективності не проводився.
17. Критерії оцінки безпеки	Кумулятивні показники скоригованих за експозицією подій (ЕАЕ) усіх побічних ефектів для 1346 учасників, які отримали принаймні 1 дозу анакінри, зменшувалися з часом і становили 990,01, 779,23 та 689,83 події на 100 років експозиції для інтервалів від 0 до 1 року, від 0 до 2 років та від 0 до 3 років відповідно (Таблиця 11-1). Кумулятивні показники серйозних побічних явищ ЕАЕ для 1346 учасників становили 26,49, 27,70 та 27,10 для інтервалів від 0 до 1 року, від 0 до 2 років та від 0 до 3 років відповідно (Таблиця 11-2). Кумулятивні показники серйозних інфекційних подій, пов'язаних з енцефалопатією (ЕАЕ), для 1346 учасників дослідження дещо збільшилися з

	інтервалу від 0 до 1 року (5,18) до інтервалу від 0 до 2 років (5,47), але при тривалішому застосуванні анакінри кумулятивний показник ЕАЕ, як видається, знизився до показника за перший рік (5,37 для інтервалу від 0 до 3 років; Таблиця 11-3).
18. Статистичні методи	Пацієнти, які були рандомізовані та отримали ≥ 1 дозу досліджуваного препарату протягом дослідження, були включені до аналізу безпеки. Базові демографічні дані учасників та статус захворювання були зведені в таблицю. Для побічних ефектів були розраховані кумулятивні показники подій, скоригованих з урахуванням експозиції (ЕАЕ), на 100 років експозиції у пацієнта. Для узагальнення безперервних кінцевих точок, таких як лабораторні дані, наведено середні значення, медіани, стандартні відхилення, мінімуми та максимуми. Також наведено таблиці, що порівнюють базові лабораторні значення з найгіршими екстремальними значеннями після базового рівня.
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Вихідні демографічні показники учасників та характеристики захворювання були добре збалансованими в різних групах. Більшість учасників (74,7%) були жінками, і більшість (88,3%) були європеїдної раси. Вік учасників дослідження коливався від 19 до 85 років, із середнім значенням 55,7 років у групі плацебо та 54,6 років у групі анакінри. Усі учасники були старше 18 років, як визначено критеріями включення до протоколу. Маса тіла була подібною для обох груп лікування (середнє значення 75,74 кг для учасників плацебо та 77,05 кг для учасників анакінри) та коливалася від 32,2 до 161,0 кг.
20. Результати ефективності	Аналіз ефективності не проводився.
21. Результати з безпеки	Смерть: Протягом цього 3-річного дослідження 16 з 1399 учасників померли або під час отримання досліджуваного препарату, або протягом 30 днів після припинення його прийому. П'ять смертей учасників сталися під час подвійної сліпої фази (включаючи 1

	учасника, рандомізованого для плацебо), а 11 – під час відкритої фази. Серйозні побічні явища: Середній ризик серйозних побічних ефектів залишався приблизно таким самим, оскільки загальний вплив анакінри збільшувався, про що свідчать кумулятивні показники ЕАЕ 26,49, 27,70 та 27,10 подій на 100 років впливу протягом інтервалів від 0 до 1 року, від 0 до 2 років та від 0 до 3 років відповідно, порівняно з 22,32 для плацебо протягом 6-місячної сліпої фази (Таблиця 11-6). 5 серйозними побічними явищами з найвищими кумулятивними показниками від 0 до 3 років були погіршення ревматоїдного артриту (кодованого як «ревматоїдний артрит»), пневмонія, переломи, остеоартрит та целюліт з частотою 2,90, 1,28, 1,19, 0,92 та 0,84 події на 100 осіб-років впливу відповідно. Серйозні побічні явища: Середній ризик серйозних побічних ефектів залишався приблизно таким самим, оскільки загальний вплив анакінри збільшувався, про що свідчать кумулятивні показники побічних явищ (ЕАЕ) 26,49, 27,70 та 27,10 подій на 100 пацієнто-років експозиції протягом інтервалів від 0 до 1 року, від 0 до 2 років та від 0 до 3 років відповідно, порівняно з 22,32 для плацебо протягом 6-місячної сліпої фази (Таблиця 11-6). 5 серйозними побічними ефектами з найвищими кумулятивними показниками від 0 до 3 років були погіршення ревматоїдного артриту (кодується як «ревматоїдний артрит»), пневмонія, переломи, остеоартрит та целюліт з частотою 2,90, 1,28, 1,19, 0,92 та 0,84 події на 100 пацієнто-років експозиції відповідно. Серйозні інфекційні явища: Середній ризик серйозних інфекційних епізодів залишався приблизно однаковим з часом, оскільки вплив анакінри збільшувався, про що свідчать кумулятивні показники побічних явищ (ЕАЕ) для всіх серйозних інфекційних епізодів (5,18, 5,47 та 5,37 подій на 100 осіб-років впливу протягом 0-1, 0-2 та 0-3 років відповідно, порівняно з показником 1,65 для плацебо через 6 місяців; Таблиця 11-3). Єдиними системами організму з кумулятивними 3-річними
--	---

	показниками EAE > 1,0 були механізм резистентності (0,96, 1,20 та 1,19 для анакінри проти 0,0 для плацебо) та дихальна система (1,82, 1,94 та 1,98 проти 0,0 для плацебо). За винятком пневмонії (1,25, 1,25 та 1,28 проти 0,0 для плацебо), 3-річні показники всіх серйозних інфекційних подій у дихальній системі становили < 1,0 події на 100 осіб-років впливу. Злоякісні новоутворення: За винятком базальноклітинної карциноми, було виявлено 32 злоякісні новоутворення серед 29 учасників (28 серед 25 учасників, які отримували анакінру, та 4 серед 4 учасників, які отримували плацебо). Порівняння частоти злоякісних новоутворень (за винятком базальноклітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми шкіри та всіх злоякісних новоутворень <i>in situ</i>, крім сечового міхура) серед учасників, які отримували анакінру, у цьому дослідженні, з очікуваною частотою, про яку повідомляла база даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) Національного інституту раку, виявило нижчу, ніж очікувалося, загальну частоту раку в цій досліджуваній популяції. Аналіз SEER показників захворюваності на рак, скоригований за віком, расою та статтю, показав 20,6 очікуваних випадків у загальній популяції, тоді як у цьому дослідженні спостерігалось 17. Стандартизоване співвідношення спостережуваної та очікуваної захворюваності на рак становило 0,83 (95% ДІ = 0,48, 1,32). Стандартизовані показники меланоми та лімфоми були підвищені у учасників, які отримували анакінру. З 1346 осіб, які отримували анакінру, було зареєстровано 4 випадки меланоми та 3 випадки лімфоми. Огляд окремих випадків виявив фактори ризику та фактори, що впливають на звітність про ці злоякісні новоутворення, і у цих осіб не було виявлено жодного часового зв'язку з впливом анакінри, що підтверджувало б зв'язок цих злоякісних новоутворень з терапією анакінрою. Відмова від участі через побічні явища: Загалом 389 (29%) з 1346 учасників, які отримували анакінру, передчасно припинили участь у дослідженні через побічні ефекти,
--	--

	прогресування захворювання або смерть. З часом спостерігалось зниження кількості випадків відміни через побічні ефекти: 268 (20%) учасників припинили участь з цих причин протягом першого року терапії анакінрою, 67 (5%) протягом другого року та 54 (4%) протягом третього року. Сукупні показники ЕАЕ для всіх побічних ефектів, що призвели до відміни, становили 47,23 протягом інтервалу від 0 до 1 року, 33,28 протягом інтервалу від 0 до 2 років та 28,07 протягом інтервалу від 0 до 3 років порівняно з 33,90 для учасників групи плацебо протягом 6-місячної сліпої фази (Таблиця 11-7 та Таблиця 11-9). 5 найпоширенішими подіями, що призвели до відміни препарату протягом інтервалу від 0 до 3 років, були реакції в місці ін'єкції (реакції в місці ін'єкції; 20,06 подій через 0-1 рік, 12,25 через 0-2 роки та 9,46 через 0-3 роки порівняно з 3,31 для учасників групи плацебо), погіршення ревматоїдного артрити (7,10, 5,47 та 4,88 проти 9,92), головний біль (1,34, 0,80 та 0,62 проти 1,65), целюліт (0,48, 0,46 та 0,44 проти 0,00) та пневмонія (0,58, 0,34 та 0,40 проти 0,00). Усі побічні явища: Кумулятивні показники побічних ефектів, пов'язаних з анакінрою, показали, що середній ризик загальних побічних ефектів зменшувався зі збільшенням тривалості впливу анакінри. Загальні показники становили 990,01, 779,23 та 689,83 події на 100 осіб-років впливу для інтервалів від 0 до 1, від 0 до 2 та від 0 до 3 років порівняно з 1029,40 для групи плацебо протягом сліпої фази. Побічними ефектами з найвищими кумулятивними показниками від 0 до 3 років були реакції на інтервал між сечовими венами, погіршення ревматоїдного артрити та інфекції верхніх дихальних шляхів.
22. Висновки (резюме)	Анакінра у дозі 100 мг/день добре переносилася при застосуванні протягом 3 років великій вибірці пацієнтів з широким діапазоном тяжкості ревматоїдного артрити. Не було виявлено жодних серйозних проблем із безпекою, а переносимість анакінри з часом зростала, про що свідчить зниження

	кумулятивних показників енцефалопатових побічних ефектів (ЕАЕ) для всіх побічних ефектів, тяжких побічних ефектів, реакцій на місце події (ISR) та побічних ефектів, що призвели до відміни препарату, зі збільшенням експозиції. Хоча спостерігалось збільшення частоти меланоми та лімфоми, зв'язок з терапією анакінрою встановити не вдалося через наявність інших факторів ризику та побічних ефектів, що впливають на результати дослідження.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Ніна ДЕПУТАТ

(ПБ)