

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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Кінерет
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)
2) проведені дослідження	так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Моногенні аутозапальні захворювання характеризуються порушенням контролем вродженої імунної системи. Цитокіни інтерлейкіну-1 (IL-1) є основними чинниками багатьох аутозапальних захворювань; вони є потужними ендогенними пірогенами та сильними стимуляторами рекрутування й активації нейтрофілів і макрофагів. Доведено, що порушення регуляції цитокінів IL-1 призводить до так званих моногенних аутозапальних захворювань, таких як кріопіринопатії (CAPS) і сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ). Розвиток CAPS тісно пов'язаний із підвищеною активністю IL-1. Аналіз сироваткових концентрацій IL-1β у людей із синдромом CAPS продемонстрував, що підвищені концентрації IL-1 є основною причиною

	захворювання та пов'язаних із ним симптомів (лихоманка, кропив'янка та артропатія) (3). Подібно до того, як це спостерігається при моногенних аутозапальних захворюваннях, лабораторні та клінічні дані свідчать про те, що порушення регуляції прозапального цитокіну IL-1β також відіграє важливу роль у патогенезі хвороби Стілла (системного ювенільного ідіопатичного артриту (SJIA) і хвороби Стілла у дорослих (AOSD)). У дослідженні Pascual et al. було продемонстровано, що мононуклеарні клітини периферичної крові здорових людей, інкубовані з сироватками пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, секретують велику кількість IL-1β (4). З'являється все більше клінічних доказів того, що зниження активності IL-1 може запобігати розвитку характерних для цих захворювань уражень тканин. ССЛ — це аутосомно-рецесивне спадкове аутозапальне захворювання, що супроводжується мутаціями в гені MEFV (середземноморська лихоманка). Ген MEFV кодує білок пірин, що складається з 781 амінокислоти. Більшість мутацій локалізовані в екзоні 10, який кодує домен V30.2/SPYR молекули, де знайдено найбільше рецесивних мутацій, пов'язаних із ССЛ. Мутації, пов'язані з захворюванням, призводять до зменшення вироблення білка пірину, тобто негативного регулятора каспази-1, що спричиняє абсолютне збільшення зрілого IL-1β. Дійсно, мутантна форма пірину, що кодується геном MEFV, посилює запалення за допомогою секреції та продукції IL-1β. Моноцити, стимульовані ліпополісахаридом, отримані від пацієнтів із ССЛ, які є носіями мутації MEFV, характеризувалися підвищеною секрецією IL-1β (5). Аналогічно, при моделюванні ССЛ на мишах (FMF-KI) аномальна активація каспази-1 сприяла дозріванню та вивільненню IL-1β (6). Миші з дефіцитом пірину демонстрували більш інтенсивне дозрівання та секрецію IL-1β (7). На відміну від свого біологічного гомолога IL-1α, IL-1β потребує протеолітичного розщеплення каспазою-1 для активації. Анакінра пригнічує біологічну активність як IL-1α, так і IL-1β шляхом антагонізму їх зв'язування з IL-1RI. Ендогенний IL-1α зв'язується з IL-1RI з приблизно в 100 разів вищою афінністю, ніж з IL-1RII (8). Анакінра ідентична природній неглікозильованій формі людського IL-1α, за винятком наявності N-кінцевого залишку метіоніну. Анакінра має здатність конкурувати
--	---

	з рецепторами IL-1 на поверхні клітин; вона протидіє дії IL-1, не володіючи при цьому власною агоністичною активністю. Обґрунтування блокади IL-1 при ревматоїдному артриті: Окрім нейтралізації біологічної активності IL-1α та IL-1β, анакінра також пригнічує реакції, які викликає IL-1 <i>in vitro</i>, зокрема індукцію оксиду азоту та простагландину E2 і/або продукцію колагенази синовіальними клітинами, фібробластами та хондроцитами (9, 10, 11). Анакінра продемонструвала здатність зменшувати запалення і набряк суглобів, руйнування хрящів і резорбцію кісток у декількох моделях артриту на тваринах (12). Анакінра проявляє активність в інших моделях запальних захворювань у тварин, зокрема в експериментальних моделях аутоімунного енцефаломієліту у щурів та морських свинок, що відтворюють розсіяний склероз; у щурячих моделях інсульту та черепно-мозкової травми; у мишачих моделях реакції «трансплантат проти господаря»; у моделях виживаності рогівкового алотрансплантата; а також у кількох тваринних моделях артриту. Обґрунтування комбінованої терапії при ревматоїдному артриті: Протягом багатьох років метотрексат був стандартом лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом. Тому було проведено дослідження, щоб визначити, чи приносить комбінована терапія анакінрою та метотрексатом більшу користь, ніж лікування лише одним із цих препаратів. Комбінацію анакінри з метотрексатом досліджували на моделі ад'ювантного артриту у щурів. Анакінру вводили щурам з ад'ювантним артритом у вигляді безперервної інфузії зі швидкістю 5 мг/кг/год з 8-го по 15-й день, а метотрексат застосовували перорально у дозі 75 мг/кг/добу з 0-го по 15-й день. Комбіноване лікування продемонструвало синергічний або адитивний ефект (13). Лікування лише анакінрою призвело до зменшення набряку лап на 6 %, порівняно з 47 % після застосування лише метотрексату. Поєднання анакінри та метотрексату призвело до зменшення набряків на 84 %. Анакінра сама по собі призвела до зменшення резорбції кісток на 53 % порівняно з 58 % пригніченням після застосування тільки метотрексату. Комбінація анакінри та
--	---

	метотрексату призвела до зниження резорбції кісткової тканини на 97 %. Отримані результати надали експериментальне обґрунтування для проведення рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням анакінри як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами, що модифікують перебіг ревматичних захворювань (DMARDs) (наприклад, метотрексатом) у пацієнтів із ревматоїдним артритом (модуль 2.5, розділ 2.5.1.5).
2) вторинна фармакодинаміка	Подальші дослідження цього типу не проводилися.
3) фармакологія безпеки	Під час оцінки фармакологічних властивостей анакінри in vivo та ex vivo не було виявлено суттєвого впливу на центральну чи вегетативну нервову систему, дихальну, серцево-судинну, травну або сечовидільну системи. Фармакологічні дослідження безпеки були виконані на мишах, щурах, собаках і ex vivo з використанням клубової кишки морських свинок, із метою виявлення будь-якого функціонального впливу на центральну або вегетативну нервову систему, анагетичної чи протизапальної активності, а також можливого впливу на функції серцево-судинної, травної або ниркової систем. У клубовій кишці морських свинок не було виявлено впливу анакінри на вегетативну нервову систему та гладку мускулатуру. Не спостерігалось жодних пов'язаних з анакінрою ефектів, що стосуються артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, дихання, кровотоку або ЕКГ (модуль 2.6.2, розділ 2.6.2.4).
4) фармакодинамічні взаємодії	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Звіт про валідацію методики та параметри наведені у модулях 2.6.4 та 2.6.5
2) всмоктування	Доклінічні фармакокінетичні дослідження на щурах, кролях і яванських макаках продемонстрували, що анакінра швидко виводиться з плазми крові після внутрішньовенного болюсного введення завдяки

	ефективним механізмам елімінації та невеликому об'єму розподілу. Після одноразового болюсного підшкірного (п/ш) введення щурам, кроликам і яванським макакам, очевидно повільне всмоктування анакінри з місця ін'єкції призводить до більш тривалого збереження системної концентрації анакінри в плазмі крові порівняно з болюсним внутрішньовенним (в/в) введенням тієї самої дози (модуль 2.6.4, розділ 2.6.4.3.2). Середній $t_{1/2}$ після підшкірного введення становив 0,890, 1,02 та 3,03 години у щурів, кролів і мавп відповідно. Біодоступність після п/ш введення становила 62, 72 та 88 % у щурів, кролів і мавп відповідно. Спостерігалось відносне збільшення значення AUC у щурів та мавп у міру збільшення тривалості лікування, що пояснюють утворенням комплексів анакінра-антитіло, які рятують білок від виведення нирками (модуль 2.6.4, розділ 2.6.4.3.3).
3) розподіл	Дослідження розподілу анакінри в тканинах щурів показало, що м'язи, нирки, печінка, кишечник і легені є основними місцями початкового розподілу анакінри. Об'єм розподілу у рівноважному стані передбачає подальший розподіл в об'ємі, подібному за величиною до об'єму позаклітинної рідини (приблизно 200 мл/кг). Рівноважні співвідношення концентрації анакінри у тканинах та плазмі крові щурів відповідають розподілу у фізіологічному об'ємі позаклітинної рідини для всіх тканин, за винятком нирок. У нирках анакінра демонструє значно вищий коефіцієнт співвідношення концентрації у тканині до концентрації у плазмі, ніж можна було б очікувати, виходячи з об'єму позаклітинної рідини нирок. Це свідчить про те, що нирки є основним органом виведення анакінри з системного кровообігу.
4) метаболізм	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
5) виведення	Середні значення плазмового кліренсу анакінри становлять 7,36, 5,15 та 2,55 мл/хв/кг для щурів, кролів та яванських макак відповідно, що можна порівняти зі швидкістю клубочкової фільтрації у відповідних видів. Результати дослідження рівноважного стану у щурів показують, що нирки відповідають приблизно за 80 % кліренсу анакінри з плазми крові. Однак виведення

	анакінри з сечею є низьким і залежить від введеної дози. Таким чином, анакінра виводиться шляхом клубочкової фільтрації в нирках з подальшою каналцевою епітеліальною реабсорбцією та метаболізмом (модуль 2.6.4, розділ 2.6.4.4).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Було досліджено взаємодії між анакінрою та метотрексатом, а також між анакінрою та PEG-sTNF-RI (пегільованим розчинним рецептором I типу до фактора некрозу пухлини α). Після щоденного підшкірного введення анакінри одночасно з пероральним введенням метотрексату щурам протягом 28 днів анакінра не мала очевидного впливу на системну експозицію перорального метотрексату. Багаторазове п/ш введення PEG-sTNF-RI не чинило видимого впливу на ФК анакінри після одноразового в/в введення щурам або після багаторазового п/ш введення яванським макакам. Не було виявлено чіткої тенденції до змін фармакокінетики анакінри (модуль 2.6.4, розділ 2.6.4.3.3.1, розділ 2.6.3.3.3 та розділ 2.6.4.3.3.4).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Оцінка гострого ефекту анакінри проводилася шляхом одноразового внутрішньовенного введення щурам (1,5, 15, 150, 720 мг/кг) та яванським макакам (1,5, 15, 150 мг/кг). Не було виявлено ознак токсичності, пов'язаної з анакінрою (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.2).
2) токсичність у разі повторних введень	Субхронічні й хронічні ефекти анакінри оцінювали на щурах упродовж 6 місяців і на мавпах упродовж 28 днів після внутрішньовенного або підшкірного введення повторних доз. Щоденне введення анакінри щурам протягом 14 днів не призводило до системної токсичності при в/в введенні в дозах до 30 мг/кг/добу або при п/ш введенні в дозах до 120 мг/кг/добу. Ознаки периваскулярного запалення були виявлені після внутрішньовенного введення в місці ін'єкції, а місцеві реакції, що характеризуються як сліди легкого хронічного запалення, спостерігалися в місцях підшкірних ін'єкцій. Двічі на добу протягом 6 місяців щурам підшкірно вводили анакінру в дозах 2, 20 і

	200 мг/кг/добу, що спричиняло місцеве запалення в місці ін'єкції при всіх дозах; системна токсичність спостерігалася при дозі 200 мг/кг/добу і обмежувалася ураженням нирок. Основними результатами після 6 місяців введення препарату були збільшення маси нирок, протеїнурія та хронічна прогресуюча нефропатія, головним чином у самців. Зміни з боку нирок були оборотними, ознак ушкодження після відновлення не відмічалось. Рівень експозиції анакінри у піддослідних тварин зростав приблизно пропорційно введеній дозі. Антитіла до анакінри були виявлені у всіх групах, що отримували різні дози, і їх поява корелювала в часі зі збільшенням рівноважної концентрації анакінри в плазмі крові (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.3). Приматам анакінру вводили щодня: самцям макак-резусів протягом 1 тижня шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії в дозі 150 мг/кг/добу, а яванським макакам протягом 2 тижнів у дозах до 30 мг/кг/добу. У цих дослідженнях не було виявлено жодних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Антитіла проти анакінри були виявлені у всіх тварин з 2-тижневого дослідження. Щоденне підшкірне введення анакінри протягом 14 днів макакам-резусам у дозах до 80 мг/кг/добу не призводило до системної токсичності. Як і у щурів, у мавп також спостерігалось хронічне запалення в місці ін'єкції. У макак-резусів, яким протягом 28 днів щодня підшкірно вводили анакінру в дозі 200 мг/кг/добу, у 5 із 10 тварин через 2–3 тижні з'явилися шкірні ураження (не лише в місцях ін'єкцій). Гістологічне дослідження відібраних біоптатів уражень виявило хронічне лімфогістіоцитарне запалення. Вторинним до лімфогістіоцитарного запалення було збільшення периферичних лімфатичних вузлів, що спостерігалось у 3 із 6 тварин, які отримували високі дози. Це може бути ознакою функціональної відповіді імунних клітин на антигенну стимуляцію. У макак-резусів, які отримували лікування, експозиція анакінри була приблизно пропорційною до введеної дози. У двох групах застосування найвищих доз протягом 28 днів не спостерігалось накопичення препарату після багаторазового введення. Тестування на антитіла продемонструвало наявність антитіл до анакінри у всіх дозових групах (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.3).
--	--

3) генотоксичність: in vitro	Було проведено повний комплекс тестів на генотоксичність in vitro та in vivo, що включав тест на мутагенність за методом Еймса, аналіз хромосомних аберацій для оцінки кластогенності, аналіз мутагенності на лімфомі мишей та аналіз мікроядер у мишей. Доказів генотоксичності, пов'язаної з анакінрою, не виявлено (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.4).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводилися. Довгострокові дослідження канцерогенності не вважалися актуальними, враховуючи білкову природу анакінри. Відповідно до настанови ЕМА/CHMP/ICH S6 (R1), стандартні дослідження канцерогенності, як правило, не підходять для біотехнологічних лікарських засобів. Враховуючи фармакологічний механізм дії анакінри, мінімальний вплив на резистентність клітин-господарів та незначне посилення активності природних кілерів (NK-клітин), немає підстав для занепокоєння щодо канцерогенного потенціалу цього препарату.
довгострокові дослідження	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
додаткові дослідження	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Вплив анакінри на фертильність та ранній розвиток, ембріональний розвиток, пре- та постнатальний розвиток вивчали на щурах та кролях при застосуванні у дозах до 200 мг/кг/добу протягом відповідних періодів репродукції та розвитку. Не було виявлено ознак репродуктивної токсичності анакінри або впливу на розвиток чи когнітивні здібності потомства, яке зазнало впливу препарату в утробі матері та до відлучення від материнського молока (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.6).

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	При підшкірному введенні анакінри у дозах до 200 мг/кг/добу двічі на добу не було зафіксовано ознак токсичності у батьків (F0) та порушення репродуктивних функцій, а також жодного впливу на виживаність чи ріст потомства (F1). При будь-якому рівні дозування анакінри не спостерігалось токсичного впливу на материнський організм або розвиток ембріона/плоду. Крім того, у потомства F1 не було виявлено жодних ознак порушення поведінки, фертильності або репродуктивних показників. Розвиток та ріст потомства F2 залишалися нормальними протягом усього періоду лактації. Рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL) материнської та ембріонально-фетальної токсичності, включно з тератогенністю, становив високу дозу 200 мг/кг/добу, яку вводили підшкірно двічі на добу протягом 6–17 дня вагітності у щурів.
ембріотоксичність	Таким чином, анакінра, введена підшкірно двічі на добу вагітним щурам, не спричиняє материнської токсичності і не впливає на потомство F1. Не було виявлено жодних ознак порушення поведінки, фертильності або репродуктивної здатності в потомстві F1. Отже, доза 200 мг/кг/добу була визначена як NOAEL для материнської та ембріо-фетальної токсичності у щурів.
пренатальна і постнатальна токсичність	Вплив анакінри на фертильність та ранній розвиток, ембріо-фетальний розвиток, перинатальний та постнатальний розвиток оцінювали на щурах шляхом п/ш введення анакінри у дозах 12,5, 50 або 200 мг/кг/добу (двічі на добу) протягом відповідних інтервалів репродукції та розвитку. У жодному з досліджень з застосуванням доз до 200 мг/кг/добу не було виявлено побічних ефектів. Додаткові оцінки впливу анакінри на ембріо-фетальний розвиток у кролів були проведені при застосуванні доз 12,5, 50 або 200 мг/кг/добу, введених підшкірно. При застосуванні анакінри в дозах до 200 мг/кг/добу не було виявлено впливу на ембріо-фетальний розвиток у кролів.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству	Вплив на розвиток пам'яті та навчання, що залежать від гіпокампа, був спеціально досліджений у молодих щурів

(нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	шляхом оцінки їх поведінки у багаторівневому водному лабіринті типу Y (Дослідження 498001). Підшкірне введення анакінри ювенільним щурам у дозі до 100 мг/кг двічі на добу здійснювали до 44-го дня після народження з подальшим місячним періодом відновлення. Метою дослідження було доповнити дані попередньо проведеного пренатального та постнатального дослідження у щурів, в якому оцінювали вплив анакінри під час вигодовування потомства. У ювенільних щурят не спостерігалось смертності або відхилень у клінічних ознаках або масі тіла. Маса печінки та мозку у всіх тварин, яким вводили анакінру, була аналогічною до маси у контрольних тварин, яким вводили розчин-носії. У всіх групах щурів, які отримували анакінру, показники у тесті навчання в Y-лабіринті були подібними як протягом періоду лікування, так і в період відновлення. Дослідження продемонструвало відсутність негативного впливу на просторову пам'ять та функції навчання, коли щурята піддавалися впливу анакінри з неонатального періоду до підліткового віку (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.7).
6) місцева переносимість	Окремі дослідження місцевої переносимості не проводилися; проте відповідно до рекомендацій ICH S6(R1) оцінка місцевої переносимості анакінри (клінічні спостереження, макроскопічне та мікроскопічне дослідження зразків тканин із місця ін'єкції) проводилася в межах досліджень токсичності повторних доз. Місцева переносимість оцінювалася в рамках досліджень токсичності повторних доз. Мікроскопічне дослідження місць підшкірних або внутрішньовенних ін'єкцій у дослідженнях застосування повторних доз у щурів та мавп (розділ 2.4.4.2) виявило підгостре або хронічне запалення або в місці ін'єкції при підшкірному введенні, або периваскулярне при внутрішньовенному введенні щурам. Частота та тяжкість цих уражень мала тенденцію до збільшення з підвищенням дози. Запалення у тварин контрольної групи виникало зрідка і могло бути спричинене компонентами лікарської форми (14). Рівні доз, що не спричиняють запалення в місці підшкірного введення, визначалися лише у дослідженнях тривалістю менше 2 тижнів; однак у 6-місячних дослідженнях на щурах та 1-місячних дослідженнях на мавпах були виявлені ознаки запалення

	при застосуванні всіх доз анакінри. Запалення в місці ін'єкції було оборотним. Зв'язок між запаленням у місці ін'єкції, що спостерігалось у дослідженнях на тваринах, та реакціями у місці ін'єкції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях анакінри, невідомий, хоча запальний компонент може бути спільним.
7) додаткові дослідження токсичності:	Лікування IL-1Ra протягом щонайменше 21 дня мало мінімальний вплив на структуру та функції імунної системи у самиць щурів, за винятком незначного підвищення активності NK-клітин. Лікування PEG-sTNF-RI протягом щонайменше 21 дня призводило до модифікації кількох параметрів імунної функції, включаючи підвищення кількості лімфоцитів, зниження клітинності селезінки та тимусу, поодинокі зниження проліферації лімфоцитів після мітогенного стимулювання, зниження абсолютної та відносної маси селезінки (лише у імунізованих тварин), а також незначне, але статистично незначуще зниження індукції АФК. Загалом, ознаки імуномодуляції, пов'язані з лікуванням PEG-sTNF-RI, були більш очевидними при застосуванні дози 50 мг/кг/добу. Це було найбільш очевидно в аналізі АФК, хоча зниження АФК не було статистично значущим. Не було виявлено жодних доказів того, що будь-які спостережувані ефекти, пов'язані з лікуванням PEG-sTNF-RI, посилювалися супутнім лікуванням IL-1Ra, тобто потенційні імуномодулюючі ефекти можуть бути властивими саме PEG-sTNF-RI. Вплив багаторазового введення анакінри на фармакокінетику PEG-sTNF-RI у самців щурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 100557) також описано в модулі 2.6.4, розділі 2.6.4.3.3.4 та в модулі 2.6.5. При рівні в сироватці крові приблизно 20 000 нг/мл протягом 1 тижня та від 10 600 до 290 000 нг/мл протягом 1 місяця анакінра не змінювала кінетику внутрішньовенної дози PEG-sTNF-RI.
антигенність (утворення антитіл)	У 6-місячному дослідженні токсичності на щурах (дослідження SY05-T94-04) анакінру вводили щодня підшкірно в дозах 2, 20 і 200 мг/кг/добу. Антитіла до анакінри з'являлися на 15-й день і виявилися обернено залежними від дози, тобто зі збільшенням дози у меншій кількості тварин спостерігалось утворення антитіл. Рівень антитіл знизився на 13-му тижні і не був

	виявлений у жодній групі на 27-му тижні. Однак не можна виключити ймовірність того, що анакінра, зв'язана з антитілами до анакінри, недостатньо добре виявлялася в аналізі антитіл до анакінри, що могло спричинити очевидне зниження частоти виявлення антитіл, спостережуване в цьому дослідженні (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.3.4). Антигенність анакінри також оцінювали в дослідженні на мавпах (дослідження SY05-T89-07), в якому 10 мг/кг анакінри вводили щодня шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 19 днів. Антитіла до анакінри були виявлені на 14-й день у всіх мавп. Біохімічні та гематологічні показники сироватки крові, а також маса тіла були в межах норми в кінцевій точці дослідження, яка становила 19 днів. Таким чином, для мавп NOAEL була визначена на рівні 10 мг/кг/добу (в/в) (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.9.5).
імунотоксичність	Анакінра є імуномодулятором, що впливає насамперед на перехресну взаємодію між вродженою імунною системою та адаптивною імунною системою. Вроджена імунна система спрямована на виявлення патогенних мікроорганізмів, тому були проведені різні експерименти для вивчення впливу анакінри на захист організму від інфекції. При введенні протягом 3 днів у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії в дозах до 346 мг/кг/добу щурам анакінра чинила змішаний вплив на резистентність організму до <i>E. coli</i>, <i>Listeria monocytogenes</i> і <i>Staphylococcus aureus</i>. Введення анакінри призвело до незначного зниження резистентності організму хазяїна до внутрішньовенного введення <i>E. coli</i> (колонізація була виявлена в крові, селезінці та печінці); для <i>L. monocytogenes</i> ознаки колонізації при найвищій дозі були виявлені лише в селезінці; для <i>S. aureus</i> ознак колонізації в крові, печінці або селезінці не було виявлено (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.9.3, розділ 2.6.6.9.4 та розділ 2.6.6.9.5). Для визначення потенційного впливу на загальну імунну реактивність та вивчення впливу на типи клітин, що беруть участь у резистентності клітин-господарів, анакінру вводили самицям щурів щодня внутрішньовенно протягом 21 дня. Аналізи включали аналіз реакції НК-клітин та аналіз клітин, що утворюють антитіла до еритроцитів овець. Було проведено <i>in vitro</i> оцінку мітогенної реакції; аналіз сироватки та антитіл;

	оцінку клітинності та життєздатності селезінки та тимусу, маси селезінки та тимусу, а також гематологічних показників. Лікування анакінрою мало мінімальний вплив на структуру та функцію імунної системи, за винятком очевидного незначного підвищення активності НК-клітин. Високі дози 200 мг/кг/добу асоціювалися з незначним підвищенням абсолютної кількості еозинофілів (модуль 2.6.6, розділ 2.6.6.9.1). Ці результати свідчать про те, що анакінра суттєво не погіршує імунну функцію, зокрема захист організму від інфекції.
дослідження механізмів дії	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
лікарська залежність	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
токсичність метаболітів	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
токсичність домішок	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
інше	Жодних подальших досліджень такого типу не проводилося
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Було проведено та/або узагальнено на основі літературних джерел широку програму фармакологічних, ФК/ФД та токсикологічних досліджень анакінри. Анакінра є рекомбінантним антагоністом рецепторів ІЛ-1, який зв'язується з рецепторами ІЛ-1 з афінністю, подібною до ендогенних ІЛ-1α та ІЛ-1β. Основна біологічна дія анакінри полягає в протидії ефектам цитокінів ІЛ-1, тим самим пом'якшуючи симптоми захворювань, спричинених ІЛ-1. Зв'язування анакінри з рецептором ІЛ-1 не призводить до утворення комплексу ліганд-рецептор, який спричиняє передачу сигналу. Дослідження анакінри <i>in vitro</i> з пухлинними клітинними лініями не продемонстрували проліферативних ефектів анакінри. Оскільки анакінра є імуномодулятором, що протидіє передачі сигналів ІЛ-1, у кількох дослідженнях

	вивчалися потенційні побічні ефекти на імунну систему, зокрема вплив на опірність організму, розсмоктування абсцесів та загальну імунну реактивність. В цілому, анакінра не демонструвала значної імуносупресії або послаблення імунної функції, зокрема захисних реакцій організму проти інфекції. In vivo анакінра пригнічувала запалення, процес руйнування кісток і дегенерації хрящів у декількох тваринних моделях артриту. Анакінра не викликала системних реакцій, крім змін у нирках та місцевих реакцій у місці ін'єкції після внутрішньовенного та підшкірного введення щурам. Потенційний вплив анакінри на розвиток імунної системи у ювенільних тварин не вивчався, хоча генетично модифіковані тварини є цінним джерелом інформації при спробах передбачити несприятливі наслідки постійного пригнічення активності IL-1. У трансгенних мишей з гіперекспресією IL-1α не було виявлено впливу на функцію кісткового мозку, кровотворення або профілі імунних клітин (15). У серії досліджень з фармакологічної безпеки, проведених на мишах, щурах, собаках та ex vivo з використанням клубової кишки морських свинок, не було виявлено жодного впливу анакінри на центральну/вегетативну нервову систему, анальгетичну активність, функції серцево-судинної, травної системи та нирок. Фармакокінетика та метаболізм анакінри у експериментальних тварин, схоже, мають просту закономірність. Препарат демонструє хорошу біодоступність після підшкірного введення. Розподіл анакінри відбувається у позаклітинний простір, а її кліренс є швидким за рахунок клубочкової фільтрації, ймовірно, з подальшою канальцевою реабсорбцією та протеолізом; менше 1 % анакінри виводиться в незміненому вигляді з сечею. Накопичення в інших органах, окрім нирок у щурів, не спостерігається. Повторне введення анакінри спричинило утворення антитіл до анакінри, що, ймовірно, стало причиною зниження виведення та накопичення в плазмі крові. У щурів рівень антитіл знижувався при продовженні введення препарату: антитіла були виявлені на 4-му тижні, але до 13-го тижня їх рівень знизився, і до 27-го тижня антитіла зникли. ФК анакінри після багаторазового введення була схожою у лабораторних тварин і людей, за винятком того, що
--	---

	антитіла до анакінри були виявлені лише у кількох пацієнтів після тривалого лікування. Антитіла до анакінри не ослабляли терапевтичний ефект анакінри у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Антитіла до анакінри не впливали на профіль безпеки пацієнтів, які отримували анакінру (16). У дослідженнях токсичності повторних доз не спостерігалось системної органної токсичності. Зміни з боку нирок були лише у щурів, які отримували дозу 200 мг/кг/добу протягом 6 місяців, і характеризувалися як хронічна прогресуюча нефропатія. Однак незначне збільшення частоти прогресуючої нефропатії (поширене порушення у самців щурів) при застосуванні дуже високих доз анакінри в ході довгострокового дослідження, ймовірно, не є ознакою прямої токсичності, а скоріше наслідком високого навантаження білками в поєднанні з видоспецифічними особливостями, що характеризуються віковим спонтанним розвитком хронічної прогресуючої нефропатії (17). Зміни в нирках були оборотними; після періоду відновлення не було виявлено жодних ознак нефропатії. Таким чином, найімовірніше, що хронічна нефропатія, яка спостерігалася в 6-місячному токсикологічному дослідженні на щурах, більше пов'язана з білковою природою анакінри, ніж зі специфічною фармакологічною/токсикологічною властивістю. У доклінічних дослідженнях з вивчення потенційних токсичних ефектів, до яких організм, що розвивається, може бути особливо чутливим (таких як мутагенність, репродуктивна токсичність, токсичність для розвитку або імунотоксичність), не було виявлено жодних небажаних ефектів. У щурів, які отримували дозу до 200 мг/кг/добу, не було виявлено негативного впливу на фертильність або репродуктивну здатність. У дослідженнях ембріо-фетальної токсичності, в яких було продемонстровано, що анакінра проникає через плаценту та впливає на ембріон і плід, не спостерігалось жодних небажаних ефектів (структурних аномалій або впливу на ріст чи життєздатність), навіть при застосуванні високих доз (до 200 мг/кг/добу) (18,19). У перед- та післянатальних дослідженнях не спостерігалось жодного впливу на ріст, дозрівання, післянатальний розвиток або репродуктивну здатність потомства (самцям вводили дози до 200 мг/кг/добу). В цілому, дані свідчать про те, що анакінра має дуже низький або нульовий потенціал прямої токсичності для
--	--

	організму, що розвивається. Регулярні дослідження канцерогенності анакінри не проводилися. Проте, потенціал анакінри до взаємодії з новими або вже сформованими пухлинами розглядався з особливим акцентом на безпосередньому утворенні пухлин (тобто мутагенному або канцерогенному), безпосередній стимуляції пухлин (через стимуляцію рецепторів пухлинних клітин) та непрямому впливі на ріст пухлин (наприклад, імуномодуляція). Оскільки анакінра є рекомбінантним людським білком, вона навряд чи може бути прямим агентом, що пошкоджує ДНК. Анакінра була оцінена в серії тестів на мутагенність і визнана немутагенною. Крім того, ні пренеопластичних уражень, пов'язаних з анакінрою, ні пухлин не спостерігалось в ході 6-місячного дослідження щоденного повторного введення анакінри щурам лінії Спрег-Доулі в дозах до 200 мг/кг/добу. Таким чином, немає жодних доказів того, що анакінра сприяє утворенню пухлин. Анакінра також може мати опосередкований вплив на ріст пухлин через імуномодуляцію. У доклінічних токсикологічних дослідженнях на щурах та мавпах не було виявлено жодних ознак імуносупресії. Крім того, анакінра суттєво не погіршує імунну функцію, зокрема захист організму від інфекцій. Таким чином, малоймовірно, що анакінра сильно погіршує здатність імунної системи розпізнавати і знищувати пухлинні клітини; схоже, вона посилює активність NK-клітин. Негативний вплив на функції навчання та пам'яті спостерігався у трансгенних мишей з ектопічною гіперекспресією IL-1α в мозку (астроцитарна експресія) з 12-го дня ембріонального розвитку (20,21). З досліджень на вагітних щурах, яким безперервно вводили анакінру за допомогою підшкірно імплантованих осмотичних мініпомп, випливає, що вплив на функції навчання та пам'яті пов'язаний із пренатальним впливом IL-1α, а не з постнатальним впливом (19). У порівнянні з дослідженнями на здорових щурах, тривалість і ступінь порушення передачі сигналів IL-1 під час ембріонального та фетального розвитку, як видається, мають вирішальне значення для подальшого розвитку організму. Дослідження пери- та постнатальної безпеки анакінри (дослідження SY05-T93-02) не виявило жодного впливу лікування на функції навчання та пам'яті в подальшому житті (багаторазовий тест у Т-подібному водному лабіринті). Однак не можна
--	---

	виключати, що постнатальна експозиція молодих особин, які перебували на грудному вигодовуванні, була недостатньою в цьому дослідженні. Тому було проведено додаткове дослідження на молодих щурах з метою вивчення впливу лікування анакінрою на розвиток функцій навчання та пам'яті, що залежать від гіпокампа, в період ювенільного розвитку (дослідження 498001). Когнітивні здібності ювенільних щурів були перевірені за допомогою тесту з використанням множинного Y-подібного водного лабіринту. Летальних випадків або відхилень від норми у клінічних ознаках чи масі тіла не спостерігалось. У всіх групах, які отримували анакінру, результати тесту на навчання при проходженні Y-подібного водного лабіринту були схожими як у період лікування, так і в період відновлення. Дослідження продемонструвало, що не було негативного впливу на просторову пам'ять та функції навчання, коли щурят з новонародженого віку до підліткового віку вводили анакінру, і що активність IL-1 у мозку не зазнає шкідливого впливу від лікування анакінрою, коли її вводили двічі на добу молодим щурам. Доступні дані свідчать про те, що у людей і тварин сигнальний шлях IL-1 присутній вже від народження, тобто сироватка новонароджених людей містить високий рівень IL-Ra (22, 23, 24). Також було показано, що анакінра розподіляється в спинномозковій рідині як у тварин (25), так і у людей (клінічне дослідження 03-AR-0298, розділ 5.3.5.1) після внутрішньовенного та підшкірного введення відповідно. Дослідження на вагітних щурах, яким підшкірно вводили анакінру за допомогою імплантованих осмотичних мініпомп, показало, що анакінра проникає через плацентарний бар'єр, отже, плід системно піддається впливу білка анакінри, і анакінру можна виявити в мозку плода (19). Ряд досліджень показує, що передача сигналів IL-1 відіграє важливу роль у роботі мозку в нормальних умовах і на ранніх стадіях розвитку (19, 26, 27, 28, 29, 30). IL-1 можна виявити в неокортексі овець, що розвивається, між 60-м і 80-м днями ембріонального розвитку, що відповідає другому триместру у людини (31). Але у щурів найвища концентрація IL-1 з'являється в корі головного мозку протягом пренатального і раннього постнатального періоду, в той час як нормальний мозок дорослої людини не має вимірюваної активності IL-1 (32). Таким чином, фармакологічні,
--	--

	фармакокінетичні та токсикологічні характеристики анакінри були визначені та задокументовані в доклінічних дослідженнях відповідно до чинних нормативних документів та рекомендацій ІСН. Результати оцінки доклінічної безпеки підтверджують доцільність підшкірного застосування анакінри як у дітей, так і у дорослих. Результати доклінічної оцінки безпеки не виявили ризиків розвитку побічних ефектів у підлітків та дорослих пацієнтів при застосуванні запропонованої схеми дозування. В цілому, результати програми доклінічних досліджень безпеки підтверджують результати клінічної програми та надають дані з безпеки, які є підставою для отримання реєстраційного посвідчення для застосування анакінри за запропонованими показаннями.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Ніна ДЕПУТАТ
 (ПІБ)