

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 № 6

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, код клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження фази 3 з метою вивчення ефективності та безпеки застосування двох різних доз (підшкірне введення) анакінри (Кінерет®) у пацієнтів із хворобою Стілла (системний ювенільний ідіопатичний артрит та хвороба Стілла дорослих). Sobi.ANAKIN-301
6. Фаза клінічного дослідження	3

7. Період проведення клінічного випробування	з <u>13 листопада 2017 р.</u> по <u>23 травня 2019 р.</u>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США та Канада
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 81 пацієнт рандомізоване: 13 пацієнтів, 12 пацієнтів отримували лікування; 1 пацієнт у групі плацебо був виключений з набору mITT
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: продемонструвати ефективність анакінри порівняно з плацебо при хворобі Стілла, що оцінюється за критеріями ACR30, враховуючи відсутність лихоманки. Первинна кінцева точка: відповідь на лікування за критеріями ACR30 на Тижні 2 з відсутністю лихоманки, пов'язаної з захворюванням, протягом 7 днів, що передували Тижню 2. Вторинні кінцеві точки: відповідь на лікування за критеріями ACR30 на Тижні 1, враховуючи відсутність лихоманки, пов'язаної з захворюванням, протягом 24 годин перед Тижнем 1; відповідь на лікування за критеріями ACR50, ACR70 та ACR90 на Тижні 1 і Тижні 2 враховуючи відсутність лихоманки, пов'язаної з захворюванням, протягом 24 годин перед Тижнем 1 та 7 днів перед Тижнем 2; відповідь за <i>окремими компонентами</i> ACR на Тиждень 1 і Тиждень 2. Відповідь визначається як покращення на $\geq 30\%$, 50%, 70% і 90% порівняно з вихідним рівнем; відсутність лихоманки протягом 7 днів, що передують Тижню 2; відсутність лихоманки протягом 24 годин, що передують Тижню 1; зміна від вихідного рівня глобальної оцінки загальної активності захворювання (візуальна аналогова шкала, ВАШ) лікарем на Тиждень 1; зміна від вихідного рівня глобальної оцінки загального самопочуття (ВАШ) пацієнтом/батьками на Тижні 1; стійка відповідь на лікування за критеріями ACR з відсутністю лихоманки на Тиждень 4, Тиждень 8 і Тиждень 12 порівняно з відповіддю за критеріями ACR на Тижні 2; відповідь на лікування за критеріями ACR30, ACR50, ACR70 або ACR90 з відсутністю лихоманки протягом 24 годин перед Тижнем 1 або протягом 7 днів, що передують Тижню 2, Тижню 4, Тижню 8 та Тижню 12; відсутність висипу протягом 24 годин перед Тижнем 1 або протягом 7 днів, що

	передують Тижню 2, Тижню 4, Тижню 8 та Тижню 12; зміна рівня СРБ, гемоглобіну (Hb), кількості тромбоцитів та феритину порівняно з вихідним рівнем на Тижні 1, Тижні 2, Тижні 4, Тижні 8 та Тижні 12; зміна порівняно з вихідним рівнем глобальної оцінки пацієнтом/батьками болю, пов'язаного із захворюванням (ВАШ), на Тижні 1, Тижні 2, Тижні 4, Тижні 8 та Тижні 12; неактивна хвороба на Тижні 12; зміна порівняно з вихідним рівнем за балом JADAS27 на Тижні 2 і Тижні 12; час до припинення застосування досліджуваного лікарського засобу з будь-якої причини; час до припинення застосування досліджуваного лікарського засобу через недостатню ефективність або прогресування захворювання; кількість пацієнтів, у яких розпочато зменшення дози глюкокортикоїдів на Тижні 12; кількість пацієнтів зі зниженням дози глюкокортикоїдів щонайменше на 50 % на Тижні 12 порівняно з вихідним рівнем; відсоток зниження дози глюкокортикоїдів на Тижні 12 порівняно з вихідним рівнем; кінцеві точки ефективності, описані вище, для кожного рівня дози; побічні реакції (ПР) (включно з синдромом активації макрофагів), вітальні показники та лабораторні показники безпеки для оцінки безпеки; кінцеві точки імуногенності; дослідницькі фармакокінетичні кінцеві точки.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване 12-тижневе дослідження фази 3 застосування двох різних доз анакінри та 4-тижневе подальше спостереження за безпекою після прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу у пацієнтів з хворобою Стілла (системний ювенільний ідіопатичний артрит та хвороба Стілла дорослих).
12. Основні критерії включення	У дослідження включали пацієнтів чоловічої та жіночої статі з активною хворобою Стілла з масою тіла ≥ 10 кг. Пацієнти з діагнозом хвороби Стілла, встановленим більш ніж за 6 місяців до рандомізації, або пацієнти з діагнозом синдрому активації макрофагів (САР), встановленим протягом 2 місяців до рандомізації, не підлягали включенню в дослідження, так само як і пацієнти, які раніше або в даний час отримували лікування анакінрою, канакінумабом або будь-яким іншим інгібітором ІЛ-1.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Анакінра 2 мг/кг (макс. 100 мг/добу) або 4 мг/кг (макс. 200 мг/добу), підшкірно один раз на добу. Дози були скориговані відповідно до фактичної маси тіла (з округленням до найближчого кг) і залишалися незмінними протягом усього дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо у відповідному об'ємі до будь-якої з 2 різних доз анакінри, що вводилися підшкірно 1 раз на добу.
15. Супутня терапія	Якщо пацієнти отримували глюкокортикоїдну терапію, дозволялося приймати стабільну дозу протягом щонайменше 1 тижня до рандомізації. Максимальна дозволена доза становила 1 мг/кг/добу — максимально 60 мг/добу; якщо пацієнт приймав метотрексат, дозволялося приймати стабільну дозу протягом щонайменше 8 тижнів до рандомізації. Максимальна дозволена доза становила 20 мг/м ² /тиждень.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка кінцевих точок ефективності. Основний інтерес представляло порівняння між анакінрою (2 мг/кг та 4 мг/кг комбіновано) та плацебо. Див. також статистичну методологію нижче
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг побічних реакцій (ПР), серйозних побічних реакцій (СПР), вітальних показників та лабораторних показників безпеки.
18. Статистичні методи	Основний інтерес представляло порівняння між анакінрою (2 мг/кг та 4 мг/кг комбіновано) та плацебо. Первинна кінцева точка була проаналізована з використанням точних статистичних методів для бінарних даних. Пацієнти, які припинили прийом досліджуваного препарату до Тижня 2, у первинному аналізі вважалися такими, у яких не було відповіді на лікування. Наводяться частка пацієнтів із відповіддю на лікування за критеріями ACR30 у кожній групі лікування, різниця в частоті відповіді між анакінрою та плацебо, відповідний 95 % точний довірчий інтервал та значення p за точним критерієм Фішера.

	Основну вторинну кінцеву точку — відсутність лихоманки протягом 24 годин, що передували Тижню 1, аналізували з використанням точних статистичних методів для бінарних даних. Пацієнти, які припинили прийом досліджуваного препарату до Тижня 1, розглядалися в аналізі як такі, що мають лихоманку. Представлено частку пацієнтів з відсутністю лихоманки в кожній групі лікування, різницю в частках між анакінрою та плацебо, відповідний 95 % довірчий інтервал різниці та р-значення точного тесту Фішера. Безперервні основні вторинні кінцеві точки аналізували за допомогою непараметричних методів. Для порівняння між групами лікування щодо кожної кінцевої точки наведено оцінену різницю у зміні показника від вихідного рівня, відповідний 95 % довірчий інтервал, розрахований на основі статистики рангового критерію Вілкоксона, та р-значення тесту Вілкоксона–Манна–Уїтні.	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та вихідні характеристики Групи лікування були збалансовані за демографічними показниками. Співвідношення статей серед 11 пацієнтів становило 6 чоловіків і 5 жінок. Вік встановлення діагнозу хвороби Стілла та поява симптомів були подібними в обох групах. Дослідження включало більшу кількість пацієнтів дитячого віку (n=8), ніж дорослих (n=3). Як симптоми, так і тривалість захворювання були довшими в групі анакінри порівняно з плацебо. Жоден пацієнт популяції mITT не отримував системні глюкокортикоїди на момент включення в дослідження.	
20. Результати ефективності	Основна мета: продемонструвати ефективність анакінри порівняно з плацебо при хворобі Стілла, що оцінюється за критеріями ACR30, враховуючи відсутність лихоманки.	
	Кінцева точка: Відповідь на лікування за критеріями ACR30 на Тижні 2 з відсутністю	Результат: Усі пацієнти, які отримували анакінру (n=6), на відміну від жодного з пацієнтів, які

	лихоманки, пов'язаної з захворюванням, протягом 7 днів, що передували Тижню 2.	отримували плацебо (n=5), показали відповідь на лікування за ACR30 без лихоманки на Тижні 2. Різниця в частоті відповіді (1,00) була статистично значущою (95 % довірчий інтервал [0,42, 1,00], p=0,0022). Ці результати підтверджені аналізом чутливості, що враховував одного пацієнта, який припинив лікування з причин, не пов'язаних із прогресуванням хвороби, а також аналізом критичної точки.
	Вторинна кінцева точка, що підтверджує первинну мету: Відповідь на лікування за критеріями ACR30 на Тижні 1 з відсутністю лихоманки, пов'язаної із захворюванням, протягом 24 годин, що передували Тижню 1	Результат: Була зафіксована чисельна різниця на користь анакінри за показником відповіді на лікування за критеріями ACR30 (0,23) з відсутністю лихоманки.
	Вторинна кінцева точка, що підтверджує первинну мету: Відповідь на лікування за критеріями ACR50, ACR70 та ACR90 на Тижні 1 і Тижні 2 з відсутністю лихоманки, пов'язаної із захворюванням, протягом 24 годин перед Тижнем 1 та 7 днів перед Тижнем 2.	Результат: На Тижні 2 спостерігалися статистично значущі відмінності у відповідях на лікування за критеріями ACR50 (частота відповіді 1,00, 95 % ДІ [0,42, 1,00], p=0,0022), ACR70 (частота відповіді 1,00, 95 % ДІ [0,42, 1,00], p=0,0022) та ACR90 (частота відповіді 0,83, 95 % ДІ [0,24, 1,00], p=0,0152) за відсутності лихоманки на користь анакінри порівняно з плацебо. На Тижні 1 спостерігалася статистично значуща різниця у відповіді на лікування за критеріями ACR70 з відсутністю лихоманки на користь анакінри (частота відповіді 0,83, 95% ДІ [0,24, 1,00], p=0,0152).

		Були чисельні відмінності на користь анакінри у відповідях на лікування за критеріями ACR50 та ACR90 з відсутністю лихоманки на Тижні 1 між анакінрою та плацебо.
	Вторинна кінцева точка, що підтверджує первинну мету: Відповідь за <i>окремими компонентами</i> ACR на Тижні 1 і Тижні 2. Відповідь визначається як покращення на ≥ 30 %, 50 %, 70 % та 90 % від вихідного рівня.	Результати: Було виявлено статистично значущі відмінності у показниках відповіді щодо С-реактивного білка (СРБ) на Тижні 1 і Тижні 2 на користь анакінри (покращення ≥ 30 % від вихідного рівня на Тижні 1 і Тижні 2: 95 % ДІ [0,17; 0,99], $p=0,0152$; покращення ≥ 50 % та ≥ 70 % від вихідного рівня на Тижні 1: 95 % ДІ [0,24; 1,00], $p=0,0152$, та на Тижні 2: 95 % ДІ [0,42; 1,00], $p=0,0022$; покращення ≥ 90 % від вихідного рівня на Тижні 1 і Тижні 2: 95 % ДІ [0,24; 1,00], $p=0,0152$). Показники інших окремих компонентів ACR (глобальна оцінка активності захворювання лікарем [візуальна аналогова шкала, ВАШ], глобальна оцінка загального самопочуття пацієнтом/батьками [ВАШ], кількість суглобів з активним артритом, кількість суглобів з обмеженням рухливості, оцінка фізичної функції за шкалами CHAQ/SHAQ) відрізнялися чисельно на користь анакінри, проте ці відмінності не досягли статистичної значущості.
	Вторинна кінцева точка, що підтверджує первинну мету: Відсутність лихоманки	Результат: Лихоманка була відсутня у всіх пацієнтів, які отримували анакінру ($n=6$), і в жодного з пацієнтів групи плацебо ($n=5$). Різниця у

		протягом 7 днів, що передують Тижню 2.	пропорціях (1,00) була статистично значущою (95 % ДІ [0,42; 1,00], $p=0,0022$).
		Основна вторинна мета: Продемонструвати ранній початок ефективності анакінри порівняно з плацебо при хворобі Стілла.	
		Кінцева точка: Відсутність лихоманки протягом 24 годин, що передують Тижню 1.	Результат: Не було статистично значущої різниці у відсутності лихоманки протягом 24 годин, що передували Тижню 1, між анакінрою та плацебо.
		Кінцева точка: Зміна від вихідного рівня в глобальній оцінці лікарем активності захворювання (ВАШ) на Тиждень 1.	Результат: Спостерігалася чисельно більша зміна від вихідного рівня глобальної оцінки лікарем активності захворювання на користь анакінри (ВАШ від 0 до 100 мм) (різниця Ходжеса-Лемана [Х-Л] - 14,3; ДІ [-59,9, 24,0], $p=0,3290$).
		Кінцева точка: Зміна від вихідного рівня в глобальній оцінці загального самопочуття пацієнтом/батьками (ВАШ) на 1-му тижні.	Результат: Спостерігалася чисельно більша зміна від вихідного рівня глобальної оцінки загального самопочуття пацієнтом/батьками на користь анакінри (ВАШ від 0 до 100 мм) (різниця Х-Л -33,4; ДІ [-76,0, 20,0], $p=0,1714$).
		Кінцева точка: Зміна рівня СРБ від вихідного рівня на Тиждень 1.	Результат: Спостерігалася статистично значуща різниця у зміні СРБ від вихідного рівня на користь анакінри (різниця Н-Л -68,3 мг/л; ДІ [-175,0, -2,2], $p=0,0303$).
		Вторинна мета: Оцінити стійку ефективність анакінри порівняно з плацебо у пацієнтів, які досягли щонайменше відповіді на лікування за критеріями ACR30 на Тижні 2.	

	Кінцева точка: Стійка відповідь на лікування за критеріями ACR з відсутністю лихоманки на Тижні 4, Тижні 8, Тижні 12 порівняно з відповіддю за критеріями ACR на Тижні 2.	Результат: Відповідь на лікування за критеріями ACR30 без лихоманки зберігалася у всіх пацієнтів до Тижня 12 (за винятком єдиного випадку у одного пацієнта на Тижні 4 через епізод лихоманки). Це також стосувалося відповіді за критеріями ACR50, ACR70 та ACR90 з відсутністю лихоманки. Жоден з пацієнтів, які отримували плацебо, не відповів на лікування на Тижні 2, і до Тижня 6 всі пацієнти, які отримували плацебо, припинили досліджуване лікування. У групі плацебо не спостерігалася стійкої відповіді на лікування за критеріями ACR.
	Вторинна мета: Оцінити ефективність анакінри порівняно з плацебо протягом 12-тижневого лікування.	
	Кінцева точка: Відповідь на лікування за критеріями ACR30, ACR50, ACR70 або ACR90 з відсутністю лихоманки протягом 24 години перед Тижнем 1 або протягом 7 днів, що передували візиту на Тижні 2, Тижні 4, Тижні 8 та Тижні 12.	Результат: Відповідь на лікування за критеріями ACR30 зберігалася у всіх пацієнтів до Тижня 12 (за винятком єдиного випадку у одного пацієнта на Тижні 4 через епізод лихоманки). Це також стосувалося відповіді на лікування за критеріями ACR50, ACR70 та ACR90. Жоден з пацієнтів, які отримували плацебо, не мав відповіді на лікування на Тижні 2, і до Тижня 6 всі пацієнти, які отримували плацебо, припинили досліджуване лікування. У групі плацебо не спостерігалася стійкої відповіді на АЦР. Відсутність лихоманки протягом тривалого часу спостерігалася у всіх пацієнтів, які отримували анакінру (за винятком

		одного пацієнта, у якого лихоманка виникла одноразово на 4-му тижні), тоді як лихоманка продовжувала спостерігатися у більшій частки пацієнтів, які отримували плацебо.
	Кінцева точка: Відсутність висипу протягом 24 години до Тижня 1 або протягом 7 днів, що передують Тижню 2, Тижню 4, Тижню 8 та Тижню 12.	Результати: На Тижні 1 висип зник у 3 із 6 пацієнтів, які отримували анакінру, та у 4 із 5 пацієнтів, які отримували плацебо. На Тижні 2 висип був відсутній у 5 із 6 пацієнтів, які отримували анакінру, і у 2 із 4 пацієнтів, які отримували плацебо. На Тижні 4 висип був відсутній у 5 із 6 пацієнтів, які отримували анакінру, та у 1 із 2 пацієнтів, які отримували плацебо. На Тижні 8 висип був відсутній у 6 із 6 пацієнтів, які приймали анакінру, а на Тижні 12 — у 5 із 6 пацієнтів, які приймали анакінру. Жоден із пацієнтів, які отримували плацебо, не лікувався більше 6 тижнів.
	Кінцева точка: Зміна рівня СРБ, гемоглобіну (Hb), кількості тромбоцитів і феритину на Тиждень 1, Тиждень 2, Тиждень 4, Тиждень 8 і Тиждень 12 порівняно з вихідним рівнем.	Результати: Відбулося швидке зниження підвищеного вихідного рівня СРБ на Тиждень 1, коли у 5 із 6 пацієнтів, які отримували анакінру, рівень СРБ був нормальним, що зберігалось протягом усього дослідження. У групі плацебо подібної картини не спостерігалось. У пацієнтів, які приймали анакінру, спостерігалось незначне і стійке підвищення рівня гемоглобіну до Тижня 8. У пацієнтів, які

		отримували плацебо, спостерігалось незначне зниження Hb на Тижні 1 та Тижні 2 порівняно з низькими вихідними рівнями Hb. У пацієнтів, які приймали анакінру, спостерігалось зниження дещо підвищеного вихідного рівня тромбоцитів на Тижні 2, який залишався на низькому рівні протягом усього дослідження. У пацієнтів, які приймали плацебо, такого зниження не спостерігалось. У пацієнтів, які приймали анакінру, спостерігалось помітне зниження підвищеного рівня феритину порівняно з вихідним рівнем на Тижні 1, яке продовжувало знижуватися до Тижня 4, а потім залишалось на низькому рівні протягом усього дослідження. У групі плацебо на Тижні 1 спостерігалось лише незначне зниження підвищеного рівня феритину порівняно з вихідним рівнем.
	Кінцева точка: Зміна від вихідного рівня глобальної оцінки пацієнтом/батьками болю, пов'язаного з захворюванням (ВАШ), на Тижні 1, Тижні 2, Тижні 4, Тижні 8 та Тижні 12 дослідження	Результат: У 5 із 6 пацієнтів, які отримували анакінру, спостерігалось помітне зниження глобальної оцінки пацієнтами/батьками болю, пов'язаного з хворобою (ВАШ), порівняно з вихідним рівнем (в середньому 66 балів) на Тижні 1 (нижче 10 балів), яке зберігалось протягом усього дослідження. Менш помітне зниження від вихідного рівня до стійких балів нижче 10

		спостерігалось лише у 2 пацієнтів, які отримували плацебо.
	Кінцева точка: Неактивна хвороба на Тиждень 12.	Результат: 3 із 6 пацієнтів, які отримували анакінру, мали неактивну хворобу на Тиждні 12. Жоден пацієнт, який приймав плацебо, не мав неактивного захворювання на момент відміни препарату.
	Кінцева точка: Зміна від вихідного рівня за балом JADAS27 на Тиждень 2 і Тиждень 12.	Результат: В обох групах спостерігалось зниження балів JADAS27. Зниження було більшим у групі анакінри (Тиждень 2, середня зміна в групі анакінри -21,4; середня зміна в групі плацебо - 15,8). Зниження показників у пацієнтів, які приймали анакінру на Тиждні 2, зберігалось і на Тиждень 12.
	Вторинна мета: Оцінити час до припинення прийому препарату анакінра порівняно з плацебо.	
	Кінцева точка: Час до припинення прийому досліджуваного препарату з будь-якої причини.	Результати: Жоден з пацієнтів, які отримували анакінру, не припинив прийом досліджуваного препарату до Тижня 12, тоді як всі пацієнти, які отримували плацебо, припинили прийом препарату до Тижня 6.
	Кінцева точка: Час до припинення прийому препарату через недостатню ефективність або прогресування захворювання.	Результат: Усі пацієнти, які отримували плацебо, припинили прийом досліджуваного препарату до Тижня 6, з них 2 пацієнти припинили прийом препарату через прогресування захворювання (до Тижня 1 та Тижня 4), 2 пацієнти припинили прийом препарату через недостатню ефективність

		(Тиждень 1 і Тиждень 2) та один пацієнт припинив прийом препарату з іншої причини (Тиждень 6).
Вторинна мета: Оцінка зниження дози глюкокортикоїдів у пацієнтів, які отримували анакінру, та пацієнтів групи плацебо.		
Кінцева точка: Кількість пацієнтів, які розпочали зниження дози глюкокортикоїдів на Тиждень 12.	Результат: Не застосовується (жоден пацієнт з групи mITT не отримував системні глюкокортикоїди на момент включення в дослідження).	
Кінцева точка: Кількість пацієнтів зі зниженою дозою глюкокортикоїдів щонайменше на 50 % на Тижні 12 порівняно з вихідним рівнем.	Результат: Не застосовується (жоден пацієнт з групи mITT не отримував системні глюкокортикоїди на момент включення в дослідження).	
Кінцева точка: Відсоткове зниження дози глюкокортикоїдів на Тижні 12 порівняно з вихідним рівнем.	Результат: Не застосовується (жоден пацієнт з групи mITT не отримував системні глюкокортикоїди на момент включення в дослідження).	
Вторинна мета: Оцінити ефективність анакінри у 2 окремих групах доз.		
Кінцева точка: Кінцеві точки ефективності, як описано вище.	Результати: Через невелику кількість включених пацієнтів, аналіз щодо 2 груп доз анакінри не проводився. Всі пацієнти, які отримували анакінру, відповідали на лікування, незалежно від того, яку дозу вони отримували.	
Мета дослідження: Оцінити безпеку анакінри.		
Кінцева точка: ПР (включаючи зокрема см) , основні вітальні	Результат: ПР:	

	показники та лабораторні оцінки безпеки.	Частота виникнення ПР була подібною у пацієнтів, які отримували анакінру та плацебо. Про ПР повідомлялося у 6 (100%) пацієнтів у групі анакінри та 4 (66,7%) пацієнтів у групі плацебо. Усі ПР у групі анакінри були розцінені як несерйозні та легкі за ступенем тяжкості. У групі плацебо був один пацієнт із СПР тяжкого ступеня (лімфома). У групі анакінри реакції в місці ін'єкції у 2 пацієнтів, еритема в місці ін'єкції та висип у місці ін'єкції у 1 пацієнта та алопеція у 1 пацієнта були класифіковані дослідником як пов'язані з лікуванням. У групі плацебо запаморочення та головний біль у 1 пацієнта були класифіковані як пов'язані з лікуванням. У групі анакінри не було жодних ПР, пов'язаних з лікуванням, що призвели до відміни лікування. Один пацієнт у групі плацебо, у якого було діагностовано лімфому, був виключений із дослідження. Летальних випадків у дослідженні не було. У пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, не було жодного епізоду синдрому активації макрофагів. <i>Вітальні показники:</i> не було виявлено жодних закономірностей або тенденцій у зміні маси тіла або вітальних показників у пацієнтів, які
--	--	--

		отримували анакінру, і результати були порівнянними з плацебо. <i>Результати лабораторних досліджень:</i> На вихідному рівні у всіх пацієнтів були ознаки системного запалення зі зниженим рівнем гемоглобіну, підвищеним рівнем нейтрофілів і підвищеним рівнем тромбоцитів у всіх пацієнтів, крім одного. Ці рівні нормалізувалися під час лікування анакінрою. У пацієнтів обох груп лікування були підвищені показники тригліцеридів. У більшості випадків ці підвищення були транзиторними, але більш помітними у групі анакінри, без залежності від дози. Голодування перед забором зразків не вимагалось.
21. Результати з безпеки		
22. Висновок (резюме)	Первинний об'єктивний висновок: Анакінра є ефективним засобом для лікування хвороби Стілла, що підтверджується перевагою над плацебо за первинною кінцевою точкою відповіді на лікування за критеріями ACR30 з	

	відсутністю лихоманки на Тиждень 2 у цьому дослідженні. Надійність результату підтверджена аналізом чутливості. Ефективність підтверджується перевагою над плацебо у відповідях на лікування за критеріями ACR50, ACR70 та ACR90 з відсутністю лихоманки на Тиждень 2. Основні вторинні цілі: • Про ранній початок дії анакінри свідчить чисельно вища частка відповідей за критеріями ACR порівняно з плацебо на Тижні 1. Різниця на користь анакінри порівняно з плацебо показана у відповіді на лікування за критеріями ACR70 з відсутністю лихоманки на Тиждень 1. • Анакінра швидко нормалізує рівень С-реактивного білка, на відміну від плацебо. • Вже на Тижні 1 спостерігаються чисельні покращення на користь анакінри порівняно з плацебо в глобальній оцінці лікарем активності захворювання та в глобальній оцінці пацієнтом/батьками загального самопочуття. Вторинні цілі щодо ефективності: • Продемонстрована ефективність анакінри щодо відповіді на лікування за критеріями ACR30, ACR50, ACR70 та ACR90 на Тиждень 2 зберігається на Тиждень 4, Тиждень 8 і Тиждень 12. • Менша частка пацієнтів, які отримували анакінру, протягом дослідження мали лихоманку або висип, зумовлені хворобою Стілла, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. • У пацієнтів, які отримували анакінру, спостерігається швидке зниження рівня СРБ вже на Тижні 1, яке зберігається протягом усього дослідження. У пацієнтів, які отримували плацебо, цього не спостерігається. • Окрім СРБ, інші лабораторні показники, пов'язані з захворюванням, такі як рівень гемоглобіну, тромбоцитів та феритину, демонструють покращення у пацієнтів, які
--	---

	отримували анакінру, чого не спостерігається у пацієнтів, які отримували плацебо. • У 50% пацієнтів, які приймали анакінру, на Тиждень 12 захворювання було неактивне. Жоден з пацієнтів, які приймали плацебо, не мав неактивного захворювання момент припинення дослідження. • Усі пацієнти, які отримували анакінру, завершили період дослідження з позитивними результатами лікування, тоді як усі пацієнти, які отримували плацебо, припинили прийом препарату до Тижня 6 через прогресування захворювання, недостатню ефективність або з інших причин. Об'єктивні висновки щодо показників ФК: • Концентрації анакінри у сироватці крові перед введенням препарату підтверджують застосування анакінри. • Фармакокінетичні показники у стані рівноваги на Тижні 12 у 2 пацієнтів дитячого віку відповідають наявним даним з фармакокінетики анакінри. • Підсумок щодо досягнення цілі ефективності: • Відсутність у школі або на роботі через хворобу Стілла була дещо нижча серед пацієнтів, які приймали анакінру до Тижня 2. У групі анакінри не було пропусків школи або роботи через хворобу Стілла на Тиждень 12. Об'єктивний висновок дослідження: • Як С-реактивний білок, так і кальпротектин є достовірними показниками лікувального ефекту анакінри при хворобі Стілла, оскільки обидва маркери демонструють помітне зниження у пацієнтів, які отримували анакінру, але не у пацієнтів, які отримували плацебо. Об'єктивний висновок щодо безпеки: • У дослідженні не було виявлено жодних суттєвих неочікуваних результатів з безпеки, а отримані результати узгоджувалися із відомим профілем безпеки анакінри.
--	--

	• Об'єктивні висновки щодо імуногенності: • У всіх пацієнтів, які отримували анакінру, в певний момент часу під час дослідження утворювалися антитіла до препарату, але не спостерігалось вироблення нейтралізуючих антитіл. • Утворення антитіл до препарату не впливає на клінічну ефективність або показники безпеки.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Ніна ДЕПУТАТ
(ПІБ)