

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 № 4

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, кодовий номер клінічного випробування	Фази 2/3 рандомізоване, відкрите, у паралельних групах, у 3х руках, багатоцентрове дослідження, для дослідження ефективності та безпеки внутрішньовенного введення емапалумабу, моноклонального антитіла проти інтерферону гамма (анти-IFN γ), та анакінри, антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1), порівняно зі стандартним лікуванням, для зменшення гіперзапалення та респіраторного дистресу у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Номер протоколу: Sobi.IMMUNO-101

	Номер EudraCT: 2020-001167-93
6. Фаза клінічного випробування	2/3
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>02 квітня 2020 року</u> по <u>18 січня 2021 року</u>
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Італія та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом було заплановано рандомізацію 54 пацієнтів. фактично загалом було рандомізовано та проаналізовано 16 пацієнтів. Протягом дослідження стандарт лікування змінився, і це мало вирішальний вплив на набір учасників. В результаті лише невелика кількість пацієнтів мала б право брати участь у дослідженні, і не було можливості досягти запланованої цільової кількості пацієнтів у 54 протягом розумного періоду часу. Тому набір учасників у дослідження було закрито. Лікування та подальше спостереження за пацієнтами, які вже були зареєстровані в дослідженні, було завершено відповідно до протоколу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив емапалумабу та анакінри на гіперзапалення та функцію легень у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Первинною кінцевою точкою був успіх лікування, що визначався як відсутність потреби в інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) до 15-го дня. Для досягнення основної мети були оцінені вторинні кінцеві точки часу до ШВЛ; зміна від початкового рівня за показниками MEWS (модифікована шкала раннього попередження), SpO2 у стані спокою, PaO2/FiO2, гемогазоаналіз, додавання кисню, параметри гіперзапалення та інші відповідні лабораторні показники.
11. Дизайн клінічного дослідження	Дизайн та методи дослідження Це було рандомізоване, відкрите, у паралельних групах, у 3х рукавах багатоцентрове дослідження для вивчення ефективності та безпеки емапалумабу та анакінри у зменшенні гіперзапалення та респіраторного дистресу у дорослих пацієнтів із документально підтвердженим

	тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (інфекція SARS-CoV-2). Пацієнти віком від > 18 до < 85 років із документально підтвердженою наявністю інфекції SARS-CoV-2, респіраторного дистресу та гіперзапалення були включені до дослідження. Дослідження складалося зі скринінгу, 2-тижневого періоду лікування та 8-тижневого періоду спостереження. 2-тижневий період лікування був відкритим, і пацієнти були рандомізовані для лікування стандартним лікуванням та емапалумабом або стандартним лікуванням та анакінрою або лише стандартним лікуванням у співвідношенні 1:1:1. Емапалумаб вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій кожні 3 дні, загалом 5 інфузій (1-й день: 6 мг/кг; 4-й, 7-й, 10-й, 13-й дні: 3 мг/кг). Анакінру вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій 4 рази на день протягом 15 днів (з 1-го по 15-й день: загалом 400 мг/день, розділених на 4 дози, що вводилися кожні 6 годин). Первинну кінцеву точку оцінювали на 15-й день. Ранній візит на місце проведення мав відбутися на 28-й день. Подальше спостереження шляхом візиту на місце проведення або телефонного дзвінка мало бути проведене через 4 та 8 тижнів після закінчення періоду лікування (тижні 6 та 10). Тривалість дослідження для кожного пацієнта не перевищувала 10 тижнів. Кінець дослідження визначався як останній візит/телефонний дзвінок останнього пацієнта. Дизайн дослідження передбачав загальний розмір вибірки 54 пацієнтів і планувалося включати 2 етапи з можливістю зупинки через марність наприкінці 1 етапу, коли показники успішності мали бути порівняні між кожною з 2 груп лікування та стандартом догляду. Комітет з огляду даних, що складався з незалежних експертів з інтенсивної терапії, запалення та інфекційних захворювань, мав бути залучений до нагляду за дослідженням, моніторингу безпеки та інтерпретації результатів дослідження. Для моніторингу безпеки учасників дослідження було створено комітет з огляду безпеки (КЗБ), що складався з внутрішніх членів Sobi (з правом голосу/без права голосу) та головного координуючого дослідника (без права голосу).
--	---

	Інформація про клінічну безпеку постійно контролювалася та переглядалася КЗБ від початку дослідження до блокування бази даних. Деталі описані в окремих письмових операційних процедурах КЗБ. У пацієнтів, у яких спостерігалось погіршення клінічного стану, незалежно від рукава лікування, дослідник мав повну свободу вирішувати ввести будь-який препарат, який вважається необхідним для даного пацієнта, як рятувальну терапію.																								
12. Основні критерії включення в дослідження	Пацієнти віком від 18 до 85 років із документально підтвердженою наявністю інфекції SARS-CoV-2, респіраторним дистресом та гіперзапаленням мали право на включення.																								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та сила дії	Пацієнти отримували досліджувані лікарські засоби відповідно до графіка рандомізації, див. таблицю 1. Таблиця 1: Досліджувані лікарські засоби <table><tr><th>рукав</th><th>ДЛЗ</th><th>форма</th><th>введення</th><th>Добова доза</th><th>Режим дозування</th></tr><tr><td>A</td><td>емапалумаб</td><td>розчин</td><td>В.в. інфузія</td><td>Доба 1: 6 мг/кг Доба 4, 7, 10, 13: 3 мг/кг</td><td>Кожні 3-ті дні, загалом 5 інфузій</td></tr><tr><td>B</td><td>анакінра</td><td>розчин</td><td>В.в. інфузія</td><td>Дні 1–15: 400 мг/день всього, розділені на 4 дози, що вводяться кожні 6 годин</td><td>4 рази на день, протягом 15 днів</td></tr><tr><td>C</td><td>немає</td><td>N/A</td><td>N/A</td><td>N/A</td><td>N/A</td></tr></table> Скорочення: в.в., внутрішньовенно; ДЛЗ, досліджуваний лікарський засіб; N/A, не застосовується	рукав	ДЛЗ	форма	введення	Добова доза	Режим дозування	A	емапалумаб	розчин	В.в. інфузія	Доба 1: 6 мг/кг Доба 4, 7, 10, 13: 3 мг/кг	Кожні 3-ті дні, загалом 5 інфузій	B	анакінра	розчин	В.в. інфузія	Дні 1–15: 400 мг/день всього, розділені на 4 дози, що вводяться кожні 6 годин	4 рази на день, протягом 15 днів	C	немає	N/A	N/A	N/A	N/A
рукав	ДЛЗ	форма	введення	Добова доза	Режим дозування																				
A	емапалумаб	розчин	В.в. інфузія	Доба 1: 6 мг/кг Доба 4, 7, 10, 13: 3 мг/кг	Кожні 3-ті дні, загалом 5 інфузій																				
B	анакінра	розчин	В.в. інфузія	Дні 1–15: 400 мг/день всього, розділені на 4 дози, що вводяться кожні 6 годин	4 рази на день, протягом 15 днів																				
C	немає	N/A	N/A	N/A	N/A																				
14. Референтний препарат, доза, спосіб застосування та сила дії	Стандарт лікування																								
15. Супутня терапія	Стандарт лікування																								
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою був успіх лікування, що визначався як відсутність потреби в інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) до 15-го дня. Вторинні кінцеві точки – час до ШВЛ: зміна від початкового рівня за показниками MEWS																								

	(модифікована шкала раннього попередження), SpO2 у стані спокою, PaO2/FiO2, додавання кисню, параметри гіперзапалення та інші відповідні лабораторні параметри.
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг безпеки та переносимості: побічні ефекти, що виникають під час лікування, побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, серйозні побічні ефекти, що виникають під час лікування, лабораторні показники.
18. Статистичні методи	Див. Додаток 16.1.9 у 5.3.5.1 (Sobi.IMMUNO-101, Statistical Methods Interim Analysis Plan)
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Див. Додаток 16.2.4 у 5.3.5.1 (Sobi.IMMUNO-101, Demographic Data)
20. Результати ефективності	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив емапалумабу та анакінри на гіперзапалення та функцію легень у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Первинною кінцевою точкою був успіх лікування, що визначався як відсутність потреби в інвазивній штучній вентиляції легень (ІШВЛ) або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) до 15-го дня. • Кількість та відсоток пацієнтів з успішним лікуванням були подібними в кожній групі; 3 (60,0%) у групі емапалумабу, 4 (80,0%) у групі анакінри та 5 (83,3%) у групі стандартного лікування. • Не було виявлено статистично значущої різниці в кількості пацієнтів з успішним лікуванням між групами емапалумабом та стандартним лікуванням, або між групами анакінри та стандартним лікуванням. Порівняно з групою стандартного лікування, різниця в рівні успішності групи емапалумабом становила -0,23 (97,5% ДІ: -0,74, 0,39; р-значення 0,9394), а різниця в рівні успішності групи анакінри становила -0,03 (97,5% ДІ: -0,57, 0,54; р-значення 0,8182). • Результати аналізу чутливості первинної кінцевої точки ефективності узгоджувалися з результатами первинного аналізу. На підтвердження первинної мети були оцінені вторинні кінцеві точки: час до штучної вентиляції легень; зміна від початкового рівня в MEWS (модифікований бал раннього

	попередження), SpO2 у стані спокою, PaO2/FiO2, гемогазоаналіз, додавання кисню, параметри гіперзапалення та інші відповідні лабораторні параметри. • Порівняно зі стандартним лікуванням, не було статистично значущої різниці в часі до проведення штучної вентиляції легень для групи емапалумабу (коефіцієнт ризику 1,54 [90% ДІ: 0,15, 16,07]; р-значення 0,7595) або групи анакінри (коефіцієнт ризику 0,98 [90% ДІ: 0,09, 10,15]; р-значення: 0,9885). • Порівняно зі стандартним лікуванням, не було виявлено статистично значущої різниці у зміні показників MEWS від початкового рівня на 15-й день для групи емапалумабу (різниця середніх значень найменших квадратів: -0,63 [90% ДІ: -1,83, 0,57]; р-значення: 0,3532) або групи анакінри (різниця середніх значень найменших квадратів: 0,23 [90% ДІ: 1,01, 1,47]; р-значення: 0,7352). • Порівняно зі стандартним лікуванням, різниця у зміні показників гіперзапальності феритину, лактатдегідрогенази та D-димеру від початкового рівня на 15-й день не була статистично значущою для групи емапалумабу або групи анакінри. • Не спостерігалось статистично значущих відмінностей у зміні лабораторних показників, SpO2 у стані спокою та додаванні кисню, PaO2/FiO2 або параметрів газів крові від початкового рівня між групою емапалумабу та групою стандартного лікування, або між групою анакінри та групою стандартного лікування. Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей у результатах комп'ютерної томографії або рентгенографії, загальній виживаності, часі до виписки зі стаціонару або зміні від початкового рівня запальних біомаркерів між групою емапалумабу або анакінри та стандартом лікування через невелику кількість пацієнтів та/або велику варіабельність середніх значень у кожній групі.
21. Результати з безпеки	Вторинною метою цього дослідження було оцінити профіль безпеки та переносимості емапалумабу та анакінри у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. • У семи з 16 пацієнтів спостерігалися побічні ефекти, що виникли під час лікування (TEAE) у популяції, що досліджувалася з урахуванням безпеки: у 4 пацієнтів (80,0%) у групі емапалумабу, у 2 пацієнтів (40,0%) у

	групі анакінри та у 1 пацієнта (16,7%) у групі стандартного лікування. • Найпоширенішим терміном ТЕАЕ, що використовувався як бажаний термін (РТ), була дихальна недостатність (емапалумаб: 2 пацієнти [40,0%]; анакінра: 1 пацієнт [20,0%]). Всі інші РТс ТЕАЕ були зареєстровані у окремих пацієнтів у кожній групі лікування протягом цього дослідження. • ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 1 пацієнта в кожній групі лікування, і всі вони були легкого або середнього ступеня тяжкості. • Тяжкі ТЕАЕ були зареєстровані у 2 пацієнтів (40,0%) у групі емапалумабу та 1 пацієнта (20,0%) у групі анакінри. У кожного з цих пацієнтів спостерігалася тяжка дихальна недостатність, і жодна з них не була пов'язана з досліджуваним лікуванням. • Серйозні побічні ефекти (СПО), що виникли під час лікування, були зареєстровані у 2 пацієнтів (40,0%) у групі емапалумабу та 1 пацієнта (20,0%) у групі анакінри. У жодного пацієнта у групі стандартного лікування не спостерігалися СПО, що виникли під час лікування. У трьох пацієнтів спостерігалася СПО дихальної недостатності, що призвела до смерті, включаючи 2 пацієнтів (40,0%) у групі емапалумабу та 1 пацієнта (20,0%) у групі анакінри. Жоден з них не був пов'язаний з досліджуваним лікуванням. У цьому дослідженні не повідомлялося про інші СПО. • У двох пацієнтів (40,0%) у групі емапалумабу та у одного пацієнта (20,0%) у групі анакінри виникли ТЕАЕ, що призвели до відміни досліджуваного препарату. У одного пацієнта (20,0%) у групі емапалумабу виникла фібриляція передсердь, що призвело до відміни досліджуваного препарату. У одного пацієнта (20,0%) у групі емапалумабу та у одного пацієнта (20,0%) у групі анакінри виникла дихальна недостатність, що призвело до відміни досліджуваного препарату. • Під час дослідження не було зареєстровано жодних нових інфекцій у групі емапалумабу або тяжкої нейтропенії в групі анакінри. • Під час цього дослідження не спостерігалось суттєвих змін середніх значень лабораторних показників між групами емапалумабу та анакінри та стандартним лікуванням від початкового рівня до 15-го дня.
--	--

	• Не повідомлялося про серйозні або серйозні побічні ефекти, пов'язані з лабораторними показниками. • Не спостерігалось клінічно значущих тенденцій протягом дослідження або відмінностей між групами лікування щодо життєво важливих показників або змін електрокардіограми (ЕКГ) від скринінгу до 15-го дня. • Зразки для аналізу на наявність антитіл до препарату проти емапалумабу та анакінри, а також на наявність нейтралізуючих антитіл проти анакінри не збиралися. Основні результати дослідження представлені нижче, але основні результати представлені нижче. • Не спостерігалось статистично значущої різниці в кількості та відсотку пацієнтів з успішним лікуванням між групами емапалумабу та стандартного лікування, або між групами анакінри та стандартного лікування. Також не спостерігалось значущої різниці між групами лікування для жодної з вторинних або дослідницьких кінцевих точок. • Не виявлено жодних нових результатів щодо безпеки. Профіль безпеки та переносимості як емапалумабу, так і анакінри залишається незмінним.
22. Висновки (резюме)	Через невелику кількість пацієнтів у кожній групі, з дослідження не можна зробити остаточних висновків, але основні результати представлені нижче. • Не спостерігалось статистично значущої різниці в кількості та відсотку пацієнтів з успішним лікуванням між групами емапалумабу та стандартного лікування, або між групами анакінри та стандартного лікування. Також не спостерігалось значущої різниці між групами лікування для жодної з вторинних або дослідницьких кінцевих точок. • Не спостерігалось жодних нових результатів щодо безпеки. Профіль безпеки та переносимості як емапалумабу, так і анакінри залишається незмінним.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Ніна ДЕПУТАТ

(ПІБ)