

### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	ЕббВі Айрленд НЛІ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA); ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
<b>4. Проведені дослідження</b>	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження І фази для оцінки біодоступності АВТ-494 у дозі 45 мг при введенні у вигляді однієї таблетки порівняно з введенням таблетки 30 мг (формула ER8) разом з таблеткою 15 мг (формула ER7), а також для оцінки впливу їжі на біодоступність однієї таблетки 45 мг M16-094 Версія 1
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 10 квітня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 09 червня 2017 р.
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 24; Фактична кількість пацієнтів, включених у дослідження: 24; Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 24; Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 24; Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 24.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	1. Порівняти у здорових людей біодоступність АВТ-494 (упадацитинібу) у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) з біодоступністю референтної дози 45 мг, введеної у вигляді таблетки 15 мг і таблетки 30 мг (відповідно формули ER7 та ER8) у стані натще, а також 2. Оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі на біодоступність таблетованої форми упадацитинібу (за формулою ER19Y) у здорових людей.

<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням з одноразовим введенням, яке складалося з трьох періодів і шести послідовностей за перехресним дизайном за участю 24 дорослих людей з гарним загальним станом здоров'я. Учасників дослідження випадковим чином розподіляли у рівній кількості у групи для застосування досліджуваного препарату в одній з шести послідовностей (по 4 учасника для кожної послідовності) за такими схемами введення досліджуваного препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Схема А:</b> одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні у стані натще (тест для схеми В і контроль для схеми С).</li> <li>• <b>Схема В:</b> одноразове застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у вигляді таблетки 15 мг (формула ER7) і таблетки 30 мг (формула ER8) при введенні у стані натще (контроль для схеми А).</li> <li>• <b>Схема С:</b> одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест для схеми А).</li> </ul> <p>Проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали протягом 72 годин після введення препарату під час кожного періоду дослідження.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Здорові добровольці чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років з гарним загальним станом здоров'я.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення Діапазон доз: таблетки по 15 мг, 30 мг і 45 мг</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не є застосовним</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не є застосовним</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Не є застосовним</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.</p>

<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p>Для оцінки відносної біодоступності досліджувану таблетку 45 мг при введенні за схемою А (формула ER19Y) у стані натще порівнювали з референтною дозою 45 мг при введенні за схемою В (формули ER7 і ER8) у стані натще. Для оцінки впливу їжі досліджувану схему С (формула ER19Y, при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі) порівнювали з референтною схемою А (формула ER19Y, при введенні у стані натще). Біодоступність будь-якої досліджуваної схеми відносно біодоступності відповідної референтної схеми оцінювали за допомогою точкових величин та відповідних 90%-х довірчих інтервалів, визначених за допомогою аналізу натуральних логарифмів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> і <math>AUC_{\infty}</math>.</p>																								
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b></p>	<p><b>Таблиця 5. Демографічні показники у учасників</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Всі учасники, включені у дослідження (N=24)</b></td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>37,8 ± 11,2</td> <td>24 - 55</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>76,2 ± 9,4</td> <td>55 - 91</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>175 ± 9,4</td> <td>155 - 194</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>25,0 ± 2,8</td> <td>20 - 29</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">21 чоловік (87,5%), 3 жінки (12,5%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">12 європейців (50%), 9 афроамериканців (37,5%), 3 – змішана раса (12,5%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	<b>Всі учасники, включені у дослідження (N=24)</b>			Вік (роки)	37,8 ± 11,2	24 - 55	Маса тіла (кг)	76,2 ± 9,4	55 - 91	Зріст (см)	175 ± 9,4	155 - 194	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	25,0 ± 2,8	20 - 29	Стать	21 чоловік (87,5%), 3 жінки (12,5%)		Раса	12 європейців (50%), 9 афроамериканців (37,5%), 3 – змішана раса (12,5%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																							
<b>Всі учасники, включені у дослідження (N=24)</b>																									
Вік (роки)	37,8 ± 11,2	24 - 55																							
Маса тіла (кг)	76,2 ± 9,4	55 - 91																							
Зріст (см)	175 ± 9,4	155 - 194																							
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	25,0 ± 2,8	20 - 29																							
Стать	21 чоловік (87,5%), 3 жінки (12,5%)																								
Раса	12 європейців (50%), 9 афроамериканців (37,5%), 3 – змішана раса (12,5%)																								

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наведені нижче:</p> <p>Нижче наведені точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності упадацитинібу при його одноразовому введенні натще у дозі 45 мг у вигляді таблетки за формулою ER19Y порівняно з одноразовим введенням натще у дозі 45 мг у вигляді таблеток за формулами ER7 і ER8, а також вплив їжі з високим вмістом жирів на системний вплив таблетки за формулою ER19Y.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики*</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Схема А порівняно зі схемою В</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>94,1</td> <td>84,3</td> <td>1,116</td> <td>0,998 - 1,247</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>702</td> <td>709</td> <td>0,990</td> <td>0,935 - 1,048</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>717</td> <td>724</td> <td>0,992</td> <td>0,935 - 1,051</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Схема С порівняно зі схемою А</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>111</td> <td>94,1</td> <td>1,176</td> <td>1,053 - 1,314</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>921</td> <td>702</td> <td>1,313</td> <td>1,239 - 1,390</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>933</td> <td>717</td> <td>1,301</td> <td>1,227 - 1,379</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема А: одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні у стані натще (тест).</p> <p>Схема В: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у вигляді таблетки 15 мг (формула ER7) і таблетки 30 мг (формула ER8) при введенні у стані натще (контроль).</p> <p>Схема С: одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест).</p> <p>а Одиницями вимірювання величин <math>C_{max}</math> і <math>AUC</math> відповідно є <math>ng/ml</math> і <math>ng \cdot год./мл</math></p>	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики*	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Схема А порівняно зі схемою В	$C_{max}$	94,1	84,3	1,116	0,998 - 1,247	$AUC_t$	702	709	0,990	0,935 - 1,048	$AUC_{\infty}$	717	724	0,992	0,935 - 1,051	Схема С порівняно зі схемою А	$C_{max}$	111	94,1	1,176	1,053 - 1,314	$AUC_t$	921	702	1,313	1,239 - 1,390	$AUC_{\infty}$	933	717	1,301	1,227 - 1,379
Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики*			Центральні значення		Відносна біодоступність																																					
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																																						
Схема А порівняно зі схемою В	$C_{max}$	94,1	84,3	1,116	0,998 - 1,247																																						
	$AUC_t$	702	709	0,990	0,935 - 1,048																																						
	$AUC_{\infty}$	717	724	0,992	0,935 - 1,051																																						
Схема С порівняно зі схемою А	$C_{max}$	111	94,1	1,176	1,053 - 1,314																																						
	$AUC_t$	921	702	1,313	1,239 - 1,390																																						
	$AUC_{\infty}$	933	717	1,301	1,227 - 1,379																																						
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Всі три перевірені схеми введення добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																										
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>Одноразове введення упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг за формулою ER19Y забезпечувало величини <math>AUC</math> та <math>C_{max}</math>, які були еквівалентними величинам, що досягалися при введенні упадацитинібу у дозі 45 мг у вигляді однієї таблетки 15 мг (формула ER7) та однієї таблетки 30 мг (формула ER8) у стані натще. Введення таблетки, виготовленої за формулою ER19Y, після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі призводило до збільшення величини <math>C_{max}</math> і величини <math>AUC</math> відповідно лише на 18% і 40% порівняно з введенням у стані натще.</p>																																										

Менеджер з реєстрації  
ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ  
в Україні

  
(підпис)

Наталія Азьмук

## ЗМІСТ

	назва	стор
1.	Звіт про доклінічні дослідження	2
2.	Звіт про клінічне випробування M13-401	21
3.	Звіт про клінічне випробування M13-537	30
4.	Звіт про клінічне випробування m13-539	38
5.	Звіт про клінічне випробування M13-540	44
6.	Звіт про клінічне випробування M13-541	50
7.	Звіт про клінічне випробування M13-542 – Період 1	54
8.	Звіт про клінічне випробування M13-543	63
9.	Звіт про клінічне випробування M13-545 – Тиждень 24	71
10.	Звіт про клінічне випробування M13-547	83
11.	Звіт про клінічне випробування M13-548	89
12.	Звіт про клінічне випробування M13-549 – Період 1	92
13.	Звіт про клінічне випробування M13-549 – Тиждень 60	100
14.	Звіт про клінічне випробування M13-550	107
15.	Звіт про клінічне випробування M13-551	115
16.	Звіт про клінічне випробування M13-740	121
17.	Звіт про клінічне випробування M13-845	131
18.	Звіт про клінічне випробування M14-174	145
19.	Звіт про клінічне випробування M14-465 – Тиждень 26	152
20.	Звіт про клінічне випробування M14-624	165
21.	Звіт про клінічне випробування M14-625	169
22.	Звіт про клінічне випробування M14-663 – Тиждень 60	172
23.	Звіт про клінічне випробування M14-677	180
24.	Звіт про клінічне випробування M14-678	184
25.	Звіт про клінічне випробування M14-679	188
26.	Звіт про клінічне випробування M14-680	194
27.	Звіт про клінічне випробування M15-221	202
28.	Звіт про клінічне випробування M15-550	206
29.	Звіт про клінічне випробування M15-555 – Період 1	214
30.	Звіт про клінічне випробування M15-555 – Тиждень 48	222
31.	Звіт про клінічне випробування M15-558	229
32.	Звіт про клінічне випробування M15-868	235
33.	Звіт про клінічне випробування M15-878	242
34.	Звіт про клінічне випробування M16-094	247
35.	Звіт про клінічне випробування M16-552	251
36.	Звіт про клінічне випробування M17-221	255

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	РІНВОК
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рінвок показаний для лікування дорослих пацієнтів з помірно-важким ревматоїдним артритом в активній формі з неадекватною відповіддю або непереносимістю одного чи кількох протиревматичних препаратів, які модифікують перебіг захворювання (DMARD). Рінвок може застосовуватися в якості монотерапії або разом з метотрексатом чи іншими традиційними синтетичними DMARD (csDMARD).
2) проведені дослідження	Так. Основні токсикологічні та фармакологічні дослідження з безпеки проводиться відповідно до правил GLP та інструкцій ICH.
2. Фармакологія:	Патогенна роль запальних цитокінів при ревматоїдному артриті добре відома. Сімейство Янус-кіназ (JAK) представлене 4 типами: JAK1, JAK2, JAK3 та тирозинкіназа 2 (TYK2). Ці цитоплазматичні тирозинкінази пов'язані з мембранними цитокіновими рецепторами, які опосередковують передачу сигналів численних цитокінів і факторів росту. Активація шляхів JAK ініціює експресію факторів виживання та посилює вироблення додаткових цитокінів, хемокінів та інших молекул, які полегшують клітинну передачу лейкоцитів і проліферацію клітин. Все це сприяє патогенезу множинних запальних та аутоімунних порушень. Отже, інгібітори JAK представляють інтерес для лікування ревматоїдного артриту (РА), а також для лікування інших імуно-обумовлених запальних порушень.
1) первинна фармакодинаміка	<p><b>Первинна фармакодинаміка <i>in vitro</i></b></p> <p>Активність упадацитинібу по відношенню до рекомбінантних доменів кінази сімейства JAK визначали в ізольованих ферментних комплексах людини, використовуючи біохімічні аналізи <i>in vitro</i> в присутності аденозин-5'-трифосфату (АТР) в якості конкурентного інгібітора (0,1 мМ АТР). Результати дослідження показали, що упадацитиніб є зворотним інгібітором конкурентного АТР та інгібує JAK1 та JAK2 на рівні IC50 = 0,043 мкМ та 0,12 мкМ, демонструючи при цьому менш потужну активність по відношенню до комплексів JAK3 (IC50 = 2,3 мкМ) та TYK2 (IC50 = 4,7 мкМ), відповідно. Таким чином, активність упадацитинібу по відношенню до JAK1 та JAK2 на рівні ферментів була відносно однаковою. Тому JAK1 і JAK2 можуть бути</p>

потенційними мішенями на рівень клінічної експозиції ( $C_{max} = 105$  нМ).

Вплив та клітинну активність упадацитинібу при інгібуванні JAK досліджували у трьох різних клітинних лініях людини. У Т-бластних клітинах людини упадацитиніб інгібував фосфорилування індукованого IL-2 STAT5 (зчитування, залежне від JAK1/3) при EC50 на рівні 13 нМ. Більше того, упадацитиніб інгібував фосфорилування індукованого IL-6 STAT3 (зчитування, залежне від JAK1/JAK2) у клітинах TF-1 еритролейкемії людини при EC50 на рівні 9 нМ. Для оцінки впливу упадацитинібу на інгібування JAK2 у клітинному контексті вивчали інгібування фосфорилування STAT5, індукованого EPO, в клітинах UT-7 мегакаріобластного лейкозу людини. Упадацитиніб інгібував фосфорилування STAT5, індуковане EPO, при EC50 на рівні 628 нМ.

#### ***Первинна фармакодинаміка in vivo***

Активність упадацитинібу *in vivo* оцінювали на гострому індукованому конканаваліном А (Con A) IFN $\gamma$  у самців щурів лінії Льюїс, що, на думку заявника, є механізмом, залежним від JAK1. Однак зазначається, що вивільнення IFN $\gamma$ , індуковане Con A, також може викликати активацію механізмів, залежних від JAK2. Було продемонстровано, що одноразове пероральне введення упадацитинібу (0,1-10 мг/кг за 30 хв до Con A; 10 мг/кг, в/в) у дозозалежний спосіб інгібує вивільнення IFN $\gamma$  у плазмі щурів при ED50 та ED80 на рівні 0,4 мг/кг і 5,8 мг/кг, відповідно. Ефективність упадацитинібу при зменшенні запалення оцінювали в моделі артриту, індукованого ад'ювантом (AIA), у самок щурів лінії Льюїс в умовах *in vivo*. Пероральні дози упадацитинібу (0,1–10 мг/кг двічі на добу протягом 10 днів) призводили до зменшення набряку лапи та ерозії кісток залежно від дози та експозиції при ефективній загальній концентрації лікарської речовини у плазмі крові на рівні 85 нг\*год/мл (AUC0-12г), що приблизно в 5 разів нижче порівняно з клінічною стійкою експозицією 420 нг \* год / мл (AUC0-24г) у пацієнтів з РА. У підсумок слід зазначити, що результати досліджень *in vivo* продемонстрували здатність упадацитинібу при пероральному застосуванні інгібувати запальний фенотип після індукції експериментального артриту у щурів.

Для оцінки селективності упадацитинібу *in vivo* рівень інгібування JAK у зразках цільної крові щурів досліджували *ex vivo* після стимуляції IL-7 фосфорилуванням STAT5. У самок щурів перорально застосований упадацитиніб (1-100 мг/кг, ПО) інгібував індукований IL-7 pSTAT5, механічну кінцеву точку JAK1 та JAK 3, при значенні IC50 на рівні приблизно 20 нМ. Крім того, у щурів лінії Спраг-Доулі вивчали здатність багаторазових пероральних доз упадацитинібу (0,3-30 мг/кг, ПО, двічі на добу протягом двох тижнів) інгібувати циркулюючі

	<p>кількості NK-клітин внаслідок пригнічення активності JAK3. Пероральне застосування упадацитинібу протягом двох тижнів знижувало кількості циркулюючих NK-клітин, біомаркера PD при інгібуванні JAK3, на 50% при AUC<sub>0-12год</sub> 520 нг•год/мл. У сукупності представлені дані вказують на те, що при клінічно значущих концентраціях в організмі упадацитиніб є інгібітором передачі сигналів, залежних від JAK1 та JAK3, в умовах <i>in vivo</i>. Функціональну селективність упадацитинібу по відношенню до TyK2 не оцінювали в умовах <i>in vivo</i>. Хоча упадацитиніб був розроблений для селективного інгібування активності JAK1, мінімізуючи при цьому вплив на JAK2 та JAK3, профіль його селективності для сімейства JAK викликає питання. На рівні ферментів активність упадацитинібу по відношенню до JAK1 та JAK2 була порівняно схожою. При цьому упадацитиніб здатен пригнічувати залежну від JAK3 активність при клінічно значущих концентраціях в організмі. Крім того, результати досліджень токсичності (подібні до результатів, які повідомляли стосовно інших неселективних інгібіторів JAK, зокрема щодо впливу на гематологічну систему (зменшення лімфоцитів та маси еритроцитів) при концентраціях, що відповідають або дещо перевищують клінічну експозицію) вказують на широкий інгібіторний ефект упадацитинібу по відношенню до JAK.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Селективність зв'язування упадацитинібу досліджували відносно панелі з понад 70 білкових кіназ людини на широкому екрані селективності кіном. З кіназ цієї панелі шість кіназ, які не належать до сімейства JAK, продемонстрували IC<sub>50</sub> нижче 5 мкМ, а дві не-JAK кінази мали IC<sub>50</sub>, рівний або менший 1 мкМ (Rock1 при 1 мкМ та Rock2 при 0,42 мкМ). Таким чином, упадацитиніб, скоріше за все, є вибіркоким по відношенню до низки різних кіназ, які не належать до сімейства JAK, і навряд чи взаємодіє з протестованими кіназами при клінічно значущих експозиціях (C<sub>max</sub> = 105 нМ).</p> <p>Профіль упадацитинібу відносно його нецільової активності досліджували на основі широкої панелі з 79 різних рецепторів, іонних каналів, ферментів та транспортерів. Упадацитиніб (10 мкМ) не впливав на контрольне специфічне зв'язування більш ніж на 50% у будь-якому з різних протестованих рецепторів, іонних каналів або транспортерів. Результати вказують на низький ризик нецільової активності при застосуванні упадацитинібу при терапевтичних концентраціях у плазмі (клінічний C<sub>max</sub> = 105 нМ).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Упадацитиніб оцінювали в серії досліджень фармакології безпеки, які були проведені відповідно до вимог GLP в умовах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. Профіль безпеки для ЦНС / нервово-поведінкової безпеки оцінювали у щурів. При аналізі батареї стандартних тестів (FOB) у самців щурів упадацитиніб (10, 50, 100 мг/кг, перорально) не викликав жодних</p>



	<p>нервово-поведінкових ефектів при пероральних дозах 10 мг/кг (<math>C_{max} = 0,47</math> мкг/мл) і 50 мг/кг (<math>C_{max} = 5,2</math> мкг/мл, що забезпечило маржу експозиції в 126 разів вище <math>C_{max}</math> при клінічному застосуванні). При найвищій дозі 100 мг/кг (<math>C_{max} = 13,5</math> мкг/мл) упадацитиніб викликав значне зниження локомоторної активності.</p> <p>Вплив упадацитинібу на систему дихання досліджували на щурах за допомогою плетизмографії всього тіла. Після одноразового перорального застосування упадацитинібу методом примусового годування (10, 50, 100 мг/кг, перорально) у самців щурів не спостерігали впливу на частоту дихання, дихальний об'єм або хвилинний об'єм при застосуванні препарату в дозі 100 мг/кг (<math>C_{max} = 3,9</math> мкг/мл, що забезпечило маржу експозиції в 95 разів вище <math>C_{max}</math> при клінічному застосуванні (41 нг/мл)).</p> <p>В аналізі hERG упадацитиніб оцінювали у стабільно трансфікованих клітинах HEK293 при концентраціях 6,7, 20 та 60 мкг/мл, що викликало інгібування току калієвих каналів hERG у залежний від концентрації препарату спосіб в діапазоні від 15 до 59%. IC50 для блокади hERG становив 39,5 мкг/мл, що в кілька разів перевищує клінічні концентрації в плазмі.</p> <p>Фармакологічні (телеметричні) дослідження безпеки препарату для серця в умовах <i>in vivo</i> були проведені на собаках у стані свідомості. Пероральне застосування упадацитинібу (0,5, 1,5 та 5 мг/кг, PO) не впливало на електрофізіологічні показники (частота серцевих скорочень, пульс, інтервали QRS та QTc) або середній артеріальне тиск при дозі 0,5 мг/кг (NOAEL, <math>C_{max} = 0,09</math> мкг/мл; маржа експозиції в 2 рази вище <math>C_{max}</math> при клінічному застосуванні препарату). При більш високих дозах 1,5 мг/кг (<math>C_{max} = 0,42</math> мкг/мл) та 5 мг/кг упадацитиніб у дозозалежний спосіб знижує середній артеріальний тиск (~ 15% та ~ 19%, відповідно). При найвищій дозі 5 мг/кг (<math>C_{max} = 1,3</math> мкг/мл) упадацитиніб збільшив частоту серцевих скорочень на ~ 30%. Крім того, у фармакологічному дослідженні безпеки препарату для серця, яке не було проведено за стандартами GLP, на собаках, яким застосовували анестезію, внутрішньовенна інфузія упадацитинібу (0,06, 0,19 та 0,58 мг / кг, в/в) протягом 30 хвилин не викликала серцево-судинних ефектів в дозі до 0,25 мкг/мл (маржа експозиції у 6 разів вище <math>C_{max}</math> при клінічному застосуванні препарату). При більш високій концентрації в плазмі (0,64 мкг/мл) упадацитиніб знижував системний опір судин (на 13%) та збільшував частоту серцебиття (14 ударів на хвилину).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Жодних клінічних досліджень фармакодинамічної взаємодії упадацитинібу з іншими лікарськими засобами не проводили. CHMP вважає це прийнятним.</p>

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Упадацитиніб визначали кількісно за допомогою звичайної методики екстракції рідини рідиною в присутності солі перед проведенням аналізу зразків плазми миші, щури, кролика і собаки методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (ВЕРХ-МС/МС) у дослідженнях токсичності, проведених відповідно до вимог GLP. Метаболіти в плазмі, сечі, калі, жовчі, мікросомах гепатоцитів і печінки та в гепатоцитах у дослідженнях адсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME), проведених на мишах, щурах і собаках, були виокремлені методом ВЕРХ та ідентифіковані з визначенням структури методом МС/МС. Радіометричні методи, які застосовували для вимірювання радіоактивності, викликаної <math>[^{14}\text{C}]</math>-упадацитинібом, в зразках у дослідженнях <i>in vivo</i> (жовчі, сечі, калу і плазми) та дослідженнях <i>in vitro</i> (мікросоми печінки й інкубація гепатоцитів) були придатні для цієї мети.</p>
2) всмоктування	<p>Фармакокінетику одноразової дози упадацитинібу характеризували у мишей, щурів, собак та яванських макак після внутрішньовенного або перорального застосування. Упадацитиніб швидко всмоктується після одноразового прийому всередину, при цьому середній показник <math>T_{\text{max}}</math> в плазмі варіює від 1 до 2 год у щурів, собак і мавп, що є схожим з <math>T_{\text{max}}</math> у людини (в середньому 1,2 год). Середня біодоступність після перорального застосування була помірною у щурів (30,5%) і більш високою у мавп (59,3%) та собак (76,8%). Дані біодоступності після перорального застосування у людини не повідомляли.</p> <p>Плазмовий кліренс після одноразового внутрішньовенного введення препарату був високим у щурів (CL 2,0 л/год•кг), але нижчим у мавп (1,2 л/год•кг) і собак (0,66 л/год•кг). Середній період напіввиведення з плазми варіював від 1,3 години у мавп до ~ 3 годин у щурів і собак після однократного перорального введення упадацитинібу. Обсяги розподілу (<math>V_{\text{ss}}</math>) були високими у всіх видів (1,6-2,6 л/кг).</p> <p>Після багаторазового щоденного перорального введення упадацитинібу мишам, щурам, кроликам і собакам концентрації упадацитинібу в організмі тварин (AUC) не відрізнялася від рівнів, які спостерігали в День 1 у всіх піддослідних видів. Не виявлено значущих статевих відмінностей в концентрації упадацитинібу в організмі мишей і собак, проте у щурів значення AUC у самок були незмінно вищим, ніж у самців. У всіх видів концентрації упадацитинібу в організмі (<math>C_{\text{max}}</math> і значення AUC) було надпропорційні введеним пероральним дозам. Заявник припустив, що така нелінійність у неклінічних видів залежить від механізмів абсорбції, пов'язаних із дозою.</p>

3) розподіл	<p>Розподіл загальної радіоактивності в тканинах у пігментованих щурів після одноразового перорального введення <math>[^{14}\text{C}]</math>-упадацитинібу оцінювали методом кількісної авторадіографії всього тіла (QWBA).</p> <p>Радіоактивність, викликана радіоактивно міченим упадацитинібом, розподілялася в більшості тканин широко і швидко, досягаючи найвищих концентрацій в тканинах в період від 0,5 до 4 годин після введення. Печінка, увеальний тракт і наднирники мали найвищі концентрації радіоактивності. Виведення радіоактивності з більшості тканин завершилося через 24 години після введення упадацитинібу, за винятком артеріальної стінки, сліпої кишки, увеального тракту, ока, міжхребцевих дисків, нирок, товстої кишки, печінки та пігментованої шкіри, де вимірювані рівні радіоактивності спостерігали в період між 48 і 168 годинами після застосування упадацитинібу. Концентрації радіоактивності були нижче вимірюваних рівнів в тканинах ЦНС і кришталіку ока в усі періоди збору зразків протягом усього дослідження. Радіоактивність була присутня в увеальному тракті через 192 години після введення упадацитинібу, а більш повільний кліренс в пігментованій шкірі вказує на явну афінність до меланіну.</p> <p>Зв'язування упадацитинібу з білками плазми було низьким в усіх видах і не залежало від концентрації в діапазоні від 0,1 до 100 мкМ, що визначено рівноважним діалізом. Середня незв'язана фракція (<math>f_u</math>) при 1 мкМ склала 0,28, 0,41, 0,69, 0,47 і 0,48 у мишей, щурів, собак, мавп і людини, відповідно.</p> <p>Проникнення упадацитинібу в еритроцити було трохи вищим у щурів, собак і мавп (співвідношення вмісту упадацитинібу в цільній крові та плазмі: 1,28, 1,18 і 1,31, відповідно) без переважного розподілу у мишей і людини (співвідношення вмісту упадацитинібу в цільній крові та плазмі: 0,99 і 1,00, відповідно).</p> <p>У вагітних щурів упадацитиніб переходив крізь плаценту, при цьому вимірювані концентрації спостерігали в крові і печінці плода через 4 години після перорального застосування у вагітних самок. Концентрації в крові плода становили від 1 до 10% від концентрації в материнській крові в період до 4 годин після введення упадацитинібу, а потім перевищували концентрацію в материнській крові до моменту останнього відбору зразків, тобто через 72 години після введення дози.</p> <p>У щурів в період лактації упадацитиніб виводився з молоком з вимірюваними концентраціями радіоактивності, які спостерігали в молоці через 24 години. Період напіввиведення становив 2,8 години. В молоці рівень радіоактивності, викликаний радіоактивно міченим упадацитинібом, був приблизно в 31 раз вищим, ніж в плазмі.</p>
-------------	--

4) метаболізм	<p>Метаболізм упадацитинібу <i>in vitro</i> оцінювали на мікросомах печінки та гепатоцитах мишей, щурів, собак, мавп та людини, а також в умовах <i>in vivo</i> у щурів, собак та людини, відповідно.</p> <p><b><i>In vitro</i></b></p> <p>Метаболічну стабільність упадацитинібу оцінювали на гепатоцитах різних видів при одноразовій концентрації 1 мкМ. Масштабований внутрішній кліренс упадацитинібу становив 25,6, 4,07, 0,413, 0,415 та 0,366 л/год/кг у миші, щура, мавпи, собаки та людини, відповідно. Ферментне фенотипування метаболітів <i>in vitro</i> із застосуванням інкубацій з панеллю рекомбінантних ферментів цитохрому Р450 людини (СYP) та флавін-вмісних монооксигеназ (FMO) показало, що упадацитиніб (2 мкМ) метаболізується цитохромом СYP3A4, а меншою мірою – цитохромами СYP2D6 та СYP3A5.</p> <p>Оскільки метаболізм упадацитинібу ретельно досліджувався в умовах <i>in vitro</i> на мікросомах гепатоцитів миші, щура, собаки, мавпи та людини, а також в умовах <i>in vivo</i> у щурів, собак та в людини, даних про метаболізм у кролика немає. Оскільки кролика використовували в дослідженнях ембріофетального розвитку (EFD), СHMP звернулася до Заявника із проханням обґрунтувати, чому такі дані представлені не були. Заявник надав результати вивчення метаболізму упадацитинібу на мікросомах печінки кролика. Відповідно до даних досліджень <i>in vitro</i>, отриманих в інших неклінічних видів (щури та собаки), а також у людини, кролики мають низький метаболізм упадацитинібу, а окислювальні кролячі метаболіти М2, М6 та М10 (А-1745477) були виявлені у щурів, собак та людини. Заявник не виявив нових специфічних до упадацитинібу метаболітів у мікросомах печінки кролика порівняно з метаболітами, які раніше були ідентифіковані у щурів, собак або людини. СHMP вважає таке обґрунтування прийнятним.</p> <p><b><i>In vivo</i></b></p> <p>Після застосування одноразової пероральної дози [14С]-упадацитинібу (30 мг) незмінена сполука була основним радіохімічним компонентом матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом, у плазмі крові і становила 79,4% від загальної радіоактивності. Метаболіти М4 та М11 були виявлені в плазмі крові в обсязі, відповідно, 13,4% та 7,1% від загальної радіоактивності плазми. Глюкуронідний метаболіт М4 характеризувався як основний метаболіт у плазмі людини, тоді як М11 був незначним метаболітом у людини. Подальша оцінка метаболіту М4 не є необхідною, оскільки метаболіт М4 є кон'югатом Фази II і не є хімічно реактивним ацильним глюкуронідом.</p> <p>Після перорального застосування [14С]-упадацитинібу у щурів (3 мг/кг, РО) 56,3% дози виводиться у формі вихідної лікарської речовини</p>
---------------	---

	<p>(18,5% у жовчі, 8,9% у сечі, 7,5% у змивах клітки, 21,4% у калі), тоді як 37,4% дози виводиться у формі метаболітів. Ці дані свідчать про те, що метаболізм і екскреція вихідної лікарської речовини однаково задіяні у процесі виведенні упадацитинібу.</p> <p>У самців собак породи Бігль після одноразового застосування [14C]-упадацитинібу в дозі 5 мг/кг вихідна лікарська речовина була основним радіохімічним компонентом у плазмі крові (87,7%).</p> <p>Упадацитиніб метаболізувався переважно цитохромом CYP3A4, а меншою мірою – цитохромами CYP2D6 та CYP3A5. Вихідна лікарська речовина була основним компонентом у плазмі крові (82,8%) щурів у період лактації. При цьому концентрації метаболітів M1, M2, M11 та M22 були низькими.</p>
5) виведення	<p>Більшість упадацитинібу виводиться у незмінній формі у всіх видах тварин (61% у щурів, 56% у собак). Дані про баланс мас отримано від щурів, собак і людини. Загалом ці результати вказують на схожість шляхів елімінації упадацитинібу у неклінічних видах та у людини (детальніше див. розділ «Клінічна фармакокінетика»): більша частина адсорбованої радіоактивності, обумовленої введенням радіоактивно міченого упадацитинібу, виводиться через жовч/кал або нирки, при цьому печінковий метаболізм відіграє вторинну роль. У щурів з канюльованим жовчним протоком 49,7% внутрішньовенної дози виділяється у жовч, а 23,7% дози виявлено в сечі. У собак радіоактивність упадацитинібу спостерігали в екскрементах (54,6%) та сечі (46,9%). У дослідженні балансу мас із застосуванням радіоактивно міченого упадацитинібу у людей, яким вводили розчин з негайним вивільненням, в середньому 53,4% дози було виявлено у калі, а 42,6% - у сечі.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>В умовах <i>in vitro</i> упадацитиніб виявився субстратом CYP3A4, CYP2D6, P-gp та BCRP і не був субстратом <i>in vitro</i> для CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2J2, FMO1, FMO3, OATP1B1, OATP1B3 або OCT1. В умовах <i>in vivo</i> відповідного інгібування упадацитинібом будь-якого з ферментів (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) або транспортерів, які досліджували <i>in vitro</i> (P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT1, OCT1, OCT1, OCT1, OCT1, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K) не спостерігали. Упадацитиніб є індуктором CYP3A4 та CYP2B6 <i>in vitro</i>, тоді як результати для CYP1A2 виявилися граничними та вказували лише на незначну залежність від концентрації.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Додаткові фармакокінетичні дослідження не проводились</p>

4. Токсикологія:	<p>В якості основних видів гризунів та не гризунів для загальних досліджень токсичності були обрані щури лінії Спраг-Доулі та собаки породи бігль. Для досліджень канцерогенності обрано щурів Спраг-Доулі та мишей лінії Tg(HRAS). Дослідження токсичної дії на репродуктивну систему та внутрішньоутробний розвиток були проведені на щурах Спраг-Доулі та новозеландському білому кролику.</p> <p>Відбір цих видів тварин ґрунтувався на системних концентраціях препарату у щурів та собак, який був значно більшим, ніж в інших досліджуваних видів. Як вже обговорювалося в розділі фармакокінетики, у цих видах виявлено схожі шляхи елімінації та метаболічні профілі упадацитинібу, що й у людини, і тому вони вважаються достатніми для оцінки безпеки упадацитинібу. Однак не представлено даних про метаболізм у кроликів, на яких проведено базисне дослідження ембріофетального розвитку (EFD). Див. докладніше розділ фармакокінетики.</p>
1) токсичність у разі одноразового введення	Не проводилися
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Упадацитиніб оцінювали в дослідженнях токсичності багатократних доз на мишах (4 тижні без періоду відновлення), щурах (4 тижні з 4-тижневим періодом відновлення та 26 тижнів без відновлення) та собаках (4 тижні з 4-тижневим періодом відновлення та 39 тижнів без відновлення).</p> <p>Основними органами-мішенями, виявленими в дослідженнях токсичності багатократних доз, були насамперед ті органи, які пов'язані з інгібуванням JAK, тобто кровотворна й імунна системи.</p> <p><b>Захворюваність і смертність</b></p> <p>Миші та щури не переносили упадацитиніб у великих дозах. Під час небазисного дослідження на мишах кілька тварин було знайдено мертвими через 3-5 годин після введення дози 70 або 100 мг/кг. Під час одномісячного базисного дослідження багаторазових доз на щурах всі тварини з групи застосування високої дози (200 мг/кг) були знайдені мертвими або були приспані в стані агонії на 1-3 день дослідження. Також довелося приспати 5 самців з групи застосування упадацитинібу в дозі 100 мг/кг. У тварин спостерігали зниження активності, слабкість, низький тургор шкіри, помірно утруднене дихання та втрату рефлексу вирівнювання. Мікроскопія показала наслідки для печінки, селезінки, вилочкової залози та нирок. Вимірний Стах у решти тварин обох статей з групи 100 мг/кг становив 5,72 та 14,9 мкг/мл, а AUC<sub>0-24</sub> – 40,8 та 63,8 мкг/год/мл. Це щонайменше в 140 разів більше за максимальну концентрацію, встановлену у пацієнтів (41 нг/мл) і в 97 разів більше за концентрацію упадацитинібу в організмі людини, яку визначали за</p>

площею AUC (420 нг х год/мл). Отже, можна дійти висновку про те, що ці випадки смертності мають обмежену клінічну значимість, але виявлені результати мікроскопії, хоча і меншого рівня, також спостерігали в групах застосування упадацитинібу в менших дозах.

#### ***Вага тіла та споживання їжі***

Застосування упадацитинібу було пов'язане зі зниженням маси тіла щурів (20 мг/кг на добу) на рівні, який у 9 разів перевищує концентрацію препарату в системному кровообігу порівняно з концентрацією препарату в організмі пацієнтів. У дослідженні канцерогенності на щурах спостерігалось зниження маси тіла також і при менших дозах.

Жодного впливу на масу тіла чи споживання їжі у дослідженнях на собаках не спостерігалось.

#### ***Імунна система***

У всіх дослідженнях токсичності багаторазових доз спостерігали ефекти, які відповідають інгібуванню JAK1/3. Отримані дані включали зниження циркулюючих лімфоцитів та виснаження лімфоїдної тканини у селезінці, вилочковій залозі та лімфовузлах.

Через 4 тижні щоденного введення упадацитинібу у щурів рівень лімфоцитів знизився на 70% порівняно з контрольними значеннями при застосуванні найвищої дози (приблизно в 100 разів більше, ніж концентрація препарату, яку спостерігали в організмі пацієнтів). Однак і при застосуванні у 10 разів меншої дози (х 3 рази від клінічної експозиції) рівень лімфоцитів був на 30-44% нижчим, ніж у тварин контрольної групи. У самців у цій дозі рівень нейтрофілів був на 20% нижче, ніж у контрольних особин. У 6-місячному дослідженні спостерігалися аналогічні рівні зниження лімфоцитів та еозинофілів при концентраціях препарату приблизно на рівні клінічної експозиції. Рівень лімфоцитів знижувався також у 1-місячному дослідженні на собаках (-37%) при концентрації препарату в системному кровообігу на рівні, що приблизно в 10 разів більше за клінічну експозицію. У 9-місячному дослідженні в групі високих доз (приблизно в два рази більше клінічної експозиції) кількість лейкоцитів була збільшена. Це збільшення в основному пояснюється підвищенням кількості індивідуальних показників нейтрофілів, яке узгоджується зі спостереженням – хронічним набряком і запаленням на тлі зараження кліщами (див. нижче).

При дозах від 5 мг/кг (клінічна експозиція) у щурів знижувалася вага селезінки та вилочкової залози. Зниження кількості лімфоцитів в селезінці та вилочковій залозі спостерігали при застосуванні препарату в дозі від 5 мг/кг. Виснаження лімфоїдної тканини в лімфовузлах

відмічали при застосуванні доз від 20 мг/кг. Ці дані спостерігали при менших дозах у самців порівняно з самками.

### ***Зміна імунної функції – вторинні ефекти***

У собак основним проявом імуносупресії стала поява інфекцій. У 9-місячному дослідженні демодекоз був підтверджений у всіх тварин групи застосування високої дози (1,5 мг/кг, х 2 рази вище за клінічну експозицію). Демодекс – це кліщ, який вважається нормальною флорою шкіри собаки і який за інших обставин контролюється вродженими імунними реакціями. У зв'язку з демодекозом спостерігали набряк лапи, змішане клітинне запалення міжпальцевої шкіри лап і дренажних лімфатичних вузлів, а також збільшення кількості нейтрофілів.

### ***Кровотворна система***

У щурів та собак спостерігали ефекти, які узгоджувалися з інгібуванням JAK2, а саме – зниження параметрів еритроцитів (еритроцити, гемоглобін та гематокрит] та ретикулоцитів.

У щурів зменшені показники еритроцитів спостерігали при дозах від 100 мг/кг (у 10 разів вище за клінічну експозицію). У цих тварин також відмічали мінімальну або легку гіпоцелюлярність кісткового мозку. Зниження рівня гемоглобіну та ретикулоцитів спостерігали у 6-місячному дослідженні при застосуванні доз 20 та 50 мг/кг (у 9 та 29 разів вище клінічної експозиції).

Зниження маси еритроцитів виявили також у собак, які отримували досліджувану сполуку. При цьому більше зниження спостерігали у самців, аніж у самок.

### ***Кора надниркових залоз***

Вакуолізацію та/або атрофію кори надниркових залоз спостерігали у сук з контрольної групи, а також у сук та в одного кобеля у 9-місячному дослідженні. Заявник стверджує, що це спостереження є вторинним до стресу, пов'язаного з хронічним запаленням внаслідок інфекції кліща, яку виявили у собак. Це пояснення вважається прийнятним для СНМР.

### ***Нирки***

У щурів, яким вводили упадацитиніб в дозі 10 мг/кг і вище (у 3 рази вище за клінічну експозицію) відмічали підвищений рівень виділеного білка і крові в сечі. Мікроскопічна оцінка нирок у тварин, яким вводили 100 мг/кг, продемонструвала дегенерацію/регенерацію канальцевого епітелію нирок від мінімального до вираженого ступеня. У тварин, які отримували упадацитиніб в дозі 50 мг/кг протягом 6 місяців, спостерігали мінімальну або помірну дегенерацію/регенерацію канальцевого епітелію нирок. Спостереження були більш вираженими



у самців. У дослідженнях на собаках не виявлено спостережень, які б свідчали про побічні ефекти з боку нирок.

### ***Печінка***

Дані мікроскопії у щурів, які отримували упадацитиніб в дозі 100 мг/кг і яких довелося передчасно приспати у стані агонії, вказують на наявність багатогнищового дифузного некрозу середньої зони печінки від помірного до вираженого ступеня важкості. У цих тварин не спостерігали підвищення АЛТ, АСТ і лужної фосфатази. У решти піддослідних тварин цього дослідження, яким вводили менші дози, не спостерігали нічого, крім підвищення рівнів білірубину й уробіліногену в сечі, що свідчить про вплив упадацитинібу на печінку. У 6-місячному дослідженні на щурах, під час якого тваринам вводили максимум 50 мг/кг/добу, не виявлено жодних спостережень, які б свідчали про токсичність для печінки, крім змін рівня плазмопротеїну. У дослідженнях на собаках відповідних спостережень не виявлено. У дослідженні канцерогенності на мишах лінії Tg(HRAS) повідомляли про легкий перипортальний некроз окремих клітин печінки у самок, в організмі яких концентрація упадацитинібу приблизно в 3 рази перевищувала концентрацію цього препарату в системному кровообігу пацієнтів.

### ***Шлунково-кишковий тракт***

Після шестимісячного щоденного введення упадацитинібу щурам гістопатологічне обстеження тварин з групи високої дози (50 мг/кг) виявило мінімальну чи легку ерозію та виразку слизової оболонки насамперед на складці незалозистого шлунку з супутнім підгострим/хронічним запаленням, набряком та/або гіперплазією епітелію. У цьому ж дослідженні у тварин, які отримували середні та високі дози (20 та 50 мг/кг/добу, межа експозиції в 9 разів перевищує концентрації, які спостерігаються у пацієнтів), спостерігали мінімальну або легку ерозію слизової язика, а також запалення в підслизовій оболонці з поширенням запального процесу на слизову оболонку.

Жодних подібних спостережень у дослідженнях на собаках не виявлено.

Щурам вводили досліджуваний препарат у формі розчину шляхом примусового годування, а собакам – у формі капсули. Таким чином, можливо, що язик щура безпосередньо піддавався дії досліджуваного препарату у високій концентрації. Підвищене слиновиділення у щурів, яким вводили 50 (тільки самці) та 100 мг/кг, свідчить про вірогідність такої дії. Жодного дослідження місцевої переносимості не проводили.

Незалозистий шлунок гризунів служить органом зберігання, і його немає у людини. Таким чином, клінічна актуальність цих спостережень

	<p>у незалозистому шлунку викликає сумніви, хоча ймовірно, що плоскоклітинна слизова оболонка, що вистилає стравохід, у видів, які не мають передшлунка, реагуватиме аналогічно, що й передшлунок, якщо експозиція буде еквівалентною. Можливо, що в гризуна час впливу лікарської речовини на слизову оболонку збільшується завдяки залишковому упадацитинібу в передшлунку. Пацієнти приймають упадацитиніб у формі таблеток, тож малоймовірно, що слизова оболонка стравоходу людини піддаватиметься дії препарату протягом тривалого часу.</p> <p><b>Токсикокінетика</b></p> <p>Токсикокінетику упадацитинібу характеризували під час усіх досліджень токсичності повторних доз.</p> <p>У мишей не виявлено загальної суттєвої різниці в концентрації активної речовини в плазмі самців і самок. Зі збільшенням дози концентрація активної речовини в плазмі збільшувалася, демонструючи надпропорційну залежність від дози.</p> <p>У самців і самок щурів концентрації упадацитинібу в плазмі значно різнилася. Більш високі концентрації, які визначали за C<sub>max</sub> та AUC, відмічали у самок. У щурів зі збільшенням дози концентрація дієвої речовини в плазмі збільшувалася з надпропорційною залежністю від дози. Це було більш виражено у самців. Також у самців щурів наслідки токсичності виявилися більш вираженими, через що більш високі дози упадацитинібу вводили самкам щурів як у дослідженнях канцерогенності, так і у дослідженнях фертильності. Причина такої різниці статей не зрозуміла, проте у собак не спостерігали суттєвої різниці за рівнем концентрації препарату в плазмі в особин різної статі. У собак концентрація препарату в плазмі збільшувалася пропорційно збільшенню дози. Однак у дослідженнях на собаках введені дози були меншими. У 6-місячному дослідженні токсичності повторних доз на щурах тварини переносили концентрації препарату в плазмі, які були в 29 – 52 рази більшими від рівнів, виявлених у пацієнтів. У дев'ятимісячному дослідженні на собаках концентрації препарату в плазмі були максимум удвічі більше, ніж спостерігали у пацієнтів.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro  in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Генотоксичний потенціал упадацитинібу характеризували за допомогою тесту Еймса, тесту на хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові людини та мікроядерного тесту на еритроцитах кісткового мозку щурів in vivo.</p> <p>Результати бактеріального тесту Еймса та мікроядерного тесту були негативними. Тест на аберації хромосом ссавців in vitro на лімфоцитах периферичної крові людини дозволив встановити, що упадацитиніб не викликає індукції структурних хромосомних аберацій, проте індукує кількісну хромосомну аберацію. Оскільки ніякого ефекту на розрив</p>

	<p>структурної хромосоми не спостерігали, а мікроядерний аналіз in vivo дав негативний результат, це вважається достатнім підтвердженням відсутності потенціалу упадацитинібу індукувати анеуплоїдію. Експозиція в дослідженні хромосомної аберації in vivo була визнана достатньою (до 127 разів вище за клінічну експозицію, визначену за показниками S<sub>max</sub>, та у 46 разів вище за клінічну експозицію, визначену за площею AUC, для найвищої досліджуваної дози).</p> <p>На основі результатів проведених досліджень генотоксичності зроблено загальний висновок про те, що упадацитиніб не має генотоксичного потенціалу.</p>
<p>4) канцерогенність:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• довгострокові дослідження</li> <li>• короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</li> <li>• додаткові дослідження</li> </ul>	<p>Канцерогенний потенціал упадацитинібу оцінювали у 6-місячному дослідженні на мишах лінії gasH2 та дворічному дослідженні на щурах лінії Спраг-Доулі.</p> <p>Упадацитиніб вводили самцям і самкам щурів (2-річне дослідження) щоденно шляхом примусового годування. У досліджуваних дозах цей препарат не проявляв ознак канцерогенності. Досліджувані дози у самців становили 0, 4, 7,5 та 15 мг/кг/добу, а у самок – 0, 3, 7,5 та 20 мг/кг/добу. Максимальні дози були встановлені на основі зменшення приросту маси тіла та за результатами дослідження нирок та незалозистого шлунку при застосуванні препарату в дозі 50 мг/кг/добу під час 26-тижневого дослідження токсичності повторних доз.</p> <p>У самок щурів, яким вводили 20 мг/кг/добу, спостерігали збільшення альвеолярного гістіоцитозу в легенях. Захворюваність знаходилась в межах діапазону історичного контролю і не вважалась пов'язаною з лікуванням. Це було прийнято.</p> <p>Після лікування упадацитинібом новоутворень не виявлено. Кратність експозиції для максимальної дози, яку тестували на самцях і самках щурів відносно клінічної дози 15 мг, становить 4,0 та 9,9 разів, відповідно.</p> <p>Упадацитиніб вводили самцям і самкам мишей лінії HRAS (6-місячне дослідження) щодня перорально шляхом примусового годування (в дозі 0, 5, 10 та 20 мг/кг/добу). Препарат не проявляв ознак канцерогенності в жодній досліджуваній дозі. Максимальна доза була встановлена за результатами 4-тижневого дослідження токсичності повторних доз у мишей дикого типу. Частота виникнення новоутворень у групі позитивного контролю була, на думку заявника, типовою для цієї моделі мишей.</p> <p>Після лікування упадацитинібом новоутворень не виявлено. Кратність експозиції для максимальної дози, яку тестували на самцях і самках мишей відносно клінічної дози 15 мг, становить 2,0 та 3,4 рази, відповідно.</p>

	У підсумок слід зазначити, що в жодному з досліджень не виявлено випадків передчасної смертності або різниці в показниках смертності на тлі застосування досліджуваної сполуки. Ідентифікацію новоутворень проводили після лікування упадацитинібом.
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток ембріотоксичність пренатальна і постнатальна токсичність дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Були проведені дослідження для оцінки стандартного профілю токсичності упадацитинібу для репродуктивної системи і внутрішньоутробного розвитку: одне дослідження першого сегменту з вивчення фертильності (щури лінії Спраг-Доулі), три базисні дослідження другого сегменту з вивчення ембріофетального розвитку (EFD) (щури лінії Спраг-Доулі та новозеландські білі кролики) та одне дослідження сегменту III з вивчення пре- та постнатального розвитку (щури лінії Спраг-Доулі). Крім того, проведено одне базисне дослідження ювенільної токсичності на щурах лінії Спраг-Доулі.</p> <p><b>Фертильність самців і самок</b></p> <p>Фертильність самців і самок та ранній ембріональний розвиток оцінювали у щурів після введення упадацитинібу в дозі 0, 5, 25, 50 (самці) / 75 (самки) мг/кг/добу.</p> <p>Маса тіла та її приріст у самців щурів знижувався на тлі середніх і високих доз. У тварин в групі застосування високої дози (50 мг/кг) спостерігали зменшення ваги епідидимідів (на 5%) та простати (на 13%), що корелює зі зменшенням маси тіла. У дослідженнях токсичності повторних доз не виявлено ознак токсичності для репродуктивних органів самців або самок.</p> <p>У групах застосування препарату в дозах 0, 5, 25 та 50/75 мг/кг/добу показник спаровування самців і самок становив 96%, 100%, 100% та 92%; індекс фертильності – 84%, 92%, 84% та 76%; показник плодючості – 88%, 92%, 84% та 83%. Індекс фертильності був нижчим у групі застосування препарату в високій дозі (76% порівняно з 84% у контрольній групі). Заявник стверджує, що це спостереження не пов'язане з упадацитинібом, оскільки дані історичного контролю, отримані в лабораторних умовах, варіювали в діапазоні від 76% до 100%. Потомство шести з 19 вагітних самок щурів складалося повністю з резорбованих плодів. Також у самок, яким вводили середню дозу, спостерігали збільшення постімплантаційних втрат (4,8%, 5,8%, 20,4% та 82,6% у групах застосування препарату в дозі 0, 5, 25 та 75 мг/кг/добу). Заявник стверджує, що ці результати можна пояснити впливом упадацитинібу на внутрішньоутробний розвиток/тератогенним ефектом препарату і що упадацитиніб не впливає на параметри репродуктивності та фертильності у самців та самок. Таке твердження приймається, хоча не можна виключити, що нижчий індекс фертильності, який спостерігали в групі застосування високої дози, обумовлений упадацитинібом. Крім того, слід зазначити, що в дослідженні токсичного впливу на ембріофетальний розвиток, в</p>

якому вводили однакові рівні дози, не спостерігали збільшення постімплантаційних втрат або зміни кількості потомства. Таким чином, введення упадацитинібу в дозі 75 мг/кг/добу за 14 днів до спаровування і до 7-го дня гестації спричинило збільшення постімплантаційних втрат, а введення препарату з 6-го по 17-й день гестації такого ефекту не мало.

У цьому дослідженні не вимірювали концентрацію упадацитинібу в плазмі. Натомість для розрахунку маржі експозиції препарату у пацієнтів використовували дані концентрації упадацитинібу в плазмі, отримані у 4-тижневому дослідженні повторних доз на щурах. Таким чином, враховуючи лише параметри репродуктивності й фертильності, рівень NOAEL становив 50 мг/кг/добу у самців щурів та 75 мг/кг/добу у самок. Експозиція (за даними AUC<sub>0-24</sub> з 4-тижневого дослідження) у самців у цій дозі становила 16,8 мкг × год/мл. Відповідної дози у самок не встановлено, однак доза 50 мг/кг/добу забезпечила AUC на рівні 33,2 мкг × год/мл у самок. Ці експозиції приблизно в 40 і 80 разів більше експозиції, яку спостерігали у людини. Однак виявлено збільшення постімплантаційних втрат при дозах та експозиціях без маржі експозиції, що спостерігалася у пацієнтів.

#### ***Ембріофетальний розвиток***

Два дослідження ембріофетального розвитку були проведені на щурах. У першому дослідженні тваринам вводили 0, 5, 25 і 75 мг/кг/добу. Оскільки було неможливо визначити рівень NOAEL для спостережуваної тератогенності, було проведене інше дослідження з більш низькими дозами (0, 1,5 і 4 мг/кг).

Впливу, пов'язаного з лікуванням, на місця імплантації, життєздатні плоди, місця резорбції або розмір потомства не спостерігали. Маса тіла плодів була дещо знижена у потомства обох статей у самок щурів, які отримували упадацитиніб в дозі 75 мг/кг/добу. У всіх групах лікування спостерігали збільшення кількості випадків вад розвитку скелета, при цьому процентний показник уражень плодів в групах 0, 5, 25 і 75 мг/кг/добу становив 0, 1,4, 8 і 35. Серед вад скелету виявлено деформовану плечову кістку і вигнуту лопатку, зігнуті, деформовані або укорочені довгі кістки передніх і задніх кінцівок.

У другому дослідженні ембріофетального розвитку на щурах з більш низькими дозами упадацитинібу вади розвитку скелета спостерігали в одного плода в групі 4 мг/кг. Оскільки ці вади розвитку були схожі на вади, які спостерігали в попередньому дослідженні, їх вважали пов'язаними з досліджуваною сполукою. Рівень NOAEL з точки зору токсичності для розвитку відповідав найнижчій дозі, а саме 1,5 мг/кг/добу. Вплив на самок у 16-й день гестації в цій дозі становив 115 нг × год/мл, що відповідає 0,27 від експозиції, яку спостерігали у людини.

Дослідження ембріофетального розвитку проводили на кроликах при застосуванні препарату в дозі 0, 2,5, 10 та 25 мг/кг. У кроликів спостерігали збільшення постімплантаційних втрат (0%, 4,1%, 2,6%, 14,8% у групах 0, 2,5, 10 та 25 мг/кг/добу). Явного збільшення випадків появи вад розвитку скелета не спостерігали, проте виявлено підвищену частоту вад серця при застосуванні препарату в дозі 25 мг/кг/добу. NOAEL визначено на рівні 10 мг/кг/добу, а експозиція (AUC<sub>0-24</sub>) у 18-й день гестації становила 881 нг х год/мл, що відповідає приблизно двократній експозиції, яку спостерігали у людини.

#### ***Пре- і постнатальний розвиток***

Потенційний вплив упадацитинібу на розвиток, ріст, поведінку, репродуктивні функції та фертильність покоління F1 оцінювали у щурів після введення 0, 2,5, 5 та 10 мг/кг/добу самкам F0 в період з 6-го дня гестації до 20-го дня після пологів. У дослідженні упадацитиніб отримували лише самки F0. Експозицію у потомства під час цього дослідження не вимірювали. Попереднє дослідження ембріофетального розвитку показало, що плоди зазнавали впливу упадацитинібу (співвідношення експозиції у плода/матері в дозі 10 мг/кг/добу становило 0,003). Крім того, у дослідженні з радіоактивно міченим упадацитинібом встановлено, що упадацитиніб легко потрапляє в молоко у вагітних самок (див. розділ стосовно фармакокінетики). Таким чином, цілком ймовірно, що і потомство зазнає впливу упадацитинібу.

Не виявлено пов'язаних з лікуванням ефектів на покоління F0, зокрема з точки зору впливу на пологи, лактацію та поведінку матері. Не виявлено пов'язаного з лікуванням впливу на покоління F1 за жодним з досліджуваних параметрів, включаючи життєздатність, масу тіла, статеве дозрівання, поведінкові тести (звикання до акустичного стресу, рухова активність та М-подібний водний лабіринт) або кінцеві точки оцінки репродуктивності.

Рівень NOAEL для системної токсичності для материнського організму та розвитку покоління F1 становить 10 мг/кг/добу. Це відповідає маржі експозиції, яка в 2,6 рази більше концентрації препарату в організмі людини, визначеної за площею AUC та порівняної з AUC у пацієнтів, які отримували 15 мг/добу.

#### ***Ювенільна токсичність***

У дослідженні з визначення дози, проведене без дотримання вимог GLP, дози  $\geq 100$  мг/кг/добу призводили до смертності і клінічних ознак.

У головному дослідженні, проведеному на нестатевозрілих щурах лінії Спраг-Доулі згідно з вимогами GLP, спостерігали прискорені фармакологічні ефекти впливу на лімфоїдну систему. При цьому

	<p>концентрації діючої речовини в організмі тварин були подібними до концентрацій, спостережуваних у статевозрілих щурів. Аналіз TDAR в рамках цього дослідження показав, що упадацитиніб пригнічував концентрації первинних антитіл IgM та IgG, специфічних до гемоціаніну лімфи равлика (KLH), при його застосуванні нестатевозрілим щурам в період з PND 15 до PND 59. Цей ефект був порівнюваним з ефектом в групі позитивного контролю, де застосовували циклофосамід А. Проточний цитометричний аналіз продемонстрував дозозалежне зниження загальної кількості Т-клітин, Т-хелперів, Т-цитотоксичних клітин, В-клітин, NK-клітин та NKT-клітин у всіх дозах.</p>
б) місцева переносимість	відсутня
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p> <p>антигенність (утворення антитіл)</p> <p>імунотоксичність</p> <p>дослідження механізмів дії</p> <p>лікарська залежність</p> <p>токсичність метаболітів</p> <p>токсичність домішок</p> <p>інше</p>	<p><b>Імунотоксичність</b></p> <p>Упадацитиніб тестували методом аналізу відповіді на Т-клітин-залежні антитіла (TDAR) у щурів. Упадацитиніб пригнічував відповідь на Т-клітин-залежні антитіла KLH IgN та IgG. З огляду на результати дослідження TDAR та дослідження токсичності повторних доз, очевидно, що упадацитиніб викликає значну супресію імунітету. Це відповідає способу його дії, а отже, не є несподіваним.</p> <p><b>Домішки</b></p> <p>Потенційні домішки у виробництві лікарської субстанції упадацитиніб, включаючи вихідні матеріали, проміжні продукти, реагенти, побічні продукти та потенційні побічні продукти, вивчали за допомогою двох комплементарних методів аналізу (Q)SAR (Derek та CASEUltra). Домішки, які продемонстрували структурні ознаки мутагенності та згодом виявились негативними при тестуванні на бактеріальні мутації (тест Еймса), не вважаються домішками, які викликають мутагенність.</p> <p>За результатами тесту Еймса встановлено, що домішка A-1653651.0/1 є мутагенною. Згідно з настановою ICH M7 максимальне добове споживання мутагенного препарату у 1,5 мкг може вважатися прийнятним при періоді лікування &gt; 10 років. Заявник розраховував ліміти для можливої майбутньої максимальної дози 60 мг. Таким чином, допустима межа становитиме <math>1,5 \text{ мкг}/60 \text{ мг} = 25</math> частинок на млн. Домішка A-1653651.0/1 контролюється на рівні 20 частинок на млн, що є прийнятним.</p> <p>Аналіз зворотної мутації бактерій проводили кілька разів, використовуючи дві різні партії домішки A-1722077.0: три рази з використанням партії 1 (10006672-1716-G) і два рази з використанням партії 2 (10006672-1723-E). Було зроблено висновок, що партія 1 дала</p>

	<p>позитивний результат в ТА1535 без S9 за результатами одного з тестів з цією партією (2,6-кратне збільшення при 600 мкг/лунка і 3,3-кратне збільшення при 1000 мкг/лунка). Не отримано інших позитивних результатів з жодним штамом бактерій при використанні стандартних критеріїв позитивної відповіді.</p> <p><b>Фототоксичність</b></p> <p>Дослідження на фототоксичність методом захоплення нетрального червоного проводили для оцінки фототоксичного потенціалу упадацитинібу. Упадацитиніб не мав фототоксичного потенціалу в біодослідженні методом захоплення нетрального червоного.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Упадацитиніб є селективним і зворотним JAK-інгібітором. В аналізах клітин людини упадацитиніб переважно інгібує передачу сигналів JAK1 або JAK1/3 з функціональною селективністю по відношенню до цитокінових рецепторів, які передають сигнал через пари JAK2.</p> <p>Доклінічні дані не дозволили встановити особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень фармакології безпеки.</p> <p>Дослідження на тваринах встановили репродуктивну токсичність. Упадацитиніб виявився тератогенним у щурів та кроликів, маючи вплив на кістки у потомства щурів та серце у потомства кроликів при внутрішньоутробній експозиції. Упадацитиніб протипоказаний під час вагітності. Жінкам зі збереженим дітородним потенціалом слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 4 тижнів після прийому останньої дози упадацитинібу.</p> <p>Упадацитиніб не слід застосовувати під час годування груддю.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні

  
(підпис)

Наталія Азьмук





### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження за участю здорових дорослих з метою оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату АВТ-494 після його застосування в одноразових зростаючих дозах, а також оцінки впливу їжі та кетоконазолу на безпеку та фармакокінетику препарату АВТ-494 у здорових дорослих M13-401 Версія 1 04 листопада 2013 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 25 червня 2012 року Останній візит останнього досліджуваного: 20 грудня 2012 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 68; Фактична: 68; Завершили дослідження: 67; Оцінені за параметрами безпеки: 68; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 68.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Частина 1 Визначити безпеку, переносимість та фармакокінетику після застосування одноразових зростаючих доз препарату АВТ-494 у здорових дорослих у Піддослідженні 1. Частина 2 Піддослідження 1 Оцінити вплив їжі на безпеку та фармакокінетику препарату АВТ-494 у здорових дорослих у Піддослідженні 2. Частина 2 Піддослідження 2 Оцінити вплив кетоконазолу на безпеку та фармакокінетику препарату АВТ-494 у здорових дорослих у Піддослідженні 2.

**11. Дизайн клінічного випробування**

Це рандомізоване дослідження фази 2 із застосуванням одноразової дози, яке було проведене на базі одного дослідницького центру і складалося з 2 піддосліджень. Суб'єкти могли брати участь лише в одному піддослідженні.

**Піддослідження 1** проведене як рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, розроблене для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату АВТ-494 після його перорального застосування в одноразових зростаючих дозах у стані натщесерце. Для участі у цьому дослідженні відповідно до критеріїв відбору були відібрані дорослі чоловіки та жінки (N = 56) із загалом нормальним станом здоров'я.

Піддослідження 1 складалася з 7 груп (Групи 1 – 5 та 7, 8), по 8 суб'єктів в кожній групі. Шість суб'єктів у кожній групі були рандомізовані для отримання препарату АВТ-494, а 2 суб'єкти – для отримання плацебо. Початкова доза препарату АВТ-494, яку застосовували в Групі 1, становила 1 мг. Наступні дози препарату АВТ-494 становили 3, 6, 12, 24, 36 і 48 мг в Групах 2 – 5, 7 і 8, відповідно. Досліджуваний препарат застосували вранці Дня дослідження 1 у групі кожного рівня дозування. Кожну дозу досліджуваного препарату приймали перорально, запиваючи приблизно 240 – 300 мл води, щонайменше із 10-годинним перебуванням у стані натщесерце, приблизно за 4 години до обіду. Застосування препарату між останньою дозою попередньої групи та першою дозою наступної групи було відокремлене щонайменше 1 тижнем, щоб забезпечити адекватний аналіз даних про безпеку, переносимість та фармакокінетику, перш ніж переходити до наступного рівня дозування. Суб'єкти перебували у дослідницькому центрі та знаходилися під спостереженням приблизно 8 днів поспіль.

**Піддослідження 2** було відкритим, рандомізованим дослідженням з трьома періодами та двома частинами. Перша частина проведена із перехресним дизайном з двома періодами з метою оцінки впливу їжі на безпеку та фармакокінетику одноразової пероральної дози препарату АВТ-494. Друга частина проведена для оцінки потенційного ефекту застосування кетоконазолу із препаратом АВТ-494 на безпеку та фармакокінетику АВТ-494. Для участі в Піддослідженні 2 відповідно до критеріїв відбору були відібрані дорослі чоловіки та жінки (N = 12) із загалом нормальним станом здоров'я. Після встановлення відповідності критеріям відбору суб'єктів випадковим чином розподілили до двох послідовностей, і вони отримували одноразову дозу препарату АВТ-494 в кожен період.

Частина 1: Вплив їжі, Періоди 1 та 2:

Піддослідження 2, Частина 1 проведени із перехресним дизайном з двома періодами. Препарат АВТ-494 застосовували вранці в День дослідження 1 в Періоди 1 та 2. Кожну дозу досліджуваного препарату приймали перорально, запиваючи приблизно 240 – 300 мл води, щонайменше із 10-годинним перебуванням у стані

	<p>натщесерце приблизно за 4 години до обіду (у випадку режиму натщесерце) та приблизно через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жирів/калорій (у випадку режиму не в стані натщесерце). Застосування препарату у Періоди 1 та 2 було відокремлене щонайменше 1 тижнем, щоб забезпечити вимивання препарату АВТ-494 у всіх суб'єктів до отримання ними другої дози. Госпіталізацію розпочато в День дослідження -1 та завершено після проведення планових процедур дослідження у День 7 кожного періоду дослідження.</p> <p>Частина 2: Взаємодія досліджуваного препарату з кетоконазолом, Період 3:</p> <p>Усі суб'єкти в Піддослідженні 2, Частина 2 отримували 400 мг кетоконазолу в стані натщесерце один раз на добу протягом 6 днів (Дні дослідження 1 – 6) та одноразову дозу препарату АВТ-494 в День дослідження 4. Застосування препарату у Періоди 2 та 3 було відокремлене щонайменше 1 тижнем, щоб забезпечити вимивання препарату АВТ-494 у всіх суб'єктів до отримання ними третьої дози. Госпіталізацію розпочато в День дослідження -1 та завершено після взяття зразків крові через 72 години після застосування досліджуваних препаратів та проведення планових процедур дослідження у День 7 Періоду 3.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Учасниками дослідження стали добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років із загальним нормальним станом здоров'я.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне застосування Діапазон доз: 0 (плацебо), 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 мг</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, даних фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності, ЕКГ та результатів лабораторних досліджень.</p>

**18. Статистичні методи****Підослідження 1 (одноразова зростаюча доза)**

Для вирішення проблеми лінійної фармакокінетики та пропорційності дози проведено дисперсійний аналіз (ANCOVA) для  $\beta$  та натуральних логарифмів нормалізованих по дозі  $C_{max}$  та AUC. Суб'єкти були класифіковані за рівнем дозування. До цієї моделі була включена маса тіла, оскільки коефіцієнт регресії був статистично значущим на рівні 0,10. За допомогою остаточної моделі тестували гіпотезу про відсутність різниці між найвищою та найнижчою дозами. Було проведено тест на контрастність ефектів дози, які вважали чутливими до приблизно лінійної функції дози. Дані групи 1 (1 мг) були виключені зі статистичного аналізу для  $\beta$  та AUC, оскільки більшість зразків, зібраних через 16 годин після застосування дози досліджуваного препарату, були нижчими за межі кількісного визначення у всіх суб'єктів. Для вирішення проблеми лінійної фармакокінетики та пропорційності дози, також застосували контрасти для тестування найвищої дози відносно найнижчої дози та лінійної тенденції у наступних двох діапазонах:

- 1) 3 мг – 36 мг
- 2) 6 мг – 36 мг.

**Підослідження 2 (вплив їжі/кетоконазолу)**

З метою оцінки впливу їжі був проведений аналіз ANOVA для  $T_{max}$ , константи елімінації кінцевої фази, а також натуральних логарифмів  $C_{max}$  та AUC за даними Періодів 1 та 2 (режими у стані натщесерце та після прийому їжі). Ця модель включала послідовність, період та режим лікування в якості фіксованих ефектів. Випробування розглядали як випадкову вибірку. Для  $C_{max}$  та AUC представлено розрахунок точок та 90% довірчі інтервали для співвідношень центральних значень «у стані натщесерце/після прийому їжі». Ці довірчі інтервали були отримані шляхом експоненціації кінцевих точок довірчих інтервалів для різниці середніх логарифмів, отриманих в рамках моделі ANOVA. Довірчі інтервали були використані для проведення процедури з двома односторонніми критеріями. Зміна  $T_{max}$ ,  $\beta$  та натуральних логарифмів  $C_{max}$  та AUC, що виникають між застосуванням АВТ-494 окремо та його застосуванням разом із кетоконазолом аналізували за допомогою парного t-критерію. Значення при застосуванні АВТ-494 окремо було отримано у стані натщесерце в Період 1 або Період 2. 90% довірчий інтервал для центрального значення АВТ-494 з кетоконазолом порівняно з АВТ-494 окремо представлено для  $C_{max}$  та AUC.

Жодного відсутнього значення або порушення моделі не виявлено.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Група	N	Середнє ± SD (мінімум – максимум)			Стать	Раса
			Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)		
			1 – 5, 7, 8 Плацебо	14	32,4 ± 8,6 (20 – 49)		
1 АВТ-494, 1 мг	6	29,0 ± 10,1 (20 – 43)	72,4 ± 10,2 (64 – 92)	169 ± 8,5 (156 – 182)	5 М (83%) 1 F (17%)	4 європ. (67%) 1 негр. (17%) 1 корінний житель Гаваїв або о-вів Тихого океану (17%)	
2 АВТ-494, 3 мг	6	38,8 ± 12,9 (23 – 54)	79,4 ± 14,7 (52 – 92)	172 ± 11,8 (151 – 185)	4 М (67%) 2 F (33%)	6 європ. (100%)	
3 АВТ-494, 6 мг	6	25,5 ± 6,7 (20 – 36)	70,9 ± 7,5 (61 – 80)	174 ± 10,6 (154 – 180)	5 М (83%) 1 F (17%)	5 європ. (83%) 1 негр. (17%)	
4 АВТ-494, 12 мг	6	35,8 ± 12,3 (20 – 52)	73,3 ± 9,1 (58 – 75)	172 ± 10,5 (160 – 191)	5 М (83%) 1 F (17%)	4 європ. (67%) 2 негр. (33%)	
5 АВТ-494, 24 мг	6	25,7 ± 3,4 (21 – 31)	74,1 ± 12,2 (59 – 85)	174 ± 8,8 (161 – 188)	6 М (100%)	4 європ. (67%) 2 негр. (33%)	
7 АВТ-494, 36 мг	6	32,3 ± 9,9 (19 – 47)	80,1 ± 7,9 (71 – 89)	173 ± 7,0 (164 – 180)	6 М (100%)	5 європ. (83%) 1 негр. (17%)	
8 АВТ-494, 48 мг	6	29,5 ± 5,2 (22 – 34)	72,5 ± 8,3 (64 – 86)	167 ± 6,7 (155 – 174)	4 М (67%) 2 F (33%)	2 європ. (33%) 3 негр. (50%) 1 монгол. (17%)	
Європ. = представник європеїдної раси; негр. = представник негроїдної раси; монгол. = представник монголоїдної раси; М = чоловіки; F = жінки							
<b>Кількість пацієнтів (запланована і фактична) (продовження):</b>							
<b>Група з 6 суб'єктів загалом</b>							
			<b>Середнє ± SD (N = 12)</b>		<b>Мінімум – максимум</b>		
Вік			30,1 ± 9,8		20 – 55		
Вага			67,0 ± 8,3		58 – 84		
Зріст			168 ± 6,7		159 – 177		
Стать			10 чоловіків (83%), 2 жінки (17%)				
Раса			9 представників європеїдної раси (75%), 3 представника негроїдної раси (25%)				

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не стосується, оскільки первинною кінцевою точкою фази 1 є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики представлені нижче.</p> <p><b>Резюме/висновки</b></p> <p><b>Результати оцінки фармакокінетики:</b> У наступній таблиці представлені середні ± стандартне відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 після його застосування в одноразовій дозі у Піддослідженні 1.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th>Група 1 АВТ-494, 1 мг (N = 6)</th> <th>Група 2 АВТ-494, 3 мг (N = 6)</th> <th>Група 3 АВТ-494, 6 мг (N = 6)</th> <th>Група 4 АВТ-494, 12 мг (N = 6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>7.72 ± 2.36</td> <td>25.0 ± 6.88</td> <td>38.9 ± 9.96</td> <td>82.9 ± 12.1</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (год)</td> <td>1.3 ± 0.4</td> <td>1.1 ± 0.2</td> <td>1.1 ± 0.2</td> <td>1.2 ± 0.4</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (год)<sup>a</sup></td> <td>2.6 ± 0.4</td> <td>5.9 ± 2.4</td> <td>11.0 ± 3.4</td> <td>12.1 ± 7.4</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub> (нг*год/мл)</td> <td>29.8 ± 5.78</td> <td>102 ± 27.5</td> <td>159 ± 37.5</td> <td>329 ± 48.9</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (нг*год/мл)</td> <td>30.1 ± 5.72</td> <td>103 ± 27.6</td> <td>160 ± 37.6</td> <td>331 ± 49.8</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год)</td> <td>34.3 ± 6.89</td> <td>31.3 ± 10.4</td> <td>39.1 ± 9.06</td> <td>37.0 ± 6.32</td> </tr> <tr> <td>Vd<sub>p</sub>/F (л)</td> <td>128 ± 18.3</td> <td>295 ± 129</td> <td>666 ± 262</td> <td>821 ± 429</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг</td> <td>7.72 ± 2.36</td> <td>8.33 ± 2.29</td> <td>6.48 ± 1.66</td> <td>6.91 ± 1.01</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub>/доза (нг*год/мл)/мг</td> <td>29.8 ± 5.78</td> <td>34.1 ± 9.18</td> <td>26.5 ± 6.24</td> <td>27.4 ± 4.07</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub>/доза (нг*год/мл)/мг</td> <td>30.1 ± 5.72</td> <td>34.3 ± 9.20</td> <td>26.7 ± 6.27</td> <td>27.6 ± 4.15</td> </tr> <tr> <td>CL<sub>r</sub> (л/год)</td> <td>5.80 ± 2.87</td> <td>4.60 ± 1.07</td> <td>5.89 ± 0.38</td> <td>7.35 ± 1.00</td> </tr> <tr> <td>f<sub>e</sub> (%)</td> <td>17.7 ± 9.58</td> <td>15.6 ± 4.44</td> <td>15.6 ± 3.49</td> <td>19.9 ± 2.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>а. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення.</p> <p>У наступній таблиці представлені середні ± стандартне відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 після його застосування у стані натщесерце та після прийому їжі в Піддослідженні 2.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th>АВТ-494, 3 мг, окремо, після їжі<sup>a</sup> (N = 12)</th> <th>АВТ-494, 3 мг, окремо, в стані натщесерце<sup>a</sup> (N = 12)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>16.4 ± 3.56<sup>b</sup></td> <td>21.4 ± 4.18</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (год)</td> <td>2.7 ± 1.0<sup>c</sup></td> <td>1.1 ± 0.3</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (год)<sup>b</sup></td> <td>7.6 ± 4.1</td> <td>8.5 ± 3.8</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub> (нг*год/мл)</td> <td>85.8 ± 12.0</td> <td>86.5 ± 12.8</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (нг*год/мл)</td> <td>86.9 ± 12.5</td> <td>87.7 ± 12.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>а. АВТ-494 застосовували у формі однієї капсули 3 мг після їжі або в стані натщесерце у День дослідження 1 Періоду 1 або Періоду 2.          б. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення; оцінки t<sub>1/2</sub> спиралися на статистичні критерії для β.          в. Статистично значуща відмінність від еталонного режиму лише в умовах натщесерце (ANOVA, p &lt; 0,05).</p>	Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Група 1 АВТ-494, 1 мг (N = 6)	Група 2 АВТ-494, 3 мг (N = 6)	Група 3 АВТ-494, 6 мг (N = 6)	Група 4 АВТ-494, 12 мг (N = 6)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	7.72 ± 2.36	25.0 ± 6.88	38.9 ± 9.96	82.9 ± 12.1	T <sub>max</sub> (год)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.4	t <sub>1/2</sub> (год) <sup>a</sup>	2.6 ± 0.4	5.9 ± 2.4	11.0 ± 3.4	12.1 ± 7.4	AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	29.8 ± 5.78	102 ± 27.5	159 ± 37.5	329 ± 48.9	AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	30.1 ± 5.72	103 ± 27.6	160 ± 37.6	331 ± 49.8	CL/F (л/год)	34.3 ± 6.89	31.3 ± 10.4	39.1 ± 9.06	37.0 ± 6.32	Vd <sub>p</sub> /F (л)	128 ± 18.3	295 ± 129	666 ± 262	821 ± 429	C <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	7.72 ± 2.36	8.33 ± 2.29	6.48 ± 1.66	6.91 ± 1.01	AUC <sub>t</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	29.8 ± 5.78	34.1 ± 9.18	26.5 ± 6.24	27.4 ± 4.07	AUC <sub>∞</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	30.1 ± 5.72	34.3 ± 9.20	26.7 ± 6.27	27.6 ± 4.15	CL <sub>r</sub> (л/год)	5.80 ± 2.87	4.60 ± 1.07	5.89 ± 0.38	7.35 ± 1.00	f <sub>e</sub> (%)	17.7 ± 9.58	15.6 ± 4.44	15.6 ± 3.49	19.9 ± 2.26	Фармакокінетичні параметри (одиниці)	АВТ-494, 3 мг, окремо, після їжі <sup>a</sup> (N = 12)	АВТ-494, 3 мг, окремо, в стані натщесерце <sup>a</sup> (N = 12)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	16.4 ± 3.56 <sup>b</sup>	21.4 ± 4.18	T <sub>max</sub> (год)	2.7 ± 1.0 <sup>c</sup>	1.1 ± 0.3	t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b</sup>	7.6 ± 4.1	8.5 ± 3.8	AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	85.8 ± 12.0	86.5 ± 12.8	AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	86.9 ± 12.5	87.7 ± 12.6
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Група 1 АВТ-494, 1 мг (N = 6)	Група 2 АВТ-494, 3 мг (N = 6)	Група 3 АВТ-494, 6 мг (N = 6)	Група 4 АВТ-494, 12 мг (N = 6)																																																																																
C <sub>max</sub> (нг/мл)	7.72 ± 2.36	25.0 ± 6.88	38.9 ± 9.96	82.9 ± 12.1																																																																																
T <sub>max</sub> (год)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.4																																																																																
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>a</sup>	2.6 ± 0.4	5.9 ± 2.4	11.0 ± 3.4	12.1 ± 7.4																																																																																
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	29.8 ± 5.78	102 ± 27.5	159 ± 37.5	329 ± 48.9																																																																																
AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	30.1 ± 5.72	103 ± 27.6	160 ± 37.6	331 ± 49.8																																																																																
CL/F (л/год)	34.3 ± 6.89	31.3 ± 10.4	39.1 ± 9.06	37.0 ± 6.32																																																																																
Vd <sub>p</sub> /F (л)	128 ± 18.3	295 ± 129	666 ± 262	821 ± 429																																																																																
C <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	7.72 ± 2.36	8.33 ± 2.29	6.48 ± 1.66	6.91 ± 1.01																																																																																
AUC <sub>t</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	29.8 ± 5.78	34.1 ± 9.18	26.5 ± 6.24	27.4 ± 4.07																																																																																
AUC <sub>∞</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	30.1 ± 5.72	34.3 ± 9.20	26.7 ± 6.27	27.6 ± 4.15																																																																																
CL <sub>r</sub> (л/год)	5.80 ± 2.87	4.60 ± 1.07	5.89 ± 0.38	7.35 ± 1.00																																																																																
f <sub>e</sub> (%)	17.7 ± 9.58	15.6 ± 4.44	15.6 ± 3.49	19.9 ± 2.26																																																																																
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	АВТ-494, 3 мг, окремо, після їжі <sup>a</sup> (N = 12)	АВТ-494, 3 мг, окремо, в стані натщесерце <sup>a</sup> (N = 12)																																																																																		
C <sub>max</sub> (нг/мл)	16.4 ± 3.56 <sup>b</sup>	21.4 ± 4.18																																																																																		
T <sub>max</sub> (год)	2.7 ± 1.0 <sup>c</sup>	1.1 ± 0.3																																																																																		
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b</sup>	7.6 ± 4.1	8.5 ± 3.8																																																																																		
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	85.8 ± 12.0	86.5 ± 12.8																																																																																		
AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	86.9 ± 12.5	87.7 ± 12.6																																																																																		

<b>Результати оцінки фармакокінетики (продовження):</b>					
У наведеній нижче таблиці представлено розрахунок точок та 90% довірчі інтервали для співвідношення центральних значень препарату АВТ-494 (після їжі та в стані натщесерце) за даними аналізу логарифмічно перетворених $C_{max}$ , $AUC_t$ та $AUC_{\infty}$ .					
Режими ДЛЗ vs. еталон	Фармако- кінетичний параметр	Співвідношення центрального значень (ДЛЗ/еталон)			
		Центральне значення <sup>a</sup>		Розрахунок точок <sup>b</sup>	90% довірчий інтервал
		ДЛЗ	Еталон		
Після їжі vs. в стані натщесерце	$C_{max}$	16,08	21,01	0,766	0,662 – 0,885
	$AUC_t$	85,13	85,70	0,993	0,993 – 1,057
	$AUC_{\infty}$	86,11	86,91	0,991	0,929 – 1,056
<p>a. Антилогарифм для середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.</p> <p>b. Антилогарифм різниці (ДЛЗ мінус еталон) середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів</p> <p>Примітка: АВТ-494 застосовували у формі однієї капсули 3 мг після їжі або в стані натщесерце у День дослідження 1 Періоду 1 або Періоду 2</p>					
У наступній таблиці представлені середні $\pm$ стандартне відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 після його застосування з кетоконазолом та без нього в Піддослідженні 2.					
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	АВТ-494, 3 мг, окремо, після їжі <sup>a</sup> (N = 12)		АВТ-494, 3 мг, окремо, в стані натщесерце, з кетоконазолом <sup>a</sup> (N = 11)		
$C_{max}$ (нг/мл)	21.4 $\pm$ 4.18		36.3 $\pm$ 6.34 <sup>a</sup>		
$T_{max}$ (год)	1.1 $\pm$ 0.3		0.9 $\pm$ 0.2 <sup>d</sup>		
$t_{1/2}$ (год) <sup>c</sup>	8.5 $\pm$ 3.8		7.4 $\pm$ 3.0		
$AUC_t$ (нг*год/мл)	86.5 $\pm$ 12.8		155 $\pm$ 31.6 <sup>d</sup>		
$AUC_{\infty}$ (нг*год/мл)	87.7 $\pm$ 12.6		156 $\pm$ 31.8 <sup>d</sup>		
<p>a. АВТ-494 застосовували у формі однієї капсули 3 мг після їжі або в стані натщесерце у День дослідження 1 Періоду 1 або Періоду 2.</p> <p>b. Кетоконазол застосовували у формі двох таблеток по 200 мг у стані натщесерце один раз на добу упродовж 6 днів у Дні дослідження 1 – 6, а одноразову дозу АВТ-494 у формі однієї капсули 3 мг у День дослідження 4 Періоду 3.</p> <p>c. Гармонічне середнє <math>\pm</math> псевдостандартне відхилення; оцінки <math>t_{1/2}</math> спиралися на статистичні критерії для <math>\beta</math>.</p> <p>d. Статистично значуща відмінність від еталонного режиму лише в умовах натщесерце (ANOVA, <math>p &lt; 0,05</math>).</p>					

	<p><b>Результати оцінки фармакокінетики (продовження):</b> У наведеній нижче таблиці представлено розрахунок точок та 90% довірчі інтервали для співвідношення центральних значень препарату АВТ-494 (АВТ-494 з кетоконазолом порівняно з АВТ-494 окремо) за даними аналізу логарифмічно перетворених <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> та <math>AUC_{\infty}</math>.</p> <table border="1" data-bbox="582 495 1441 772"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Режими ДЛЗ vs. еталон</th> <th rowspan="3">Фармако- кінетичний параметр</th> <th colspan="4">Співвідношення центрального значень (ДЛЗ/еталон)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Центральне значення<sup>c</sup></th> <th rowspan="2">Розрахунок точок<sup>d</sup></th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ<sup>a</sup></th> <th>Еталон<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>АВТ-494 з кетоконазолом порівняно з АВТ- 494 окремо</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>35,63</td> <td>21,01</td> <td>1,696</td> <td>1,546 – 1,886</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>AUC_t</math></td> <td>150,82</td> <td>85,70</td> <td>1,760</td> <td>1,663 – 1,897</td> </tr> <tr> <td></td> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>151,64</td> <td>86,91</td> <td>1,745</td> <td>1,620 – 1,879</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Кетоконазол застосовували у формі двох таблеток по 200 мг у стані натщесерце один раз на добу упродовж 6 днів у Дні дослідження 1 – 6, а одноразову дозу АВТ-494 у формі однієї капсули 3 мг у День дослідження 4 Періоду 3. b. АВТ-494 застосовували у формі однієї капсули 3 мг після їжі або в стані натщесерце у День дослідження 1 Періоду 1 або Періоду 2. c. Антилогарифм для середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів. d. Антилогарифм різниці (ДЛЗ мінус еталон) середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів</p>	Режими ДЛЗ vs. еталон	Фармако- кінетичний параметр	Співвідношення центрального значень (ДЛЗ/еталон)				Центральне значення <sup>c</sup>		Розрахунок точок <sup>d</sup>	90% довірчий інтервал	ДЛЗ <sup>a</sup>	Еталон <sup>b</sup>	АВТ-494 з кетоконазолом порівняно з АВТ- 494 окремо	$C_{max}$	35,63	21,01	1,696	1,546 – 1,886		$AUC_t$	150,82	85,70	1,760	1,663 – 1,897		$AUC_{\infty}$	151,64	86,91	1,745	1,620 – 1,879
Режими ДЛЗ vs. еталон	Фармако- кінетичний параметр			Співвідношення центрального значень (ДЛЗ/еталон)																											
				Центральне значення <sup>c</sup>		Розрахунок точок <sup>d</sup>	90% довірчий інтервал																								
		ДЛЗ <sup>a</sup>	Еталон <sup>b</sup>																												
АВТ-494 з кетоконазолом порівняно з АВТ- 494 окремо	$C_{max}$	35,63	21,01	1,696	1,546 – 1,886																										
	$AUC_t$	150,82	85,70	1,760	1,663 – 1,897																										
	$AUC_{\infty}$	151,64	86,91	1,745	1,620 – 1,879																										
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Одноразові дози препарату АВТ-494 до 48 мг, а також доза 3 мг у стані натщесерце, після їжі та у стані натщесерце разом із кетаконазолом загалом добре переносяться здоровими суб'єктами. Найпоширенішими побічними явищами були головний біль, нудота та запаморочення. Не було виявлено тенденцій стосовно побічних явищ. Більшість побічних явищ, на думку дослідника, не мали обґрунтованої можливості бути пов'язаними з досліджуваним препаратом. Усі вони вважалися легкими за ступенем тяжкості.</p> <p>Окремі зміни результатів фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності, клінічних лабораторних досліджень і параметрів ЕКГ під час дослідження не були визнані клінічно значущими ані дослідником, ані медичним монітором.</p> <p>Статистичні аналізи основних показників життєдіяльності та ЕКГ не дозволили встановити тенденції щодо статистично значущої різниці змінних показників безпеки для груп різних рівнів дозування препарату АВТ-494 до 48 мг порівняно з плацебо.</p> <p>Під час дослідження не зафіксовано випадків смерті, інших серйозних побічних явищ або випадків припинення участі у дослідженні через побічні явища.</p>																														
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Препарат АВТ-494 швидко абсорбується із середнім значенням <math>T_{max}</math> приблизно 1 годину в стані натщесерце. Після досягнення максимальної концентрації концентрація АВТ-494 знижувалася двофазним способом зі швидким зниженням концентрації АВТ-494 після досягнення <math>T_{max}</math> з подальшим етапом елімінації з показником очевидної елімінації <math>t_{1/2}</math> приблизно від 3 до 15 годин. Їжа не</p>																														



	<p>впливала на АUC препарату АВТ-494. Кетоконазол, сильний інгібітор СYP3A, збільшував АUC та <math>C_{max}</math> препарату АВТ-494 приблизно в 1,7 – 1,8 разів.</p> <p>Інгібування препаратом АВТ-494 опосередкованого ІL-6 та ІL-7 фосфорилювання STAT зростало залежно від дози через 1 годину та 6 годин після введення одноразової дози препарату АВТ-494 в діапазоні від 1 мг до 48 мг.</p>
--	--

Менеджер з реєстрації

Е66Ві Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні

  
(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 2 з метою вивчення безпеки й ефективності препарату АВТ-494 з базисною терапією метотрексатом (MTX) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) в активній формі, які не досягли адекватної відповіді на монотерапію MTX. М13-537 Заключний звіт про клінічне випробування 07 вересня 2016 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 2
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 26 березня 2014 року Останній візит останнього досліджуваного: 02 липня 2015 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки (включаючи Пуерто-Рико), Європа, Чилі, Ізраїль, Мексика та Південна Африка
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 270 досліджуваних (45 – в групі плацебо; 225 – в групі препарату АВТ-494) Фактична: 299 досліджуваних (50 – в групі плацебо; 249 – в групі препарату АВТ-494)
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Основною метою цього дослідження було порівняння безпеки й ефективності багаторазових доз препарату АВТ-494 з плацебо у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію MTX та не досягли адекватної відповіді на монотерапію MTX.
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Це рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження фази 2, яке було проведене в паралельних групах з метою порівняння безпеки й ефективності багаторазових доз препарату АВТ-494 порівняно з плацебо упродовж 12 тижнів у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які не досягли адекватної відповіді на MTX та ніколи не отримували терапії біологічними засобами. Дослідження передбачало

	період скринінгу упродовж не більше 30 днів, а також візит для подальшого спостереження через 30 днів після закінчення лікування.
<b>12. Основні критерії включення</b>	Дорослі чоловіки та жінки віком щонайменше 18 років повинні мати: діагноз РА упродовж $\geq 3$ місяців, що відповідає класифікаційним критеріям Американської колегії ревматології (ACR) 1987 року, або класифікаційним критеріям Американської колегії ревматології (ACR) / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року; активну форму РА, що визначається за мінімальними критеріями активності захворювання ( $\geq 6$ хворобливих суглобів (серед 68 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; $\geq 6$ набряклих суглобів (серед 66 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; рівень високочутливого С-реактивного білка має перевищувати верхню межу норми (ВМН) або позитивний результат визначення ревматоїдного фактору (РФ) та антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (ССР) на етапі скринінгу); пацієнти не можуть приймати МТХ перорально або парентерально упродовж $\geq 3$ місяців і мають отримувати МТХ у стабільній дозі у 7,5 – 25 мг/тиждень упродовж щонайменше 4-х тижнів до оцінки початкового стану; пацієнти мали ніколи не отримувати терапію РА біологічними засобами; повинні не мати в анамнезі гострого запального захворювання суглобів іншого походження ніж РА та злоякісного новоутворення (зокрема лімфоми та лейкемії); а також на етапі скринінгу пацієнти не повинні мати показників лабораторних досліджень, які унеможливають їх участь у дослідженні, а саме встановлених рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, загальної кількості лейкоцитів, абсолютного числа нейтрофілів, рівнів тромбоцитів, абсолютного числа лімфоцитів та гемоглобіну.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	Препарат АВТ-494 капсули з негайним вивільненням по 3 мг для перорального застосування Препарат АВТ-494 капсули з негайним вивільненням по 12 мг для перорального застосування
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Відповідне плацебо, капсули для перорального застосування
<b>15. Супутня терапія</b>	Пацієнти повинні продовжувати призначену їм терапію МТХ у стабільній щотижневій дозі.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Основною кінцевою точкою був показник відповіді АCR20 на Тижні 12. Вважали, що пацієнт має відповідь АCR20, якщо і кількість хворобливих суглобів (TJC), і кількість набряклих суглобів (SJC) у нього зменшилися на 20% і більше відносно початкової оцінки (покращення), а також якщо у пацієнта спостерігається зниження на 20% і більше (покращення) відносно початкової оцінки за принаймні трьома з п'яти інших параметрів АCR (оцінка пацієнтом болю, Загальна оцінка пацієнтом активності захворювання [PtGA], Загальна оцінка лікарем активності захворювання [PhGA], високочутливий С-

	<p>реактивний білок, а також оцінка за Опитувальником для оцінки стану здоров'я – індексом інвалідності [HAQ-DI]).</p> <p>Другорядні кінцеві точки оцінки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• показники відповіді ACR50 та ACR70 на Тижні 12;</li> <li>• частка пацієнтів, які досягли низької активності захворювання (LDA) за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок (СРБ)) та за оцінкою Індексу клінічної активності захворювання (СDAI) на Тижні 12;</li> <li>• частка пацієнтів, які досягли клінічної ремісії за оцінкою DAS28 (СРБ) та критеріями СDAI на Тижні 12;</li> </ul>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>У період проведення дослідження оцінювали побічні явища (ПЯ), дані фізикального обстеження, основні показники життєдіяльності, а також результати клінічних лабораторних досліджень (загальний та біологічний аналізи крові, аналіз сечі).</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p>Основну кінцеву точку – показник відповіді ACR20 на Тижні 12 – підсумовували для кожної групи лікування, використовуючи розрахунок точок та 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник відповіді ACR20 на Тижні 12 для групи кожного рівня дозування препарату АВТ-494 порівнювали з групою плацебо, використовуючи хі-квадратний критерій або точний критерій Фішера (якщо 25% клітин мали очікувані показники менше 5). Розрахунок точок та двосторонні 95% ДІ розраховували для кожної різниці у відповіді на лікування між групами; для кожного порівняння були представлені нескореговані <i>P</i>-значення. Пацієнти, яким відмінили лікування до Тижня 2, розділили за категоріями за принципом перенесення даних останнього спостереження (LOCF).</p> <p>Для вторинних кінцевих точок: для кожної групи лікування кількість та відсоток пацієнтів з відповіддю на рівні ACR50/70 та пацієнтів, які досягли LDA або клінічної ремісії за оцінкою DAS28 (СРБ) та критерієм СDAI, були підсумовані на Тижні 12 шляхом розрахунку точок та визначення 95% ДІ. А групи кожного рівня дозування препарату АВТ-494 були порівняні з групою плацебо, використовуючи хі-квадратний критерій або точний критерій Фішера (якщо 25% комірок мали очікувані показники менше 5).</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Дані про ПЯ, включаючи ПЯ, що представляють особливий інтерес для дослідження, наприклад, ПЯ, які призвели до смерті, та ПЯ, що призвели до дострокової відміни лікування, ПЯ за класом систем органів (SOC) та терміном переважного вжитку (РТ) Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA), ПЯ за максимальним взаємозв'язком з досліджуванним препаратом, а також ПЯ за ступенем максимальної тяжкості були узагальнені за кількістю та відсотком учасників дослідження.</p> <p>Кількість та відсоток пацієнтів з ПЯ та ПЯ, що представляють особливий інтерес для дослідження, були представлені для кожної групи лікування; порівняння між групою кожного рівня дозування</p>

<p><b>18. Статистичні методи (продовження)</b></p>	<p>препарату АВТ-494 та групою плацебо представлені з використанням точного критерію Фішера. ПЯ у розрахунку на 100 пацієнто-років експозиції були розраховані стосовно всіх ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (ТЕАЕ), та стосовно серйозних ПЯ (СПЯ). Також представлені списки всіх ТЕАЕ (включаючи аналіз за взаємозв'язком з досліджуваним препаратом і ступенем тяжкості), ПЯ, що представляють особливий інтерес для дослідження, СПЯ, ПЯ, що призвели до смерті, а також ПЯ, що призвели до дострокової відміни лікування.</p> <p>Зміни лабораторних даних та основних показників життєдіяльності відносно початкового рівня узагальнені за допомогою описової статистики; різниці між групами лікування препаратом АВТ-494 в одній з досліджуваних доз та групою плацебо аналізували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Для лабораторних параметрів представлено дані про кількість та відсоток досліджуваних із зсувом лабораторних параметрів відносно початкових рівнів до мінімуму або максимуму. Також представлено кінцеві значення відповідно до нормального діапазону кожного лабораторного параметра; були наведені списки атипичних значень, при яких використовувався діапазон нормальних значень у лабораторії, яка проводила аналізи. Для основних показників життєдіяльності та обраних лабораторних параметрів представлено кількість та відсоток досліджуваних, що відповідають критеріям потенційно клінічно значущих значень (для лабораторій: Загальні критерії токсичності в ревматології, версія 2.0); надано перелік усіх пацієнтів з будь-якими значеннями основних показників життєдіяльності або визначенням лабораторних параметрів, що відповідають цим критеріям, а також подано всі дані відповідної змінної.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>У модифікованій популяції пацієнтів, які розпочали лікування (mITT) (N = 299), більшість досліджуваних склали жінки, європеїдної раси, які не вживають нікотин та алкоголь, з індексом маси тіла 25 або більше. Крім того, більшість досліджуваних у групах плацебо та АВТ-494 (загалом) були віком від 45 до &lt;65 років (64,0% та 57,8% відповідно), тоді як 18,0% та 23,3%, відповідно, були в віці ≥ 65 років. Жодних статистично значущих відмінностей між групами лікування за будь-якою демографічною ознакою не встановлено.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>У цьому плацебо-контрольованому дослідженні фази 2 була продемонстрована ефективність лікування препаратом АВТ-494 у досліджуваних дозах (3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу, 18 мг двічі на добу та 24 мг один раз на добу) у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА. У дослідженні досягнуто основної кінцевої точки і продемонстровано, що частка пацієнтів, які досягли відповіді на рівні ACR20 при лікуванні препаратом АВТ-494 (популяція mITT: 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу, 18 мг двічі на добу та 24 мг один раз на добу), була статистично достовірно більшою (<math>P \leq 0,05</math>; LOCF) на Тижні 12 порівняно з плацебо. Аналіз чутливості (підстановка даних пацієнтів без відповіді на лікування [NRI], змішана підстановка, а також спостережувані випадки (OC) без підстановки даних) також показав,</p>

що статистично достовірно більша ( $P \leq 0,05$ ) частка пацієнтів досягла відповіді ACR20 на Тижні 12 в групах застосування препарату ABT-494 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу та 24 мг один раз на добу порівняно з плацебо. При цьому препарат ABT-494 в дозі 18 мг двічі на добу не демонстрував статистичної значущості за результатами аналізу NRI та при змішаній підстановці даних. Аналогічно, порівняно з плацебо, статистично достовірно більша ( $P \leq 0,05$ ; LOCF) частка пацієнтів досягла відповідей ACR50 та ACR70 на Тижні 12 при застосуванні більшості досліджуваних доз препарату ABT-494 (окрім 12 м двічі на добу за відповіддю ACR70), а також досягла статусу LDA на Тижні 12 (LOCF), що визначали за оцінкою DAS28 [СРБ] або CDAI (окрім групи 24 мг один раз на добу за критерієм CDAI), та досягла клінічної ремісії за оцінкою DAS28 [СРБ] (LOCF; окрім групи 24 мг один раз на добу). Аналіз чутливості вторинних кінцевих точок, який провели з застосуванням інших методів підстановки відсутніх даних, забезпечив аналогічні результати, що й підстановка даних методом LOCF.

Під час лікування препаратом ABT-494 результати оцінки кінцевих точок ефективності в динаміці (з моменту оцінки початкового стану до Тижні 12) порівняно з плацебо загалом показали: збільшення показників відповіді ACR20, ACR50 та ACR70; зменшення активності захворювання (зниження оцінки DAS28 [СРБ] та CDAI, а також оцінок пацієнтами та лікарями); зменшення кількості хворобливих і набряклих суглобів; зменшення болю; поліпшення функціональності та зниження пов'язаної зі захворюванням інвалідності (тобто здатності функціонувати в повсякденному житті через хворобу). Крім того, у пацієнтів у групі кожного рівня дозування препарату ABT-494 спостерігали статистично достовірно більше ( $P \leq 0,05$ ) зниження значень високочутливого С-реактивного білка порівняно з плацебо. Серед доз препарату ABT-494 доза у 6 мг двічі на добу послідовно забезпечувала надійну ефективність, при цьому певну можливу додаткову користь спостерігали при застосуванні режиму препарату ABT-494 в дозі 12 мг двічі на добу за деякими обраними показниками ефективності.

На Тижні 12 під час лікування препаратом ABT-494 пацієнти повідомляли про зменшення стомленості при хронічній хворобі та її впливу на функціональність та повсякденну діяльність, нестабільність своєї роботи у зв'язку з РА (для пацієнтів, які працювали), їхнього поточного стану здоров'я за 5 вимірами (рухливість, самоізоляція, повсякденна активність, біль / дискомфорт, тривожність / депресія) та їх оцінку загального стану здоров'я, а також їхній стан здоров'я та самопочуття, тобто те, як вони почувались та наскільки добре могли займатися звичною діяльністю. Загалом лікування препаратом ABT-494 забезпечило кількісно кращі результати, ніж плацебо з точки зору повідомлюваних пацієнтами наслідків для здоров'я (втома, нестабільність на роботі та стан здоров'я). Статистично достовірно більші ( $P \leq 0,05$ ) середні підвищення відносно початкового рівня порівняно з плацебо узгоджено спостерігали за показниками стану фізичного здоров'я у пацієнтів в групах застосування препарату ABT-

	<p>494 в дозі 6 мг двічі на добу та 12 мг двічі на добу (фізична функція, біль в тілі, загальний стан здоров'я та показники фізичних складових).</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p> <p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>Загальний показник ПЯ був вищим у пацієнтів, які отримували препарат АВТ-494 (загалом) порівняно з плацебо (45,8% та 26,0%, відповідно). Найчастішим ПЯ, про яке повідомляли в групі АВТ-494 (загалом), був назофарингіт (12 пацієнтів [4,8%]). Класом систем органів, де частка пацієнтів з ТЕАЕ була найвищою, були інфекційні та паразитарні захворювання у пацієнтів як у групах АВТ-494 (загалом) (19,3%), так і в групі плацебо (12,0%). Найчастіше ТЕАЕ, які, на думку, дослідників, мали обґрунтовану можливість бути пов'язаними з препаратом АВТ-494, фіксували в групі застосування АВТ-494 (загалом): головний біль (6 пацієнтів [2,4%]) та збільшення рівнів креатинфосфокінази (КФК) в крові (5 пацієнтів [2,0%]).</p> <p>Випадків смерті у період лікування не виявлено. В одного досліджуваного (група застосування препарату АВТ-494 в дозі 6 мг двічі на добу) діагностували злоякісне новоутворення легень через 11 днів після останнього планового візиту в дослідженні. Цей пацієнт помер через 3 місяці (через 14 тижнів після закінчення дослідження).</p> <p>Загальний показник СПЯ серед пацієнтів групи АВТ-494 (загалом) становив 3,2% (8 пацієнтів). Пневмонія у 1 пацієнта (група застосування препарату АВТ-494 в дозі 12 мг двічі на добу) та підвищена температура у 1 пацієнта (група застосування препарату АВТ-494 в дозі 18 мг двічі на добу) призвели до припинення лікування досліджуваним препаратом. Жоден пацієнт, який отримував АВТ-494 в дозі 3 мг двічі на добу або плацебо, не мав СПЯ. Жодне окреме СПЯ не було виявлено у більше ніж 1 пацієнта. Загалом, кількість досліджуваних, у яких виявлено ПЯ, які призвели до припинення досліджуваного препарату, була низькою: 1 пацієнт у групі плацебо та 1 пацієнт у групі кожного рівня дозування препарату АВТ-494, за винятком 18 мг двічі на добу, де 4 з 5 пацієнтів припинили участь у дослідженні через ПЯ, які були пов'язані зі змінами результатів лабораторних аналізів (гіпербілірубінемія, зниження гемоглобіну, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості лейкоцитів крові [2 пацієнти]).</p> <p>Серед ПЯ, які представляють особливий інтерес для дослідження, жоден пацієнт у жодній групі лікування не повідомив про опортуністичну інфекцію, немеланомний рак шкіри або перфорації шлунково-кишкового тракту. Усього 49 (19,7%) пацієнтів групи застосування препарату АВТ-494 (загалом) повідомили про інфекції, які з'явилися на тлі лікування. При цьому найчастіше повідомляли про назофарингіт (12 пацієнтів [4,8%]) та інфекції сечовивідних шляхів (8 пацієнтів [3,2%]). Три пацієнти мали оперізуючий лишай (1 пацієнт у групі 3 мг двічі на добу та 2 пацієнти у групі 24 мг один раз на добу). Жоден випадок оперізуючого лишая не мав більше однієї дерматоми, і жоден не мав офтальмологічних наслідків або наслідків для центральної нервової системи. Усі випадки минули на тлі супутнього прийому ліків під час дослідження, і жоден пацієнт не припиняв досліджуваний препарат через оперізуючий лишай.</p>

**21. Результати безпеки  
(продовження)**

Зафіксовано 1 серйозну інфекцію (негоспітальна пневмонія, яку вилікувано антибіотикотерапією [АВТ-494 в дозі 12 мг двічі на добу]), 1 злоякісне новоутворення (злоякісне новоутворення легень [АВТ-494 в дозі 6 мг двічі на добу]), 3 порушення функції печінки (печінкова кіста [3 мг двічі на добу]; гіпербілірубінемія [18 мг двічі на добу]; збільшення рівнів АЛТ [18 мг двічі на добу]); 1 випадок анемії (18 мг двічі на добу); та 1 церебральний інфаркт (12 мг двічі на добу). Церебральний інфаркт був попередньо визначеним серцево-судинним явищем, який незалежний Комітет з оцінки серцево-судинних явищ визнав ішемічним інсультом. Ще один пацієнт (18 мг двічі на добу) мав несерйозне ПЯ у формі зниження рівнів гемоглобіну (термін не включений до критеріїв «анемії»), внаслідок якого припинив участь у дослідженні. Злоякісне новоутворення легень та пневмонія виявилися серйозними; пневмонія та гіпербілірубінемія призвели до припинення пацієнтами участі в дослідженні. Під час лікування препаратом АВТ-494 спостерігали деякі зміни рівнів гемоглобіну, кількості нейтрофілів та кількості лімфоцитів, що призводило до повідомлення про ПЯ – анемії (1 пацієнт у групі 18 мг двічі на добу) та лейкопенії (4 пацієнти: 3 в групі 12 мг двічі на добу та 1 пацієнт у групі 18 мг двічі на добу). Крім того, повідомляли зниження кількості лімфоцитів та кількості нейтрофілів (по 1 пацієнту в групі 24 мг один раз на добу та в групі 18 мг двічі на добу). Під час візиту на Тижні 12 не виявлено жодного випадку нейтропенії в жодній групі застосування препарату АВТ-494, і лише 1 випадок нейтропенії у групі плацебо.

Лікування препаратом АВТ-494 також призводило до помірного збільшення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЩ) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЩ). Цей ефект, скоріше за все, досяг плато при концентраціях препарату АВТ-494 в організмі, досягнутих при застосуванні дози 6 мг двічі на добу або вище, проте співвідношення ХЛВЩ : ХЛНЩ залишалося незмінним до Тижня 12. Окрім того, спостерігали тенденцію у бік дозозалежного підвищення рівнів КФК. Однак під час дослідження середні значення в групі кожного рівня дозування препарату АВТ-494 були в межах норми.

У 7 пацієнтів (6 пацієнтів у групі АВТ-494 [загалом] та 1 пацієнт у групі плацебо) лабораторні значення КФК більш ніж в чотири рази перевищували ВМН. В одного з цих пацієнтів (група АВТ-494) підвищення рівнів КФК крові було повідомлене як ПЯ. Усі пацієнти з підвищеними значеннями КФК, включаючи пацієнтів, стосовно яких повідомлено про ПЯ, не мали симптоматики (тобто не мали слабкості або ознак / симптомів рабдоміолізу, а підвищений рівень КФК не мав загрози для життя). Жоден пацієнт не припинив дослідження через підвищений рівень КФК. На підставі ступенів визначення важкості за Загальним критеріями токсичності в ревматології, в групі застосування препарату АВТ-494 [загалом] виявлено декілька поодиноких випадків змін параметрів біохімічного аналізу крові, АЛТ, АСТ та загального білірубину: 4 пацієнти мали підвищення рівня АЛТ ступеня 3, а 1 – ступеня 4, 3 пацієнти – підвищення АСТ



	ступеня 3, а 2 – підвищення загального білірубіну ступеня 3, а 1 – ступеня 4; однак при цьому не спостерігали взаємозв'язку доза – відповідь між застосуванням препарату АВТ-494 та підвищенням цих параметрів, так само як і випадків закону Хая.
<b>22. Висновок</b>	<p>Дослідження М13-537 фази 2 досягло своєї первинної кінцевої точки; статистично достовірно більша (<math>P \leq 0,05</math>) частка пацієнтів, які отримували препарат АВТ-494, досягла відповіді АСR20 на Тижні 12 порівняно з плацебо. Аналогічно, на Тижні 12, порівняно з плацебо, значно більші (<math>P \leq 0,05</math>) частки пацієнтів досягли відповідей АСR50 та АСR70, досягли статусу LDA, який визначали або за оцінкою DAS28 [СРБ], або CDAI, і досягли клінічної ремісії за оцінкою DAS28 [СРБ] при застосуванні більшості досліджуваних доз препарату АВТ-494.</p> <p>Загалом, дані про ефективність та повідомлені пацієнтами наслідки для здоров'я продемонстрували позитивний ефект лікування препаратом АВТ-494 у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які не досягли адекватної відповіді на терапію МТХ. Застосування препарату АВТ-494 в дозі 6 мг двічі на добу послідовно забезпечувало високу ефективність та покращення повідомлюваних пацієнтами результатів. При цьому деякі додаткові переваги забезпечувала доза 12 мг двічі на добу, Спостережувані ПЯ, а також зміни основних показників життєдіяльності і результатів клінічних лабораторних досліджень не вказували на будь-які проблеми з точки зору безпеки для подальшої оцінки препарату АВТ-494 у пацієнтів з РА.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

  
(підпис)

Наталія Азьмук



## ЗВІТ про клінічне випробування

1.	<b>Назва лікарського засобу</b>	ПІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2.	<b>Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	<b>Виробник</b>	«ЕббВі Айсленд Ен Ел Бі. Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4.	<b>Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація		
5.	<b>Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження І фази для оцінки безпеки та фармакокінетики АВТ-494 при одноразовому введенні у пацієнтів з незначним або помірним порушенням функції печінки. M13-539 Версія 1 25 квітня 2018 р.
6.	<b>Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
7.	<b>Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 30 серпня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 31 травня 2017 р.
8.	<b>Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Два центри проведення дослідження у Сполучених Штатах Америки
9.	<b>Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 18 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 18 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 18 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 18 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 18
10.	<b>Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Метою цього дослідження була оцінка фармакокінетики та безпеки упадацитинібу після одноразового перорального введення у пацієнтів з порушенням функції печінки
11.	<b>Дизайн клінічного випробування</b>	Відкрите, багатоцентрове дослідження для оцінки безпеки та фармакокінетики упадацитинібу після одноразового перорального введення у дозі 15 мг у пацієнтів з незначним та помірним порушенням функції печінки порівняно зі здоровими особами. Серію проб крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали протягом 120 годин після введення.

<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p><b>Основні критерії включення:</b> Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років. Шість пацієнтів з нормальною функцією печінки, шість пацієнтів з незначним порушенням функції печінки та шість пацієнтів з помірним порушенням функції печінки.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб, таблетки у плівковій оболонці (ER7) по 15 мг водилися перорально.</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не є застосовним</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не є застосовним</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Не є застосовним</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі життєво важливих показників, результатів фізикального обстеження, параметрів ЕКГ, лабораторних досліджень та побічних явищ.</p>

<b>18. Статистичні методи</b>	<b>Фармакокінетика:</b> Концентрація у плазмі крові та величини параметрів фармакокінетики для упадацитинібу наводилися у вигляді таблиць для кожного пацієнта та для кожної групи у залежності від функції печінки, а підсумковий статистичний аналіз проводився для кожного часу взяття проб і кожного параметра. Для упадацитинібу був проведений коваріаційний аналіз (ANCOVA) для величин $T_{max}$ , константи швидкості елімінації під час кінцевої фази ( $\beta$ ) та для натуральних логарифмів величин $C_{max}$ та AUC. Можливими коваріатами вважалися маса тіла, вік, стать і статус куріння. Необхідною умовою для таких можливих змінних величин, включених до остаточної моделі, було те, щоб коефіцієнт регресії повинен був бути значущим при рівні 0,10. У межах цієї моделі для коваріаційного аналізу оцінювали вплив у пацієнтів з порушенням функції печінки різного ступеня та порівнювали з групою пацієнтів з нормальною функцією печінки при рівні 0,05 для значущості різниці. Для параметрів $C_{max}$ та AUC наводилися результати визначення та 90% довірчі інтервали для середнього відношення у кожній групі пацієнтів з порушенням функції печінки різного ступеня та у групі пацієнтів з нормальною функцією печінки. У одного пацієнта з помірним порушенням функції печінки (пацієнт №3004) величина AUC для упадацитинібу виявилася на 72% нижчою порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Крім того, величини $C_{max}$ і AUC у цього пацієнта були помітно нижчими, ніж у всіх інших пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (Група 3). Щоб забезпечити консервативну оцінку впливу порушення функції печінки на системний вплив упадацитинібу, було проведено підгруповий аналіз чутливості у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (Група 3) (після виключення даних для пацієнта №3004) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки (Група 1). Для аналізу чутливості використовували модель для коваріаційного аналізу, щоб оцінити вплив порушення функції печінки таким самим чином, як це проводилося для повного набору даних для аналізу.
-------------------------------	--

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 3. Узагальнені демографічні показники	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина
	<b>Група 1: нормальна функція печінки (N=6)</b>	
Вік (роки)	54,7 ± 10,4	36 – 66
Маса тіла (кг)	78,5 ± 10,5	64 – 95
Зріст (см)	173 ± 7,6	165 – 187
Стать	1 жінка (17%), 5 чоловіків (83%)	
Раса	5 європейців (83%), 1 афроамериканець (17%)	
	<b>Група 2: незначне порушення функції печінки (N=6)</b>	
Вік (роки)	50,7 ± 10,4	31 – 62
Маса тіла (кг)	78,7 ± 21,9	54 – 115
Зріст (см)	172 ± 7,2	164 – 182
Стать	1 жінка (17%), 5 чоловіків (83%)	
Раса	4 європейці (67%), 2 афроамериканці (33%)	
	<b>Група 3: помірне порушення функції печінки (N=6)</b>	
Вік (роки)	56,0 ± 6,8	49 – 66
Маса тіла (кг)	81,7 ± 6,9	75 – 95
Зріст (см)	170 ± 6,7	158 – 178
Стать	1 жінка (17%), 5 чоловіків (83%)	
Раса	5 європейців (83%), 1 афроамериканець (17%)	
	SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум	

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наведені нижче:</p> <p><b>Результати оцінки фармакокінетики</b> <b>Всі пацієнти</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Порушення функції печінки Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Відношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Незначне порушення порівняно з нормальною функцією<sup>a</sup></td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>25,4</td> <td>25,4</td> <td>1,038</td> <td>0,702, 1,536</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_0-t</math></td> <td>312</td> <td>245</td> <td>1,274</td> <td>0,796, 2,038</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>316</td> <td>248</td> <td>1,278</td> <td>0,800, 2,041</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Помірне порушення порівняно з нормальною функцією<sup>b</sup></td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>30,1</td> <td>25,4</td> <td>1,185</td> <td>0,800, 1,753</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_0-t</math></td> <td>243</td> <td>245</td> <td>0,991</td> <td>0,620, 1,586</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>243</td> <td>248</td> <td>0,983</td> <td>0,616, 1,570</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Одноразове приймання упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з незначним порушенням функції печінки (тест) порівняно з одноразовим прийманням упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з нормальною функцією печінки (контроль)</p> <p>b. Одноразове приймання упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з помірним порушенням функції печінки (тест) порівняно з одноразовим прийманням упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з нормальною функцією печінки (контроль)</p> <p><b>Результати аналізу чутливості після видалення крайньої низької величини системного впливу у пацієнта із групи помірного порушення функції печінки</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Порушення функції печінки Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Відношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Незначне порушення порівняно з нормальною функцією<sup>a</sup></td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>26,4</td> <td>25,4</td> <td>1,038</td> <td>0,773, 1,394</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_0-t</math></td> <td>303</td> <td>238</td> <td>1,274</td> <td>0,909, 1,787</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>307</td> <td>240</td> <td>1,278</td> <td>0,913, 1,789</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Помірне порушення порівняно з нормальною функцією<sup>b</sup></td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>36,4</td> <td>25,4</td> <td>1,431</td> <td>1,051, 1,950</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_0-t</math></td> <td>296</td> <td>238</td> <td>1,248</td> <td>0,875, 1,779</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>297</td> <td>240</td> <td>1,237</td> <td>0,870, 1,760</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Одноразове приймання упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з незначним порушенням функції печінки (тест) порівняно з одноразовим прийманням упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з нормальною функцією печінки (контроль)</p> <p>b. Одноразове приймання упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з помірним порушенням функції печінки (тест) порівняно з одноразовим прийманням упадацитинібу у дозі 15 мг пацієнтами з нормальною функцією печінки (контроль)</p>	Порушення функції печінки Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Незначне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>a</sup>	$C_{max}$	25,4	25,4	1,038	0,702, 1,536	$AUC_0-t$	312	245	1,274	0,796, 2,038	$AUC_{\infty}$	316	248	1,278	0,800, 2,041	Помірне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>b</sup>	$C_{max}$	30,1	25,4	1,185	0,800, 1,753	$AUC_0-t$	243	245	0,991	0,620, 1,586	$AUC_{\infty}$	243	248	0,983	0,616, 1,570	Порушення функції печінки Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Незначне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>a</sup>	$C_{max}$	26,4	25,4	1,038	0,773, 1,394	$AUC_0-t$	303	238	1,274	0,909, 1,787	$AUC_{\infty}$	307	240	1,278	0,913, 1,789	Помірне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>b</sup>	$C_{max}$	36,4	25,4	1,431	1,051, 1,950	$AUC_0-t$	296	238	1,248	0,875, 1,779	$AUC_{\infty}$	297	240	1,237	0,870, 1,760
Порушення функції печінки Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики			Центральне значення		Відношення центральних значень																																																																															
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал																																																																																
Незначне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>a</sup>	$C_{max}$	25,4	25,4	1,038	0,702, 1,536																																																																																
	$AUC_0-t$	312	245	1,274	0,796, 2,038																																																																																
	$AUC_{\infty}$	316	248	1,278	0,800, 2,041																																																																																
Помірне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>b</sup>	$C_{max}$	30,1	25,4	1,185	0,800, 1,753																																																																																
	$AUC_0-t$	243	245	0,991	0,620, 1,586																																																																																
	$AUC_{\infty}$	243	248	0,983	0,616, 1,570																																																																																
Порушення функції печінки Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень																																																																																	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал																																																																																
Незначне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>a</sup>	$C_{max}$	26,4	25,4	1,038	0,773, 1,394																																																																																
	$AUC_0-t$	303	238	1,274	0,909, 1,787																																																																																
	$AUC_{\infty}$	307	240	1,278	0,913, 1,789																																																																																
Помірне порушення порівняно з нормальною функцією <sup>b</sup>	$C_{max}$	36,4	25,4	1,431	1,051, 1,950																																																																																
	$AUC_0-t$	296	238	1,248	0,875, 1,779																																																																																
	$AUC_{\infty}$	297	240	1,237	0,870, 1,760																																																																																
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Пацієнти загалом добре переносили упадацитиніб. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або результатів аналізу крові. Повідомлені у цьому дослідженні побічних явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																																																																				

<b>22. Висновок</b>	У пацієнтів з незначним та помірним порушенням функції печінки не відмічалася статистично значуща різниця величин $C_{max}$ та AUC для упадацитинібу порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. У осіб з незначним та помірним порушенням функції печінки центральне значення AUC для упадацитинібу було вищим відповідно на 28% і 24% порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки (за результатами консервативного аналізу після виключення однієї крайньої дуже низької величини системного впливу у пацієнта з групи помірною порушення функції печінки). Центральне значення $C_{max}$ для упадацитинібу у людей з незначним порушенням функції печінки було таким самим, як у людей з нормальною функцією печінки, а у людей з помірною функцією печінки – на 43% вищим порівняно з відповідним значенням у групі людей з нормальною функцією печінки.
---------------------	---

Менеджер з реєстрації  
ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ  
в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



**ЗВІТ  
про клінічне випробування**

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження фази 1 для оцінки ефектів супутнього застосування рифампіну на фармакокінетику та безпеку одноразової дози препарату АВТ-494 у здорових дорослих М13-540 Версія 1 25 вересня 2014 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 25 жовтня 2013 року Останній візит останнього досліджуваного: 26 листопада 2013 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 12; Фактична: 12; Завершили дослідження: 11; Оцінені за параметрами безпеки: 12; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 12.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Оцінити фармакокінетику препарату АВТ-494 при його застосуванні разом із рифампіном у здорових дорослих. Оцінити безпеку та переносимість препарату АВТ-494 при його застосуванні разом із рифампіном у здорових дорослих.
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Це відкрите дослідження фази 1, проведене із послідовним дизайном та двома періодами. 12 дорослих чоловіків і жінок із загальним нормальним станом здоров'я були відібрані до участі у цьому дослідженні згідно з критеріями відбору. У Період 1 одноразову дозу 12 мг препарату АВТ-494 застосовували вранці у День дослідження 1. У Період 2 одноразову дозу 12 мг препарату АВТ-494 застосовували вранці у Дні



	<p>дослідження 1 та 8, рифампін у дозі 600 мг один раз на добу застосовували вранці в Дні дослідження 1 – 9 (і рифампін, і препарат АВТ-494 застосовували одночасно в Дні дослідження 1 та 8). Суб'єкти були обмежені місцем проведення дослідження і перебували під наглядом протягом приблизно 16 днів у Періоді дослідження 1 та 2. Зразки крові для кількісного визначення препарату АВТ-494 брали до його введення (година 0), а також через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 24, 30 і 36 годин після застосування препарату АВТ-494 в День дослідження 1 Періоду 1 та в Дні дослідження 1 – 8 Періоду 2. Зразки крові для визначення кількості АВТ-494 збирали в 4 мл вакуумні пробірки, що містять калій та етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA). Було зібрано достатньо крові для забезпечення приблизно 2 мл плазми з кожного зразка. Зразки крові для аналізу рифампіну були отримані через 2 години після застосування рифампіну у Дні дослідження 1, 4, 6 та 8 Періоду 2. Зразки крові для визначення рифампіну збирали у 2 мл вакуумні пробірки, що містять дикалій (K<sub>2</sub>) EDTA. Було зібрано достатньо крові для отримання приблизно 0,8 мл плазми з кожного зразка. Плазмові концентрації препарату АВТ-494 та рифампіну визначали за допомогою валідованого методу рідинної хроматографії з мас-спектрометричною детекцією. Нижня межа кількісного визначення препарату АВТ-494 та рифампіну була встановлена на рівні 0,0557 нг/мл та 50 нг/мл, відповідно.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Учасниками дослідження стали добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років (включно). Суб'єкти дослідження мали нормальний стан здоров'я, що було визначено головним дослідником на основі оцінки анамнезу, результатів лабораторних досліджень, фізикального обстеження, рентгенографії грудної клітки та електрокардіограми в 12 відведеннях (ЕКГ). Жінки перебували в постменопаузі принаймні 2 роки або були хірургічно стерильними і не були вагітними та не годували груддю. Чоловіки не здавали сперму і використовували презервативи з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату і до закінчення 30 днів після останньої дози досліджуваного препарату.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>АВТ-494 (упадацитиніб) Капсула оральна 12 мг Рифампін Капсула оральна 300 мг</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не стосується.</p>

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, основних показників життєдіяльності, даних фізикального обстеження та результатів лабораторних досліджень.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Фармакокінетика:</b> Концентрації препарату АВТ-494 в плазмі та значення їх фармакокінетичних параметрів були представлені у формі таблиць стосовно кожного пацієнта та кожного режиму. Узагальнююча статистика подана за кожним моментом взяття зразків та за кожним параметром. Концентрації рифампіну в плазмі представлені у формі таблиць аналогічним чином. Для порівняння фармакокінетики препарату АВТ-494 з рифампіном і без нього проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) для кожного з наступних фармакокінетичних параметрів: <math>T_{max}</math>, константа швидкості виведення кінцевої фази (<math>\beta</math>), натуральні логарифми <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> та <math>AUC_{\infty}</math>. Модель включала фіксований ефект для режиму застосування лише препарату АВТ-494 (День дослідження 1, Період 1), комбінації препарату АВТ-494 з одноразовою дозою рифампіну (День дослідження 1, Період 2) та АВТ-494 у поєднанні з багаторазовими дозами рифампіну (День дослідження 8, Період 2). Суб'єкт розглядався як випадковий ефект при формуванні моделі ANOVA. При цьому нульову гіпотезу про відсутність різниці між препаратом АВТ-494 та рифампіном (Дні дослідження 1 та 8 Періоду 2, окремо) відносно лише АВТ-494 (День дослідження 1, Період 1) тестували з рівнем значущості 0,05 для кожного тесту. Додатково для <math>C_{max}</math> та <math>AUC</math> оцінювали відносну біодоступність препарату АВТ-494 з рифампіном по відношенню лише до препарату АВТ-494. Проведено розрахунок точок та визначено відповідні 90% довірчі інтервали для співвідношення препарату АВТ-494 з рифампіном (Дні дослідження 1 та 8 Періоду 2, окремо) відносно лише АВТ-494 (День дослідження 1, Період 1). Розрахунок точок отримано шляхом експоненціації оцінки різниці логарифмічних середніх. 90% довірчі інтервали аналогічно були отримані шляхом експоненціації кінцевих точок відповідних довірчих інтервалів для різниці середніх логарифмів, отриманих в рамках моделі ANOVA.</p> <p><b>Безпека:</b> Побічні явища кодували за допомогою Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA). Кількість та відсоток досліджуваних, які повідомили про виникнення побічних явищ, що з'явилися на тлі лікування (TEAE), були представлені в формі таблиць за класом систем органів (SOC) та терміном переважного вжитку (PT) словника MedDRA із розподілом даних на чотири частини дослідження, які включали: препарат АВТ-494, що застосовували окремо (з моменту застосування у День дослідження 1 Періоду 1 до застосування у</p>

	<p>День дослідження 1 Періоду 2); комбінація препарату АВТ-494 та одноразової дози рифампіну (з моменту застосування у День дослідження 1 Періоду 2 до застосування у День дослідження 2 Періоду 2); багаторазові дози рифампіну (з моменту застосування у День дослідження 2 Періоду 2 до застосування у День дослідження 8 Періоду 2); а також комбінація препарату АВТ-494 та багаторазових доз рифампіну (з моменту застосування у День дослідження 2 Періоду 1 до моменту завершення планових процедур у День дослідження 10 Періоду 2). Також представлено таблиці, в яких кількість випробовуваних була додатково розбита за ступенем тяжкості (легка, середня, важка або важка/потенційно небезпечна для життя) та за взаємозв'язком із досліджуваним препаратом. Окрім того, окремо були визначені будь-які випадки смерті, інші серйозні побічні явища та інші значні побічні явища, зокрема ПЯ, що призвели до відміни досліджуваного препарату. Значення лабораторних аналізів та основних показників життєдіяльності, які були потенційно клінічно значущими за попередньо визначеними критеріями, були визначені та узагальнені.</p>																															
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середнє ± SD (N = 12)</th> <th>Мінімум – максимум</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>38,3 ± 10,6</td> <td>21 – 53</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>75,9 ± 12,3</td> <td>59 – 95</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>174 ± 8,6</td> <td>160 – 187</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>24,9 ± 2,1</td> <td>21,2 – 27,7</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">9 чоловіків (75%), 3 жінки (25%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">9 представників європейської раси (75%), 3 представника негроїдної раси (25%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середнє ± SD (N = 12)	Мінімум – максимум	Вік (роки)	38,3 ± 10,6	21 – 53	Вага (кг)	75,9 ± 12,3	59 – 95	Зріст (см)	174 ± 8,6	160 – 187	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,9 ± 2,1	21,2 – 27,7	Стать	9 чоловіків (75%), 3 жінки (25%)		Раса	9 представників європейської раси (75%), 3 представника негроїдної раси (25%)											
	Середнє ± SD (N = 12)	Мінімум – максимум																														
Вік (роки)	38,3 ± 10,6	21 – 53																														
Вага (кг)	75,9 ± 12,3	59 – 95																														
Зріст (см)	174 ± 8,6	160 – 187																														
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,9 ± 2,1	21,2 – 27,7																														
Стать	9 чоловіків (75%), 3 жінки (25%)																															
Раса	9 представників європейської раси (75%), 3 представника негроїдної раси (25%)																															
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не стосується, оскільки первинною кінцевою точкою фази 1 є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики представлені нижче.</p> <p>Середні ± SD фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 окремо та препарату АВТ-494 разом із першою та восьмою дозами рифампіну один раз на добу представлені у наступній таблиці.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th colspan="3">Режими <sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th>Лише АВТ-494, Період 1, День 1 (N = 12)</th> <th>АВТ-494 + рифампін (одноразова доза) Період 2, День 1 (N = 12)</th> <th>АВТ-494 + рифампін (один раз на добу) Період 2, День 8 (N = 12)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>С<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>62,0 ± 10,9</td> <td>71,3 ± 15,5</td> <td>31,7 ± 11,5 <sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (год)</td> <td>2,9 ± 1,1</td> <td>2,8 ± 1,0</td> <td>2,8 ± 0,9</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (нг*год/мл)</td> <td>329 ± 74,1</td> <td>355 ± 80,2</td> <td>130 ± 28,1 <sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (нг*год/мл)</td> <td>334 ± 76,1</td> <td>357 ± 80,9</td> <td>131 ± 27,9 <sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (год)</td> <td>6,5 ± 3,0</td> <td>5,9 ± 3,1</td> <td>4,9 ± 2,7</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год)</td> <td>37,3 ± 6,64</td> <td>34,9 ± 6,48</td> <td>95,2 ± 19,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. АВТ-494 30 застосовували одноразово у формі таблетки 12 мг у День дослідження 1 Періоду 1 та у Дні дослідження 1 та 8 Періоду 2. Дві капсули рифампіну по 300 мг застосовували один раз на добу у Дні дослідження 1 – 9 в Період 2.</p> <p>b. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення; оцінки t<sub>1/2</sub> спіраліси на</p>	Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Режими <sup>a</sup>			Лише АВТ-494, Період 1, День 1 (N = 12)	АВТ-494 + рифампін (одноразова доза) Період 2, День 1 (N = 12)	АВТ-494 + рифампін (один раз на добу) Період 2, День 8 (N = 12)	С <sub>max</sub> (нг/мл)	62,0 ± 10,9	71,3 ± 15,5	31,7 ± 11,5 <sup>d</sup>	T <sub>max</sub> (год)	2,9 ± 1,1	2,8 ± 1,0	2,8 ± 0,9	AUC <sub>0-t</sub> (нг*год/мл)	329 ± 74,1	355 ± 80,2	130 ± 28,1 <sup>d</sup>	AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	334 ± 76,1	357 ± 80,9	131 ± 27,9 <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (год)	6,5 ± 3,0	5,9 ± 3,1	4,9 ± 2,7	CL/F (л/год)	37,3 ± 6,64	34,9 ± 6,48	95,2 ± 19,4
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Режими <sup>a</sup>																															
	Лише АВТ-494, Період 1, День 1 (N = 12)	АВТ-494 + рифампін (одноразова доза) Період 2, День 1 (N = 12)	АВТ-494 + рифампін (один раз на добу) Період 2, День 8 (N = 12)																													
С <sub>max</sub> (нг/мл)	62,0 ± 10,9	71,3 ± 15,5	31,7 ± 11,5 <sup>d</sup>																													
T <sub>max</sub> (год)	2,9 ± 1,1	2,8 ± 1,0	2,8 ± 0,9																													
AUC <sub>0-t</sub> (нг*год/мл)	329 ± 74,1	355 ± 80,2	130 ± 28,1 <sup>d</sup>																													
AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	334 ± 76,1	357 ± 80,9	131 ± 27,9 <sup>d</sup>																													
t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (год)	6,5 ± 3,0	5,9 ± 3,1	4,9 ± 2,7																													
CL/F (л/год)	37,3 ± 6,64	34,9 ± 6,48	95,2 ± 19,4																													

	<p>статистичні критерії для <math>\beta</math>.</p> <p>c. Параметр не тестували статистично.</p> <p>d. Статистично значуща відмінність від еталонного режиму (лише АВТ-494, ANOVA, <math>P &lt; 0,05</math>).</p> <p>У наведеній нижче таблиці представлено оцінку відносної біодоступності на основі логарифмічно перетворених показників <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> та <math>AUC_{\infty}</math> препарату АВТ-494, а також 90% довірчі інтервали при оцінці біодоступності та розрахунок відповідних точок.</p> <table border="1" data-bbox="574 672 1420 974"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Режими <sup>a</sup> ДЛЗ vs. еталон</th> <th rowspan="3">Фармако-кінетичний параметр <sup>b</sup></th> <th colspan="2">Центральне значення <sup>c</sup></th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th colspan="2">ДЛЗ</th> <th rowspan="2">Розрахунок точок <sup>d</sup></th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>Еталон</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">АВТ-494 + рифампін SD vs. лише АВТ-494</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>69,7</td> <td>61,1</td> <td>1,142</td> <td>1,015 – 1,284</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>348</td> <td>323</td> <td>1,078</td> <td>1,014 – 1,147</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>350</td> <td>327</td> <td>1,070</td> <td>1,006 – 1,138</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">АВТ-494 + рифампін QD vs. лише АВТ-494</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>30,0</td> <td>61,1</td> <td>0,491</td> <td>0,436 – 0,552</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>128</td> <td>323</td> <td>0,395</td> <td>0,372 – 0,420</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>129</td> <td>327</td> <td>0,393</td> <td>0,369 – 0,418</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD = одноразова доза; QD = багаторазова доза</p> <p>a. АВТ-494 30 застосовували одноразово у формі таблетки 12 мг у День дослідження 1 Періоду 1 та у Дні дослідження 1 та 8 Періоду 2. Дві капсули рифампіну по 300 мг застосовували один раз на добу у Дні дослідження 1 – 9 в Період 2.</p> <p>b. Одиниці <math>C_{max}</math> та <math>AUC</math> – нг/мл та нг*год/мл, відповідно.</p> <p>c. Антилогарифм для середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.</p> <p>d. Антилогарифм різниці (ДЛЗ мінус еталон) середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.</p> <p>Середнє (SD) концентрацій рифампіну в плазмі через 2 години після застосування у Дні 1, 4, 6 та 8 Періоду 2 становили: 2,68 (3,47), 5,09 (4,19), 4,30 (4,84) та 2,32 (3,64) мкг/мл, відповідно.</p>	Режими <sup>a</sup> ДЛЗ vs. еталон	Фармако-кінетичний параметр <sup>b</sup>	Центральне значення <sup>c</sup>		Відносна біодоступність		ДЛЗ		Розрахунок точок <sup>d</sup>	90% довірчий інтервал	ДЛЗ	Еталон	АВТ-494 + рифампін SD vs. лише АВТ-494	$C_{max}$	69,7	61,1	1,142	1,015 – 1,284	$AUC_t$	348	323	1,078	1,014 – 1,147	$AUC_{\infty}$	350	327	1,070	1,006 – 1,138	АВТ-494 + рифампін QD vs. лише АВТ-494	$C_{max}$	30,0	61,1	0,491	0,436 – 0,552	$AUC_t$	128	323	0,395	0,372 – 0,420	$AUC_{\infty}$	129	327	0,393	0,369 – 0,418
Режими <sup>a</sup> ДЛЗ vs. еталон	Фармако-кінетичний параметр <sup>b</sup>			Центральне значення <sup>c</sup>		Відносна біодоступність																																							
				ДЛЗ		Розрахунок точок <sup>d</sup>	90% довірчий інтервал																																						
		ДЛЗ	Еталон																																										
АВТ-494 + рифампін SD vs. лише АВТ-494	$C_{max}$	69,7	61,1	1,142	1,015 – 1,284																																								
	$AUC_t$	348	323	1,078	1,014 – 1,147																																								
	$AUC_{\infty}$	350	327	1,070	1,006 – 1,138																																								
АВТ-494 + рифампін QD vs. лише АВТ-494	$C_{max}$	30,0	61,1	0,491	0,436 – 0,552																																								
	$AUC_t$	128	323	0,395	0,372 – 0,420																																								
	$AUC_{\infty}$	129	327	0,393	0,369 – 0,418																																								
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Після застосування одноразової дози препарату АВТ-494 у трьох з 12 (25,0%) суб'єктів спостерігали побічні явища, які з'явилися на тлі лікування, включаючи зокрема 1 суб'єкта з втомою, порушенням сну та висипом. Після супутнього застосування одноразової дози препарату АВТ-494 з рифампіном у 12 з 12 (100%) суб'єктів спостерігалися несприятливі побічні явища, які з'явилися на тлі лікування. При цьому у всіх суб'єктів (100%) спостерігалася хроматурію. Усі випадки хроматурії (крім одного) були, на думку дослідника, пов'язані з застосуванням рифампіну, оскільки, як відомо, рифампін викликає знебарвлення сечі та інших рідин організму. Про всі інші випадки мали місце в окремих пацієнтів (1/12, 8,3%). Усі побічні явища були, на думку дослідника, легкими за ступенем тяжкості. Більшість побічних явищ, які виникли на тлі лікування, оцінені дослідником як такі, що мали обґрунтовану можливість бути пов'язаними з рифампіном і включали хроматурію, полакіурію та шум у вухах. Побічні явища, оцінені дослідником як можливо пов'язані з застосуванням препарату АВТ-494, - це втома, порушення сну та хроматурія. Під</p>																																												

	<p>час дослідження не було зафіксовано жодних важких, серйозних чи смертельних побічних явищ. Також не повідомляли про випадки припинення участі у дослідженні через побічні явища. Окремі зміни результатів фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності, клінічних лабораторних досліджень і параметрів ЕКГ під час дослідження не були визнані клінічно значущими ані дослідником, ані медичним монітором.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Застосування препарату АВТ-494 у День 8 9-денного режиму застосування рифампіну знизило центральні значення <math>C_{max}</math> та АUC препарату АВТ-494 приблизно на 50% та 60%, відповідно. Ці результати узгоджуються з даними, які вказують на те, що АВТ-494 є субстратом СYP3A і що введення АВТ-494 разом із багаторазовими дозами сильного індуктора СYP3A призводить до помірнього зменшення концентрації АВТ-494 в організмі. Одноразові дози рифампіну не мали клінічно значущого впливу на концентрації АВТ-494 в організмі. 90% довірчий інтервал для співвідношення центрального значення АUC препарату АВТ-494 при введенні після першої дози рифампіну відносно застосування препарату АВТ-494 самостійно знаходився в межах відсутності ефекту, встановлених за замовчуванням – від 0,80 до 1,25. Супутнє застосування препарату АВТ-494 та рифампіну у здорових суб'єктів не виявило дозозалежної токсичності. Під час дослідження не було зафіксовано жодних важких, серйозних чи смертельних побічних явищ. Також не повідомляли про випадки припинення участі у дослідженні через побічні явища. Окремі зміни результатів фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності, клінічних лабораторних досліджень і параметрів ЕКГ під час дослідження не були визнані клінічно значущими ані дослідником, ані медичним монітором.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

*Наталія Азьмук*  
(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження фази 1 для оцінки ефектів супутнього застосування препарату АВТ-494 на фармакокінетику обраних статинів М13-541 Поправка 2 (Версія 3) 29 червня 2016 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 30 березня 2016 року Останній візит останнього досліджуваного: 08 грудня 2016 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 36; Фактична: 36; Завершили дослідження: 36; Оцінені за параметрами безпеки: 36; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 36.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Оцінити фармакокінетику і безпеку розувастатину та аторвастатину при застосуванні разом з препаратом АВТ-494 у здорових учасників, а також оцінити ефект одноразових доз розувастатину та аторвастатину на фармакокінетику препарату АВТ-494 в рівноважному стані у здорових учасників.
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Це дослідження фази 1, проведене в одному центрі у двох частинах з метою оцінки впливу застосування препарату АВТ-494 на фармакокінетику розувастатину та аторвастатину, а також впливу одноразових доз цих статинів на фармакокінетику препарату АВТ-494 в рівноважному стані. Після кожної частини дослідження проводили відкриту частину з однією послідовністю та двома періодами лікування.

	<p>Частина 1: Розувастатин 5 мг застосовували у День 1 Періоду 1 та в День 7 Періоду 2, а препарат АВТ-494 30 мг один раз на добу – в Дні 1 – 10 Періоду 2.</p> <p>Частина 2: Аторвастатин 10 мг застосовували у День 1 Періоду 1 та в День 7 Періоду 2, а препарат АВТ-494 30 мг один раз на добу – в Дні 1 – 10 Періоду 2.</p> <p>Препарат АВТ-494 застосовували через 30 хвилин після початку стандартизованого сніданку. Розувастатин і аторвастатин приймали через 90 хвилин після початку стандартизованого сніданку, що відповідало одній годині після застосування препарату АВТ-494 в День 7 Періоду 2.</p>
<b>12. Основні критерії включення</b>	Здорові учасники чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	АВТ-494 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг Розувастатин таблетки по 5 мг Аторвастатин таблетки по 10 мг Усі досліджувані препарати приймали перорально.
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Не стосується.
<b>15. Супутня терапія</b>	Не стосується.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Не стосується.
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Безпеку оцінювали шляхом оцінки основних показників життєдіяльності, даних фізикального обстеження, ЕКГ, результатів лабораторних досліджень та оцінки побічних явищ.
<b>18. Статистичні методи</b>	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p>Концентрації препарату АВТ-494, розувастатину, аторвастатину та орто-гідроксиаторвастатину в плазмі та значення їх фармакокінетичних параметрів були представлені у формі таблиць стосовно кожного пацієнта та кожного періоду/дня. Узагальнююча статистика подана за кожним моментом взяття зразків та за кожним параметром відповідно до кожного періоду/дня.</p> <p>З метою оцінки ефекту препарату АВТ-494 на розувастатин/аторвастатин проведено аналіз з повторними вимірюваннями для визначення <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, константи елімінації термінальної фази, а також натуральних логарифмів <math>C_{max}</math>, AUC та співвідношення площі AUC орто-гідроксиаторвастатину та аторвастатину на основі даних, отриманих у День 1 Періоду 1 та у День 7 Періоду 2. Подібний аналіз проведено з метою оцінки ефекту одноразової дози розувастатину або аторвастатину на рівноважний стан препарату АВТ-494 за даними, отриманими в Дні 6 та 7 Періоду 2. Окремий аналіз провели для кожної частини дослідження.</p> <p>Розраховано відносну біодоступність при супутньому застосуванні розувастатину або аторвастатину з препаратом АВТ-494 відносно</p>

	<p>окремого застосування розувастатину або аторвастатину. Представлено розрахунок точок та відповідні 90% довірчі інтервали для співвідношення супутнього застосування розувастатину або аторвастатину з препаратом АВТ-494 (Період 2, День 7) відносно окремого застосування розувастатину або аторвастатину (Період 1, День 1).</p> <p>Аналогічно розраховано відносну біодоступність при супутньому застосуванні розувастатину або аторвастатину з препаратом АВТ-494 відносно окремого застосування АВТ-494. Представлено розрахунок точок та відповідні 90% довірчі інтервали для співвідношення супутнього застосування розувастатину або аторвастатину з препаратом АВТ-494 (Період 2, День 7) відносно окремого застосування АВТ-494 (Період 2, День 6).</p>																																																																																			
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Частина 1</th> <th colspan="2">Частина 2</th> </tr> <tr> <th>Середнє ± SD (N = 12)</th> <th>Мін. – макс.</th> <th>Середнє ± SD (N = 24)</th> <th>Мін. – макс.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>35,8 ± 11,3</td> <td>24 – 53</td> <td>34,5 ± 10,0</td> <td>23 – 54</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>79,2 ± 15,6</td> <td>59 – 112</td> <td>76,7 ± 10,1</td> <td>60 – 101</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>177 ± 12,5</td> <td>157 – 201</td> <td>174 ± 8,8</td> <td>156 – 188</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">2 жінки (17%), 10 чоловіків (83%)</td> <td colspan="2">1 жінка (4%), 23 чоловіка (96%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">4 представника європейської раси (33%), 7 представників негроїдної раси (58%), 1 американський індіанець/представник корінного населення Аляски (8%)</td> <td colspan="2">12 представників європейської раси (50%), 10 представників негроїдної раси (42%), 2 представника змішаної расової групи (8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD = стандартне відхилення; мін. = мінімум; макс. = максимум</p>		Частина 1		Частина 2		Середнє ± SD (N = 12)	Мін. – макс.	Середнє ± SD (N = 24)	Мін. – макс.	Вік (роки)	35,8 ± 11,3	24 – 53	34,5 ± 10,0	23 – 54	Вага (кг)	79,2 ± 15,6	59 – 112	76,7 ± 10,1	60 – 101	Зріст (см)	177 ± 12,5	157 – 201	174 ± 8,8	156 – 188	Стать	2 жінки (17%), 10 чоловіків (83%)		1 жінка (4%), 23 чоловіка (96%)		Раса	4 представника європейської раси (33%), 7 представників негроїдної раси (58%), 1 американський індіанець/представник корінного населення Аляски (8%)		12 представників європейської раси (50%), 10 представників негроїдної раси (42%), 2 представника змішаної расової групи (8%)																																																		
	Частина 1		Частина 2																																																																																	
	Середнє ± SD (N = 12)	Мін. – макс.	Середнє ± SD (N = 24)	Мін. – макс.																																																																																
Вік (роки)	35,8 ± 11,3	24 – 53	34,5 ± 10,0	23 – 54																																																																																
Вага (кг)	79,2 ± 15,6	59 – 112	76,7 ± 10,1	60 – 101																																																																																
Зріст (см)	177 ± 12,5	157 – 201	174 ± 8,8	156 – 188																																																																																
Стать	2 жінки (17%), 10 чоловіків (83%)		1 жінка (4%), 23 чоловіка (96%)																																																																																	
Раса	4 представника європейської раси (33%), 7 представників негроїдної раси (58%), 1 американський індіанець/представник корінного населення Аляски (8%)		12 представників європейської раси (50%), 10 представників негроїдної раси (42%), 2 представника змішаної расової групи (8%)																																																																																	
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не стосується, оскільки первинною кінцевою точкою фази 1 є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики представлені нижче.</p> <p><b>Резюме/висновки</b></p> <p><b>Результати оцінки фармакокінетики:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Сполука</th> <th rowspan="3">Режими порівняння ДЛЗ з еталоном</th> <th rowspan="3">Фармакокінетичний параметр</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Співвідношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">ДЛЗ</th> <th rowspan="2">Еталон</th> <th rowspan="2">Розрахунок точок</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Розувастатин</td> <td>Період 2, День 7 vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1,37</td> <td>1,78</td> <td>0,770</td> <td>0,628, 0,943</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>a</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>11,8</td> <td>16,5</td> <td>0,714</td> <td>0,642, 0,794</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>a</sup></td> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>14,7</td> <td>21,8</td> <td>0,673</td> <td>0,556, 0,815</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Аторвастатин</td> <td>Період 2, День 7 vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1,33</td> <td>1,51</td> <td>0,878</td> <td>0,791, 0,974</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>b</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>10,6</td> <td>13,8</td> <td>0,767</td> <td>0,693, 0,848</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>b</sup></td> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>12,4</td> <td>16,0</td> <td>0,771</td> <td>0,698, 0,852</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ортогідроксипаторвастатин</td> <td>Період 2, День 7 vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1,45</td> <td>1,46</td> <td>0,988</td> <td>0,935, 1,044</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>b</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>17,6</td> <td>17,3</td> <td>1,014</td> <td>0,937, 1,098</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>b</sup></td> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>20,8</td> <td>21,0</td> <td>0,988</td> <td>0,921, 1,060</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Співвідношення ортогідроксипаторвастатину до аторвастатину</td> <td>Період 2, День 7 vs.</td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,66</td> <td>1,25</td> <td>1,323</td> <td>1,227, 1,427</td> </tr> <tr> <td>Період 1, День 1<sup>b</sup></td> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>1,68</td> <td>1,31</td> <td>1,281</td> <td>1,186, 1,385</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Період 2, День 7: АВТ-494 30 мг один раз на добу + розувастатин 5 мг, одноразова доза (ДЛЗ) порівняно з Періодом 1, Днем 1: розувастатин 5 мг, одноразова доза (еталон)</p> <p>b. Період 2, День 7: АВТ-494 30 мг один раз на добу + аторвастатин 10 мг, одноразова доза (ДЛЗ) порівняно з Періодом 1, Днем 1: аторвастатин 10 мг, одноразова доза (еталон)</p>	Сполука	Режими порівняння ДЛЗ з еталоном	Фармакокінетичний параметр	Центральне значення		Співвідношення центральних значень		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал			Розувастатин	Період 2, День 7 vs.	C <sub>max</sub>	1,37	1,78	0,770	0,628, 0,943	Період 1, День 1 <sup>a</sup>	AUC <sub>t</sub>	11,8	16,5	0,714	0,642, 0,794	Період 1, День 1 <sup>a</sup>	AUC <sub>inf</sub>	14,7	21,8	0,673	0,556, 0,815	Аторвастатин	Період 2, День 7 vs.	C <sub>max</sub>	1,33	1,51	0,878	0,791, 0,974	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub>	10,6	13,8	0,767	0,693, 0,848	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>inf</sub>	12,4	16,0	0,771	0,698, 0,852	Ортогідроксипаторвастатин	Період 2, День 7 vs.	C <sub>max</sub>	1,45	1,46	0,988	0,935, 1,044	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub>	17,6	17,3	1,014	0,937, 1,098	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>inf</sub>	20,8	21,0	0,988	0,921, 1,060	Співвідношення ортогідроксипаторвастатину до аторвастатину	Період 2, День 7 vs.	AUC <sub>t</sub>	1,66	1,25	1,323	1,227, 1,427	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>inf</sub>	1,68	1,31	1,281	1,186, 1,385
Сполука	Режими порівняння ДЛЗ з еталоном				Фармакокінетичний параметр	Центральне значення		Співвідношення центральних значень																																																																												
						ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал																																																																											
Розувастатин	Період 2, День 7 vs.	C <sub>max</sub>	1,37	1,78	0,770	0,628, 0,943																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>a</sup>	AUC <sub>t</sub>	11,8	16,5	0,714	0,642, 0,794																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>a</sup>	AUC <sub>inf</sub>	14,7	21,8	0,673	0,556, 0,815																																																																														
Аторвастатин	Період 2, День 7 vs.	C <sub>max</sub>	1,33	1,51	0,878	0,791, 0,974																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub>	10,6	13,8	0,767	0,693, 0,848																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>inf</sub>	12,4	16,0	0,771	0,698, 0,852																																																																														
Ортогідроксипаторвастатин	Період 2, День 7 vs.	C <sub>max</sub>	1,45	1,46	0,988	0,935, 1,044																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub>	17,6	17,3	1,014	0,937, 1,098																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>inf</sub>	20,8	21,0	0,988	0,921, 1,060																																																																														
Співвідношення ортогідроксипаторвастатину до аторвастатину	Період 2, День 7 vs.	AUC <sub>t</sub>	1,66	1,25	1,323	1,227, 1,427																																																																														
	Період 1, День 1 <sup>b</sup>	AUC <sub>inf</sub>	1,68	1,31	1,281	1,186, 1,385																																																																														



Сполука (Частина)	Режими порівняння ДЛЗ з еталоном	Фармако-кінетичний параметр	Співвідношення центральних значень			
			Центральне значення		Розрахунок точок	90% довірчий інтервал
			ДЛЗ	Еталон		
АВТ-494 (Частина 1)	Період 2, День 7 vs. Період 2, День 6 <sup>a</sup>	C <sub>max</sub>	78,3	69,6	1,124	0,982, 1,287
		AUC <sub>0-24</sub>	552	567	0,975	0,880, 1,080
АВТ-494 (Частина 2)	Період 2, День 7 vs. Період 2, День 6 <sup>b</sup>	C <sub>max</sub>	71,5	74,9	0,954	0,898, 1,013
		AUC <sub>0-24</sub>	524	536	0,977	0,916, 1,042
<p>a. Період 2, День 7: АВТ-494 30 мг один раз на добу + розувастатин 5 мг, одноразова доза (ДЛЗ) порівняно з Періодом 2, Днем 6: АВТ-494 30 мг один раз на добу (еталон)</p> <p>b. Період 2, День 7: АВТ-494 30 мг один раз на добу + аторвастатин 10 мг, одноразова доза (ДЛЗ) порівняно з Періодом 2, Днем 6: АВТ-494 30 мг один раз на добу (еталон)</p>						
<b>21. Результати безпеки</b>	Протестовані режими загалом добре переносилися учасниками. В період дослідження не спостерігали клінічно значущих основних показників життєдіяльності або результатів лабораторних досліджень. За результатами дослідження не встановлено певної моделі повідомлюваних побічних явищ та нових проблем безпеки.					
<b>22. Висновок</b>	<p>Застосування розувастатину або аторвастатину у День 7 10-денного режиму багаторазового застосування (30 мг один раз на добу формули АВТ-494, призначеної для застосування один раз на добу) не призводило до збільшення концентрацій розувастатину або аторвастатину в організмі.</p> <p>Центральні значення співвідношень при супутньому застосуванні препарату АВТ-494 відносно застосування окремо становили 0,77, 0,71 та 0,67 для C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>inf</sub> розувастатину та 0,88, 0,77 та 0,77 для C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>inf</sub> аторвастатину, відповідно.</p> <p>AUC та C<sub>max</sub> орто-гідроксиаторвастатину залишалися без змін, а співвідношення AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>inf</sub> аторвастатину та орто-гідроксиаторвастатину становило 1,32 та 1,28, відповідно, при супутньому застосуванні аторвастатину з препаратом АВТ-494 відносно застосування лише аторвастатину. Одноразові дози розувастатину та аторвастатину не впливають на експозицію препарату АВТ-494 у рівноважному стані (AUC<sub>0-24</sub>).</p>					

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьму́к



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази III для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) з плацебо у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким проводиться стабільне лікування традиційними синтетичними протиревматичними засобами, що модифікують перебіг хвороби (csDMARD), та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби або їх непереносимість. М13-542 Період 1 23 липня 2018 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 15 березня 2016 року Останній візит останнього досліджуваного: 27 червня 2017 року (Період 1)
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Австралія, Австрія, Бельгія, Канада, Чеська Республіка, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Корея, Латвія, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Пуерто-Рико, Російська Федерація, Словаччина, Іспанія, Швеція, Туреччина, Великобританія, Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 450 досліджуваних (300 – упадацитиніб; 150 – плацебо) Фактична: 498 досліджуваних (329 – упадацитиніб; 169 – плацебо)
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Мета дослідження у Період 1 – порівняти безпеку та ефективність упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу з плацебо при базисній терапії традиційними синтетичними DMARD (csDMARD) в лікуванні ознак і симптомів ревматоїдного артриту (РА) у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які мають неадекватну відповідь на біологічні DMARD (bDMARD) або непереносимість цих засобів.

	<p>Мета дослідження у Період 2 – оцінити довгострокову безпеку, переносимість та ефективність упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1 в цьому дослідженні.</p> <p>У цьому звіті про клінічне випробування представлено результати, отримані лише у Період 1 (тобто до Тижня 24).</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це багатоцентрове дослідження фази 3 складається з двох періодів. Період 1 є 24-тижневим рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим періодом дослідження у паралельних групах, який проводиться для порівняння безпеки й ефективності упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу порівняно з плацебо при лікуванні ознак і симптомів у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь або непереносимість принаймні 1 bDMARD. Період 2 є сліпим, довготривалим, розширеним періодом дослідження з метою довгострокової оцінки безпеки, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1.</p> <p>Тривалість дослідження передбачає проведення 35-денного скринінгового періоду; 24-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду лікування у паралельних групах (Період 1); 216-тижневого довготривалого розширеного сліпого періоду (до 5 років) (Період 2) і 30-денного періоду подальшого спостереження (розмова по телефону чи візит).</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Дорослі чоловіки та жінки, включені в це дослідження, повинні бути віком щонайменше 18 років, мати діагноз РА <math>\geq 3</math> місяці, а також відповідати класифікаційним критеріям Американської колегії ревматології (ACR) / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року для діагностики РА. Пацієнти, придатні до участі у цьому дослідженні, повинні мати <math>\geq 6</math> набряклих суглобів (серед 66 оцінюваних суглобів) і <math>\geq 6</math> хворобливих суглобів (серед 68 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; рівень високочутливого С-реактивного білка на етапі скринінгу має становити <math>\geq 3</math> мг/л (за даними центральної лабораторії). Пацієнти повинні були отримувати терапію bDMARD у зв'язку з РА в минулому і мати неефективність принаймні 1 bDMARD до застосування першої дози досліджуваного препарату, що визначається або як відсутність адекватної відповіді принаймні на 1 bDMARD після лікування протягом <math>\geq 3</math> місяців, або відміна принаймні на 1 bDMARD через непереносимість або токсичність незалежно від тривалості лікування. Пацієнти повинні були отримувати терапію csDMARD протягом <math>\geq 3</math> місяців. При цьому доза csDMARD (обмежуються наступними: метотрексат (MTX), хлорохін, гідроксихлорохін, сульфасалазин або лефлуномід) мала залишатися стабільною протягом <math>\geq 4</math> тижнів до застосування першої дози досліджуваного препарату. Пацієнти не допускалися до участі в дослідженні, якщо раніше вони вже</p>

	отримували будь-який інгібітор янус-кінази (JAK) (включаючи тофацитиніб, барицитиніб та філготиніб, але не обмежуючись ними); мали в анамнезі запальне захворювання суглобів окрім РА; результати їх лабораторних аналізів відповідають наступним критеріям на етапі скринінгу до застосування першої дози досліджуваного препарату: сироваткова аспаратамінотрансфераза (АСТ) > 2 × верхня межа норми (ВМН); сироваткова аланінамінотрансфераза (АЛТ) > 2 × ВМН; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою дослідження «Modification of Diet in Renal Disease» з чотирма змінними, становить < 40 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; загальний рівень лейкоцитів < 2500/мкл; абсолютне число нейтрофілів < 1500/мкл; тромбоцитів < 100000/мкл; абсолютне число лімфоцитів < 800/мкл; гемоглобін < 10 г/дл.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	Упадацитиніб 15 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування Упадацитиніб 30 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Відповідне плацебо, капсули для перорального застосування
<b>15. Супутня терапія</b>	Пацієнти повинні продовжувати приймати призначену їм базисну терапію csDMARD у стабільній щотижневій дозі.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Основною кінцевою точкою згідно з вимогами США/Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) є частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 на Тижні 12, а згідно з вимогами ЄС/Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) – частка пацієнтів, які досягли низької активності захворювання (LDA) за оцінкою активності захворювання за 28 параметрами (DAS28) (С-реактивний білок (СРБ)) ≤ 3,2 на Тижні 12. Згідно з регуляторними вимогами США/FDA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками (на Тижні 12) стали: 1) зміна оцінки DAS28 (СРБ) відносно початкової оцінки; 2) зміна кількості балів за Анкетною оцінкою стану здоров'я – індекс інвалідності (HAQ-DI) відносно початкової оцінки; 3) LDA за оцінкою DAS28 (СРБ); 4) зміна кількості балів за короткою анкетною (SF-36) при оцінці фізичного компонента (PCS) відносно початкової оцінки. Згідно з регуляторними вимогами ЄС/EMA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками (на Тижні 12) стали: 1) зміна оцінки за шкалою DAS28 (СРБ) відносно початкової оцінки; 2) показник відповіді ACR20; 3) зміна кількості балів за анкетною HAQ-DI відносно початкової оцінки; 4) зміна кількості балів за анкетною SF-36 PCS відносно початкової оцінки. Інші ключові другорядні кінцеві точки (якщо не вказано – на Тижні 12) згідно з обома групами регуляторних вимог США/FDA та ЄС/EMA: 1) частка пацієнтів, які досягла відповіді ACR на рівні 50% (ACR 50); 2)

	<p>частка пацієнтів, які досягла відповіді ACR на рівні 70% (ACR70); 3) частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 на Тижні 1.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>У період проведення дослідження оцінювали побічні явища (ПЯ), дані фізикального огляду, результати лабораторних досліджень, електрокардіограми (ЕКГ), а також основні показники життєдіяльності.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p>Основні кінцеві точки: Порівняння основної кінцевої точки проведено між групою кожної дози упадацитинібу та об'єднаними групами плацебо з використанням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля з корегуванням на основні фактори стратифікації. При проведенні первинного аналізу використовували методіку підстановки даних за відсутності відповіді на лікування (NRI). Цей аналіз провели повторно на основі спостережуваних випадків. Допоміжний аналіз також провели на основі популяції пацієнтів для аналізу відповідно до протоколу. Первинні аналізи ефективності були проведені в демографічних підгрупах з урахуванням віку, статі, ваги, індексу маси тіла, раси і географічного регіону з метою оцінки узгодженості лікувального ефекту. Також проведено додаткові аналізи в підгрупах на основі характеристик захворювання на момент оцінки початкового стану пацієнтів та факторів стратифікації.</p> <p>Другорядні кінцеві точки: Для бінарних кінцевих точок повідомляли частоти і відсотки за кожною групою лікування. Були проведені аналогічні аналізи, що й у випадку основної кінцевої точки. Для основних безперервних кінцевих точок PA, а також для змін оцінки DAS28 та HAQ-DI на Тижні 12 відносно початкової оцінки проведено статистичний аналіз методом коваріаційного аналізу (ANCOVA) у поєднанні з методом множинної підстановки (MI) при опрацюванні відсутніх даних. Отже, в моделі ANCOVA лікування використовували як фіксований фактор, а значення відповідного показника у момент оцінки початкового стану пацієнта та фактор стратифікації (страата 1 – пацієнти, у яких виявлено неефективність 1 або 2 біологічних засобів з однаковим механізмом дії; страата 2 – пацієнти, у яких виявлено неефективність <math>\geq</math> bDMARD з однаковим механізмом дії та/або кількома механізмами дії) – як коваріати. Для інших безперервних кінцевих точок статистичний аналіз проводили з використанням моделі змішаного типу з повторними вимірюваннями (MMRM), де фіксованими ефектами було лікування, візит та взаємодія лікування та візиту; попереднє застосування bDMARD (страата 1/страата 2), а значення на момент оцінки початкового стану – коваріатою. При проведенні обох видів аналізу MI та MMRM для кожної групи рандомізованого лікування повідомляли середнє значення, визначене методом найменших квадратів (LS), та 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожної групи рандомізованого лікування; також повідомляли про середню різницю лікування, визначену методом LS, пов'язаний з цим 95% довірчий інтервал, а також <i>p</i>-значення, порівнюючи кожен групу упадацитинібу з комбінованою групою плацебо. Мали бути представлені номінальне <i>p</i>-значення та <i>p</i>-значення, скориговане з</p>

<p><b>18. Статистичні методи (продовження)</b></p>	<p>використанням процедури багаторазового тестування множинності на основі графіка.</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Аналіз параметрів безпеки проводили на основі фактично отриманого лікування. Безпеку оцінювали за ПЯ, результатами фізикального огляду, лабораторних досліджень, ЕКГ та основними показниками життєдіяльності. Були сформовані таблиці частот та складені списки пацієнтів з ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (TEAE). Ці дані були представлені за терміном переважного вжитку (PT) відповідно до Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA) з урахуванням класу систем органів (SOC), ступеня тяжкості ПЯ та взаємодії з досліджуваним препаратом, яку визначав дослідник.</p> <p>Аналізували зміни основних показників життєдіяльності і результатів лабораторних досліджень відносно початкових значень. Зсув значень результатів лабораторних досліджень відносно початкових рівнів у визначені моменти часу представлений у формі таблиць. Відсутні дані безпеки не підставляли.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики були загалом збалансовані між групами застосування упадацитинібу та групою плацебо. Більшість досліджуваних склали жінки європеїдної раси, які не п'ють і не вживають алкоголю, віком від 40 до 64 років. При цьому &gt; 75% пацієнтів мали індекс маси тіла (ІМТ) 25 або вище. Середній ІМТ в загальній популяції дослідження становив 30,2.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>У цьому сліпому, плацебо-контрольованому періоді упадацитиніб в дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу з базисною терапією csDMARD упродовж 12 тижнів виявився ефективним в лікуванні пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, у яких спостерігають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні 1 bDMARD. У цьому дослідженні досягнуто основних кінцевих точок на Тижні 12. При цьому відсоток пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 в обох групах застосування упадацитинібу в дозах 15 мг та 30 мг, був вищим з більш високою статистичною значущістю порівняно з групою плацебо. Аналогічно відсоток пацієнтів, які досягли LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні <math>\leq 3,2</math> в групах застосування упадацитинібу, був вищим з більш високою статистичною значущістю порівняно з групою плацебо. Дослідження також досягло всіх впорядкованих ключових вторинних кінцевих точок з високою статистичною значущістю в групах застосування упадацитинібу порівняно з групою плацебо за винятком ACR70 в групі упадацитинібу 15 мг на Тижні 12. Слід зазначити, що частка пацієнтів, яких спочатку призначили в групу плацебо, а потім на Тижні 12 перевели на упадацитиніб 15 мг, досягли відповіді ACR70 на Тижні 24, була аналогічна частці пацієнтів, які досягли ACR70 на Тижні 12 серед тих учасників дослідження, яких спочатку рандомізували до групи упадацитинібу 30 мг. Тривале покращення після Тижня 12 було також продемонстровано у більшості (&gt; 50%) пацієнтів в обох групах упадацитинібу, які досягли LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на Тижні 24.</p>

	<p>Швидке досягнення ефективності відмічали при застосуванні обох доз упадацитинібу. При цьому за кількома змінними ефективності статистичну значущість спостерігали вже на Тижні 1, а стале покращення – до Тижня 12. У пацієнтів, які отримували упадацитиніб в дозі 15 або 30 мг з моменту оцінки початкового стану і до Тижня 24, результати ефективності в цьому дослідженні узгоджувалися з результатами, які спостерігали у дослідженні фази 2 (дослідження М13-550) в аналогічній популяції.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>У цьому дослідженні в період до Тижня 24 зареєстровано 2 випадки смерті: 1 пацієнт помер у групі упадацитинібу 15 мг через зупинку серця (підтверджено як випадок невстановленої смерті/смерті з невідомої причини), а ще 1 пацієнт помер в групі упадацитинібу 30 мг через легеневу емболію та серцеву недостатність (підтверджено як смерть, не пов'язана з серцево-судинними причинами). Обидва випадки смерті були оцінені як такі, що не мають обґрунтованої можливості бути пов'язаними з досліджуванним препаратом.</p> <p>До Тижня 12 найчастішими ПЯ, що з'явилися на тлі лікування (ТЕАЕ) (про яке повідомляли <math>\geq 5\%</math> суб'єктів будь-якої групи лікування), були інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, інфекція сечовивідних шляхів та ревматоїдний артрит. ТЕАЕ, про які найчастіше повідомляли до Тижня 24, були такими самими, що й ТЕАЕ, про які повідомляли до Тижня 12, з додаванням головного болю.</p> <p>До Тижня 12 відсоток пацієнтів з ТЕАЕ, що призводили до відміни досліджуваного препарату, був вищим у групі упадацитинібу 30 мг (9,1%), ніж у групах упадацитинібу 15 мг (2,4%) та плацебо (5,3%). До Тижня 24 показник ТЕАЕ, що призводив до відміни досліджуваного препарату, продовжував бути вищим в групі упадацитинібу 30 мг (31,5 випадки [Е] / пацієнто-років [РУ]) порівняно з групою упадацитинібу 15 мг (19,2 Е/РУ).</p> <p>До Тижня 12 відсоток пацієнтів із серйозними ПЯ (СПЯ) був вищим у групі упадацитинібу 30 мг (7,3%) порівняно з групою упадацитинібу 15 мг (4,9%), при цьому в групі плацебо випадків СПЯ не зафіксовано. Так само, до Тижня 24 показник СПЯ був вищим в групі упадацитинібу 30 мг (33,8 Е/100 РУ) порівняно з групою упадацитинібу 15 мг (28,2 Е/100 РУ).</p> <p>До Тижня 12 частота ПЯ, що представляють особливий інтерес для дослідження (АЕСІ), у групах упадацитинібу, була загалом однаковою порівняно з групою плацебо, за винятком серйозних інфекцій, нейтропенії та підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (КФК), про які повідомили більша кількість пацієнтів у групах упадацитинібу. До Тижня 12 жоден суб'єкт у жодній групі лікування не мав немеланомного раку шкіри (НМРШ), лімфоми, перфорації шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок або активного/латентного туберкульозу, що з'явилися на тлі лікування. До Тижня 12 випадку оперізуючого лишая виявлені у 6 осіб.</p> <p>Усі випадки оперізуючого лишая, на думку дослідника, мали обґрунтовану можливість бути пов'язаними з досліджуванним</p>

**21. Результати безпеки  
(продовження)**

препаратом за винятком випадків оперізуючого герпесу в групі плацебо. Два випадки оперізуючого лишая у групі упадацитинібу 30 мг були серйозними. Кандидоз ротової порожнини був єдиною опортуністичною інфекцією, яка з'явилася на тлі лікування, до Тижня 12 (1 суб'єкт у групі упадацитинібу 15 мг та 2 суб'єкти у групі упадацитинібу 30 мг). До Тижня 12 зафіксовано 3 випадки злоякісних новоутворень: 1 суб'єкт у групі упадацитинібу 15 мг мав злоякісну меланому *in situ* (День 82), а 2 суб'єкти в групі упадацитинібу 30 мг мали злоякісного новоутворення у формі раку передміхурової залози, яке з'явилося на тлі лікування (День 8 і День 84). Відсоток порушень функції печінки, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, був аналогічним у всіх групах лікування. До Тижня 12 мав місце одне серйозне побічне серцево-судинне явище (МАСЕ) у формі нелетального інсульту у суб'єкта, який отримував упадацитиніб в дозі 15 мг. За повідомленням дослідника, цей випадок не мав обґрунтованої можливості бути пов'язаним з досліджуваним препаратом. Цей суб'єкт мав фактори серцево-судинного ризику на момент включення у дослідження. АЕСІ також включали атипові результати лабораторних досліджень, про які дослідники повідомляли як про ТЕАЕ. До Тижня 12 не спостерігали ТЕАЕ у формі анемії. Рівна кількість досліджуваних мала ТЕАЕ у формі лімфопенії в усіх групах лікування: по 2 суб'єкти в групах упадацитинібу 15 мг та 30 мг і в групі плацебо. До Тижня 12 повідомляли про ТЕАЕ у формі нейтропенії та підвищення рівнів КФК крові лише у групах упадацитинібу. Жоден суб'єкт не мав рабдоміолізу і не відмінив досліджуваний препарат через ТЕАЕ у формі підвищення рівнів КФК крові.

Дані про безпеку до Тижня 24, проаналізовані як випадки на 100 пацієнто-років, показали, що частота серйозної інфекції, порушення функції печінки, нейтропенії, оперізуючого лишая, анемії та підвищення рівнів КФК крові є залежною від дози. Частоти будь-яких злоякісних новоутворень, окрім НМРШ, частота перфорації шлунково-кишкового тракту та частота лімфопенії були подібними в групах упадацитинібу 15 мг та 30 мг. До Тижня 24 жоден суб'єкт в жодній групі лікування не мав НМРШ, лімфоми або активного/латентного туберкульозу, що з'явилися на тлі лікування. До Тижня 24 частота серйозних інфекцій була вищою в групі упадацитинібу 30 мг, ніж у групі 15 мг (8,2 E/100 PY порівняно з 4,5 E/100 PY). До Тижня 24 повідомляли про серйозний оперізуючий лишай у 2 суб'єктів у групі упадацитинібу 30 мг; обидва пацієнти мали офтальмологічні ускладнення, а в одному випадку виявлено декілька дерматом. Також виявлено ще 1 випадок опортуністичної інфекції в період з Тижня 12 по Тижень 24 – кандидоз шкіри та слизових оболонок (упадацитиніб 30 мг). У період з 12-го по 24-й тиждень виявлено ще одне злоякісне новоутворення, яке з'явилося на тлі лікування, – рак сечового міхура у групі упадацитинібу 15 мг. У групі упадацитинібу 30 мг (21,0 E/100 PY) повідомляли про більш високий показник несерйозного порушення функції печінки порівняно з групою упадацитинібу 15 мг (7,9 E/100 PY). До Тижня 24 мав місце 1 серйозний випадок перфорації



**21. Результати безпеки  
(продовження)**

шлунково-кишкового тракту в групі упадацитинібу 30 мг, що мав загрозу життю. До Тижня 24 зареєстровано 3 випадки порушення функції нирок лише у групах упадацитинібу. Виявлено ще 3 підтверджених випадки серцево-судинних порушень у період з 12-го по 24-й тиждень: 2 суб'єкти у групі упадацитинібу 15 мг (хвороба коронарних артерій [підтверджено як серцево-судинна процедура]) та зупинка серця, що призвела до смерті [підтверджено як випадок невстановленої смерті/смерті з невідомої причини]) та 1 суб'єкт у групі упадацитинібу 30 мг (нелетальний інфаркт міокарда). Пацієнти з підтвердженими серцево-судинними явищами мали на момент включення у дослідження фактори серцево-судинного ризику. Двоє суб'єктів мали явища, які за терміном переважного вжитку класифікували як легеневу емболію до Тижня 12 (1 випадок у групі упадацитинібу 15 мг та 1 у групі упадацитинібу 30 мг); під час лікування плацебо не спостерігали явищ легеневої емболії або тромбозу глибоких вен. У період з 12-го по 24-й тиждень у суб'єктів під час лікування упадацитинібом було зареєстровано ще 4 випадки, які за терміном переважного вжитку класифікували як легеневу емболію. Ці 6 випадків були відповідно підтвержені сліпим методом після закриття бази даних за період 1. Комітет з оцінки серцево-судинних явищ (САС) визначив, що 4 з цих випадків були підтвержені як випадки легеневої емболії: на думку САС, 1 випадок мав недостатню кількість доказів підтвердження легеневої емболії, і ще один, на думку САС, не підлягав оцінці на підставі наявної інформації та був визнаний випадком смерті, яка не має серцево-судинної етіології.

Для AESI у формі атипових результатів лабораторних досліджень, показник випадків анемії був вище в групі упадацитинібу 30 мг (8,2 E/100 PY) порівняно з групою упадацитинібу 15 мг (4,5 E/100 PY). До Тижня 24 повідомляли про нейтропенію лише у групах упадацитинібу, тоді як частота лімфопенії була вищою у групі плацебо. До Тижня 24 повідомляли про підвищення рівнів КФК крові лише у групах упадацитинібу; жоден суб'єкт не мав рабдоміолізу і не відмінив досліджуваний препарат через ТЕАЕ у формі підвищення рівнів КФК крові.

Серед суб'єктів з ТЕАЕ у формі лімфопенії або нейтропенії жоден суб'єкт не припиняв досліджуваний препарат через ці ТЕАЕ.

До Тижня 12 та до Тижня 24 групі середні значення ключових параметрів загального аналізу крові (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити та імуноглобулін М та імуноглобулін G) загалом знаходилися в межах норми на момент оцінки початкового стану пацієнтів та під час всіх візитів у групах упадацитинібу та плацебо. До Тижня 12 4 суб'єкти (по одному в групі упадацитинібу 15 мг та плацебо та 2 пацієнти в групі упадацитинібу 30 мг) мали рівні гемоглобіну 3 або 4 ступеня, які протягом періоду лікування знижувались у  $\geq 2$  моменти часу. До Тижня 24 кількість суб'єктів зі зниженням рівня нейтрофілів 3-го ступеня була порівнюваною в групі упадацитинібу 30 мг (5 суб'єктів, 2,1% кожен) та групі упадацитинібу 15 мг (3 особи, 1,3%). У двох суб'єктів у групі

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>упадацитинібу 15 мг спостерігалось зниження значення нейтрофілів до ступеня 4. З цих 10 суб'єктів зі зниженням рівнів нейтрофілів ступенів 3 або 4 у трьох осіб у групі упадацитинібу 15 мг спостерігали значення ступенів 3 або 4 класу при <math>u \geq 2</math> моменти часу в період лікування.</p> <p>У трьох пацієнтів, які отримували упадацитиніб (1 в групі 15 мг та 2 в групі 30 мг), було зареєстровано 3 підвищення рівнів КФК крові ступеня 3. Один пацієнт в групі упадацитинібу 30 мг мав підвищення рівнів КФК ступеня 4. Жоден учасник дослідження не мав рабдоміолізу. Дехто з суб'єктів мав підвищені рівні АЛТ або АСТ ступеня 3 або 4. У жодного пацієнта, який отримував упадацитиніб, не спостерігали підвищення креатиніну в сироватці ступеня 3 або 4. Більш високі підвищення і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЦ), і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЦ) спостерігали на тлі лікування упадацитинібом порівняно з плацебо.</p> <p>Середні зміни основних показників життєдіяльності з моменту початкової оцінки до Тижня 12 та до Тижня 24 в усіх групах упадацитинібу не вважали клінічно значущими порівняно з групою плацебо.</p>
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>У період до Тижня 12 дослідження М13-542 у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь або непереносимість принаймні 1 bDMARD, упадацитиніб в дозі 15 мг і 30 мг один раз на добу узгоджено демонстрував переваги відносно лікування плацебо і за показниками клінічної відповіді, і за наслідками для здоров'я, повідомленими пацієнтами. За результатами вивчення ефективності та безпеки співвідношення користі та ризику обох доз упадацитинібу оцінюється як сприятливе.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



## ЗВІТ про клінічне випробування

1.	<b>Назва лікарського засобу</b>	ПІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2.	<b>Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	<b>Виробник</b>	«ЕббВі Айсленд Ен Ел Бі. Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4.	<b>Проведені дослідження</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація.		
5.	<b>Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження I фази за участю здорових дорослих японців та китайців для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики АВТ-494 при його одноразовому та багаторазовому введенні M13-543 Версія 1 08 липня 2015 р.
6.	<b>Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
7.	<b>Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 14 квітня 2014 р. Останній візит останнього пацієнта: 14 серпня 2014 р.
8.	<b>Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
9.	<b>Кількість досліджуваних</b>	<b>Частина 1:</b> Запланована кількість пацієнтів: 24 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 24 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 24 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 24 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 18 <b>Частина 2:</b> Запланована кількість пацієнтів: 22 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 21 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 20 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 21 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 15

<p><b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b></p>	<p>Метою цього дослідження була оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики АВТ-494 після одноразового введення у збільшуваній дозі та після багаторазового введення не в умовах натще у здорових дорослих японців та китайців</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це дослідження I фази було подвійним сліпим дослідженням, що проводилося в одному центрі та полягало в одноразовому введенні у збільшуваній дозі та у багаторазовому введенні АВТ-494. Це дослідження складалося з двох частин. Під час Частини 1 одноразові дози АВТ-494 (3, 6 та 24 мг) оцінювали у порядку зростання дози в трьох послідовних групах (Групи 1 – 3). Кожна група складалася з 8 японців, яким шляхом рандомізації призначали АВТ-494 або плацебо у співвідношенні 3 : 1. Безпеку, переносимість та фармакокінетику оцінювали у кожній групі перед збільшенням дози або перед введенням у групі багаторазового введення. Під час Частини 2 багаторазове введення АВТ-494 у дозі 18 мг двічі на добу протягом 14 днів оцінювали у групах японців та китайців (Групи 4 та 5). Кожна група складалася з 11 пацієнтів, яким шляхом рандомізації призначали АВТ-494 або плацебо у співвідношенні 8 : 3. Оцінювали безпеку, переносимість та фармакокінетику.</p> <p>Під час Частини 1 проби крові для кількісного аналізу АВТ-494 брали у наступні моменти часу: перед введенням (0 год.) та через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 20; 24; 30; 36; 48 і 72 години після введення у перший день дослідження.</p> <p>Під час Частини 2 проби крові для кількісного аналізу АВТ-494 брали у наступні моменти часу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• День 1: взяття проб перед введенням (0 год.) та через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10 і 12 годин після введення ранкової дози у День 1 дослідження. Проби через 12 годин брали перед введенням вечірньої дози.</li> <li>• Дні 5, 6, 7 і 13: взяття проб перед ранковою дозою.</li> <li>• День 14: взяття проб перед введенням (0 год.) та через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 20; 24; 30; 36; 48 і 72 години після введення ранкової дози у День 14.</li> </ul>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p><b>Основні критерії включення:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пацієнтами були японці у першому поколінні (обидва батьки японського походження) або китайці у першому поколінні (обидва батьки китайського походження), які проживають за межами відповідно Японії чи Китаю протягом менше 5 років, мали гарний загальний стан здоров'я та дотримувалися типового японського чи китайського способу життя, включаючи харчування.</li> </ol> <p>АБО</p> <p>До 20% учасників були японцями чи китайцями у другому поколінні та мали повністю японське чи китайське походження (тобто двоє батьків та чотири бабусі та дідусі народилися в Японії чи Китаї та мали повністю японське чи китайське походження), а також дотримувалися типового японського чи китайського способу життя.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років включно на дату надання згоди.</li> </ol>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб, капсули по 0, 3 або 12 мг вдилися перорально.</p>

14. <b>Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Не є застосовним
15. <b>Супутня терапія</b>	Не є застосовним
16. <b>Критерії оцінки ефективності</b>	Не є застосовним
17. <b>Критерії оцінки безпеки</b>	Безпеку оцінювали на підставі побічних явищ та життєво важливих показників, результатів фізикального обстеження, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, параметрів ЕКГ і лабораторних аналізів.
18. <b>Статистичні методи</b>	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p><b>Частина 1:</b>                  Концентрація АВТ-494 у плазмі крові та величини параметрів фармакокінетики наводились у вигляді таблиць для кожного пацієнта, а підсумковий статистичний аналіз проводився для кожного часу взяття проб і кожного параметра. Для аналізу пропорційності змін у залежності від дози та лінійності кінетики був проведений коваріаційний аналіз (ANCOVA).</p> <p><b>Частина 2:</b>                  Концентрація АВТ-494 у плазмі крові та величини параметрів фармакокінетики наводились у вигляді таблиць для кожного пацієнта, а підсумковий статистичний аналіз проводився для кожного часу взяття проб і кожного параметра. Для оцінки рівноважного стану АВТ-494 у плазмі крові проводили аналіз повторних вимірювань з використанням даних про найменшу концентрацію наприкінці інтервалу між введеннями, отриманих у Дні 5, 6, 7, 13 і 14. Учасників розділяли за національністю (японці та китайці).</p> <p><b>Безпека:</b>                  Всіх пацієнтів, які приймали досліджуваний препарат, включили до популяції для аналізу безпеки. Побічні явища кодувалися за допомогою медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Абсолютну та відносну кількість учасників, у яких з'явилися побічні явища в період лікування (тобто будь-які явища, які починалися або посилювалися після початку застосування досліджуваного препарату, призначеного при рандомізації), наводили у вигляді таблиць для кожного первинного класу системних органів (SOC) та кожного переважного терміну (PT) за класифікацією, наведеною у словнику MedDRA, у залежності від застосованої дози АВТ-494 (плацебо вважалось дозою 0 мг). Крім того, наводилися результати лабораторних аналізів та вимірювання життєво важливих показників, які були вищими або нижчими порівняно з діапазоном нормальних величин.</p>

<b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b>	<b>Таблиця 10. Узагальнені демографічні показники для японців – частина 1</b>		
		<b>Середня величина ± стандартне відхилення</b>	<b>Мінімальна величина – максимальна величина</b>
		<b>Плацебо (N=6)</b>	
	Вік (роки)	37,0 ± 8,97	25,0 – 49,0
	Маса тіла (кг)	66,3 ± 4,23	99,8 – 72,5
	Зріст (см)	173 ± 5,92	165 – 182
	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	22,2 ± 0,39	21,7 – 22,8
	Стать	6 чоловіків (100%)	
		<b>Група 1 – АВТ-494, 3 мг, одноразове введення (N=6)</b>	
	Вік (роки)	36,5 ± 13,8	22,0 – 50,0
	Маса тіла (кг)	67,9 ± 9,34	52,5 – 77,9
	Зріст (см)	170 ± 3,44	166 – 174
	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	23,4 ± 2,67	18,8 – 25,8
	Стать	6 чоловіків (100%)	
		<b>Група 2 – АВТ-494, 6 мг, одноразове введення (N=6)</b>	
Вік (роки)	37,2 ± 13,5	25,0 – 55,0	
Маса тіла (кг)	64,7 ± 7,82	54,4 – 71,3	
Зріст (см)	170 ± 3,71	165 – 175	
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	22,5 ± 2,42	19,0 – 24,8	
Стать	6 чоловіків (100%)		
	<b>Група 3 – АВТ-494, 24 мг, одноразове введення (N=6)</b>		
Вік (роки)	39,0 ± 9,51	26,0 – 50,0	
Маса тіла (кг)	67,2 ± 6,24	57,3 – 74,7	
Зріст (см)	170 ± 5,83	163 – 178	
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	23,3 ± 2,45	19,2 – 26,5	
Стать	6 чоловіків (100%)		
SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум			

19.	Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) (продовження)	<b>Таблиця 11. Узагальнені демографічні показники для японців – частина 2</b>		
			<b>Середня величина ± стандартне відхилення</b>	<b>Мінімальна величина – максимальна величина</b>
		<b>Плацебо (N=6)</b>		
		Вік (роки)	36,7 ± 12,1	28,0 – 55,0
		Маса тіла (кг)	67,6 ± 9,33	59,2 – 85,7
		Зріст (см)	174 ± 3,44	168 – 177
		Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	22,3 ± 2,70	19,8 – 27,5
		Стать	6 чоловіків (100%)	
		Етнічне походження	3 японця (50%), 3 китайця (50%)	
		<b>Група 4 (японці) – АВТ-494, 18 мг, два рази на добу (N=8)</b>		
		Вік (роки)	33,4 ± 8,81	24,0 – 45,0
		Маса тіла (кг)	68,3 ± 11,2	53,1 – 89,5
		Зріст (см)	173 ± 6,40	164 – 182
		Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	22,7 ± 3,10	18,5 – 27,9
Стать	8 чоловіків (100%)			
<b>Група 5 (китайці) – АВТ-494, 18 мг, два рази на добу (N=7)</b>				
Вік (роки)	43,0 ± 8,43	33,0 – 53,0		
Маса тіла (кг)	74,9 ± 9,20	57,5 – 86,7		
Зріст (см)	175 ± 7,53	169 – 191		
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	24,6 ± 3,07	18,7 – 27,6		
Стать	7 чоловіків (100%)			
SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум				

<b>20. Результати ефективності</b>	Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:			
	<b>Частина І</b>			
У наступній таблиці наводяться узагальнені параметри фармакокінетики АВТ-494 у здорових японців після одноразового введення.				
<b>Схеми лікування</b>				
<b>Параметр фармакокінетики (одиниці)</b>		<b>Група 1 АВТ-494 3 мг (N=6)</b>	<b>Група 2 АВТ-494 6 мг (N=6)</b>	<b>Група 3 АВТ-494 24 мг (N=6)</b>
$C_{max}$	(нг/мл)	19,5 ± 5,3	42,5 ± 5,4	173 ± 36,6
$T_{max}$	(год.)	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,4
$AUC_1$	(нг x год./мл)	87,9 ± 14,8	185 ± 21,4	723 ± 229
$AUC_{\infty}$	(нг x год./мл)	88,8 ± 14,8	187 ± 21,8	728 ± 228
$t_{1/2}^a$	(год.)	6,63 ± 2,07	5,53 ± 2,19	9,12 ± 9,65
$f_e^b$	(%)	25,4 ± 3,48	24,4 ± 3,73	26,9 ± 4,89
$CL_R^c$	(л/год.)	8,76 ± 1,48	7,99 ± 1,55	9,46 ± 2,58
<p>a. Гармонічна середня величина ± псевдостандартне відхилення</p> <p>b. <math>f_e</math> розраховується як кількість препарату, виділеного із сечею, розділена на дозу АВТ-494.</p> <p>c. <math>CL_R</math> розраховується як кількість препарату, виділеного із сечею протягом 72-годинного інтервалу, розділена на <math>AUC_{0-72}</math>.</p>				



20. Результати ефективності (продовження)	<b>Частина 2</b>		
	У наступній таблиці наводяться узагальнені параметри фармакокінетики АВТ-494 у здорових японців та китайців після багаторазового введення.		
	<b>Параметр фармакокінетики (одиниці)</b>	<b>Група 4<sup>a</sup> Японці</b>	<b>Група 5<sup>a</sup> Китайці</b>
		<b>День 1 дослідження</b>	
	N	8	7
	C <sub>max</sub> (нг/мл)	107,5 ± 38,9	116 ± 45,3
	T <sub>max</sub> (год.)	2,1 ± 0,6	1,7 ± 0,5
	AUC <sub>0-12</sub> (нг х год./мл)	440 ± 80,2	410 ± 87,6
		<b>День 14 дослідження</b>	
	N	8	6
	C <sub>max</sub> (нг/мл)	128 ± 23,4	118 ± 26,9
	T <sub>max</sub> (год.)	2,1 ± 0,5	1,6 ± 0,6
	C <sub>min</sub> (нг/мл)	8,61 ± 2,83	7,70 ± 1,68
	AUC <sub>0-12</sub> (нг х год./мл)	522 ± 76,2	466 ± 48,2
	CL/F (л/год.)	35,2 ± 5,38	39,0 ± 3,81
	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (год.)	9,5 ± 6,6	6,9 ± 3,7
	t <sub>1/2F</sub> <sup>b,c</sup> (год.)	3,1 ± 0,52	3,1 ± 0,46
	R <sub>ac</sub> C <sub>max</sub> <sup>d</sup>	1,21 (0,62 – 1,97)	1,07 (0,68 – 1,30)
	R <sub>ac</sub> AUC <sub>0-12</sub> <sup>e</sup>	1,19 (1,03 – 1,47)	1,15 (0,98 – 1,33)
	f <sub>c</sub> <sup>f</sup> (%)	25,7 ± 9,81	30,9 ± 5,01
	CL <sub>R</sub> <sup>g</sup> (л/год.)	8,84 ± 3,26	12,0 ± 1,97
	<p>a. В обох групах АВТ-494 вводили у дозі 18 мг два рази на добу</p> <p>b. Гармонічна середня величина ± псевдостандартне відхилення</p> <p>c. Функціональний на півперіод визначається як <math>\ln(2)/[\ln(C_{max}/C_{min})/12]</math></p> <p>d. R<sub>ac</sub>C<sub>max</sub> = відношення накопичення (розраховується як відношення C<sub>max</sub> у День 14 дослідження до C<sub>max</sub> у День 1 дослідження); наводиться середня величина та діапазон (мінімум – максимум).</p> <p>e. R<sub>ac</sub>AUC<sub>0-12</sub> = відношення накопичення (розраховується як відношення AUC<sub>0-12</sub> у 14-й день дослідження до AUC<sub>0-12</sub> у День 1 дослідження); наводиться середня величина та діапазон (мінімум – максимум).</p> <p>f. f<sub>c</sub> розраховується як кількість препарату, виділеного з сечею, розділена на дозу 18 мг для АВТ-494.</p> <p>g. CL<sub>R</sub> розраховується як кількість препарату, виділеного з сечею протягом вечірнього інтервалу між введеннями, розділена на AUC<sub>0-12</sub> у День 14 дослідження</p>		

<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Як під час Частини 1 (одноразове введення АВТ-494 у дозах 3, 6 та 24 мг), так і під час Частини 2 (багаторазове введення АВТ-494 у дозі 18 мг) перевірені схеми лікування загалом добре переносили пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалися клінічно значущі зміни життєво важливих показників, параметрів ЕКГ або результатів лабораторних аналізів. У дослідженні під час Частини 1 (Групи 1 - 3) серед пацієнтів, які приймали АВТ-494, побічне явище у вигляді вірусної інфекції з'явилося у період лікування у 4 з 6 (67%) пацієнтів, які приймали АВТ-494 у дозі 24 мг (Група 3) та у 2 з 6 (33%) пацієнтів, які приймали плацебо.</p> <p>У дослідженні під час Частини 2 (Групи 4 і 5) кількість пацієнтів, у яких з'явилися побічні явища у період лікування, у групі японців, які приймали АВТ-494 у дозі 18 мг два рази на добу, становила 6 з 8 (75%), а у групі китайців, які приймали АВТ-494 у дозі 18 мг два рази на добу, кількість таких пацієнтів склала 4 з 7 (57%). Найчастішим повідомленим побічним явищем у пацієнтів, які приймали АВТ-494, була інфекція верхніх дихальних шляхів, про яку повідомляли 7 з 15 (47%) пацієнтів. У групі застосування плацебо інфекція верхніх дихальних шляхів відмічалась у одного (16,7%) пацієнта.</p> <p>У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті та інших серйозних побічних явищ. Одного пацієнта виключили з дослідження через появу під час лікування побічного явища у вигляді інфекції верхніх дихальних шляхів.</p>
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>У здорових японців системний вплив АВТ-494 після одноразового введення у дозі від 3 до 24 мг збільшувався пропорційно введеної дозі. Величина <math>T_{max}</math> для АВТ-494 становила приблизно 2 години, а період напіввиведення <math>t_{1/2}</math> під час термінальної фази складав від 6 до 9 годин. Частина дози АВТ-494, яка виділялася з сечею у незмінному вигляді, була однаковою в усіх групах дозування та становила від 24% до 27%.</p> <p>У здорових японців і китайців рівноважний стан у плазмі досягався протягом 5 днів багаторазового введення двічі на добу. Функціональний період напіввиведення АВТ-494 (визначений як співвідношення <math>C_{max}</math> і <math>C_{min}</math> при рівноважному стані) становив 3 години в обох групах, а кінцевий період напіввиведення у японців і китайців відповідно становив 10 та 7 годин. Для АВТ-494 при його багаторазовому введенні двічі на добу не відмічалось значного накопичення, і частина дози АВТ-494, яка виділялася з сечею у незмінному вигляді, у японців і китайців відповідно становила 26% і 31%.</p> <p>Системний вплив АВТ-494, нормалізований за дозою, у японців і китайців був зівставним з системним впливом, який спостерігався раніше у пацієнтів у Західній Європі, і це свідчить про те, що фармакокінетика АВТ-494 не змінюється у залежності від етнічних відмінностей між азіатами та європейцями.</p> <p>Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами.</p> <p>У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті та інших серйозних побічних явищ, а також не відмічалися клінічно значущі зміни життєво важливих показників, параметрів ЕКГ або результатів лабораторних аналізів. Найчастішим повідомленим побічним явищем, яке з'являлося під час лікування, була інфекція верхніх дихальних шляхів, і у групах застосування АВТ-494 кількість випадків інфекції верхніх дихальних шляхів була більшою порівняно з групою застосування плацебо. Через невеликий розмір вибірки залишається не зрозумілим, чи є така різниця у частоті появи інфекцій верхніх дихальних шляхів випадковим явищем або значущою різницею між активним досліджуваним препаратом та плацебо.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютика.ІЗ ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) у вигляді монотерапії один раз на добу з метотрексатом (МТХ) у вигляді монотерапії у пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, що раніше не отримували метотрексат. М13-545 Тиждень 24 27 серпня 2018 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 23 лютого 2016 року Останній візит останнього досліджуваного: 15 березня 2018 року (Тиждень 24)
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Аргентина, Австралія, Білорусь, Бельгія, Боснія, Бразилія, Болгарія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Німеччина, Гватемала, Гонконг, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Японія, Казахстан, Латвія, Литва, Мексика, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Пуерто-Рико, Румунія, Російська Федерація, Словаччина, Словенія, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туніс, Туреччина, Україна, Великобританія, Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 975 досліджуваних (675 – упадацитиніб; 300 – МТХ) Фактична: 1000 досліджуваних (686 – упадацитиніб; 314 – МТХ)
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Цілі у Період 1 цього дослідження: (1) Порівняти безпеку й ефективність упадацитинібу в дозі 7,5 мг один раз на добу у вигляді монотерапії (тільки у пацієнтів з Японії), 15 мг один раз на добу у вигляді монотерапії та 30 мг один раз на добу у вигляді монотерапії з безпекою й ефективністю монотерапії метотрексатом при щотижневому введенні з точки зору усунення ознак і симптомів ревматоїдного артриту у пацієнтів з помірно або сильно

<p><b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування (продовження)</b></p>	<p>вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким раніше не проводили лікування МТХ; (2) Порівняти ефективність упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу у вигляді монотерапії та в дозі 30 мг один раз на добу у вигляді монотерапії з ефективністю монотерапії МТХ при щотижневому введенні з точки зору профілактики прогресування структурних порушень у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким раніше не проводили лікування МТХ.</p> <p>Мета дослідження у Період 2 – оцінити довгострокову безпеку, переносимість й ефективність упадацитинібу в дозі 7,5 мг один раз на добу (тільки у пацієнтів з Японії), 15 мг один раз на добу та 30 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили Період 1 у дослідженні.</p> <p>У цьому звіті про клінічне випробування представлено результати, отримані у Період 1 до Тижня 24. Результати, отримані на основі загальної глобальної популяції досліджуваних, включають пацієнтів з Японії, проте не включають дані з групи монотерапії упадацитинібом в дозі 7,5 мг один раз на добу. Додаткове дослідження в Японії включало всіх пацієнтів з Японії, зокрема тих, які отримували упадацитиніб у дозі 7,5 мг один раз на добу у вигляді монотерапії.</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це багатоцентрове дослідження III фази, що складається з двох періодів та включає одне додаткове дослідження в Японії. Період 1 є 48-тижневим рандомізованим, подвійним сліпим періодом дослідження у паралельних групах, контрольованим за допомогою активного препарату порівняння, з метою порівняння безпеки й ефективності упадацитинібу у дозі 7,5 мг один раз на добу у вигляді монотерапії (тільки у пацієнтів з Японії), 15 мг один раз на добу у вигляді монотерапії та 30 мг один раз на добу у вигляді монотерапії порівняно з монотерапією метотрексатом у дорослих пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким раніше не проводили лікування метотрексатом. Період 1 також був запланований для порівняння ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу у вигляді монотерапії та 30 мг один раз на добу у вигляді монотерапії порівняно з монотерапією метотрексатом для попередження прогресування структурних уражень. Період 2 є тривалим розширеним періодом (до 4-х років) дослідження для оцінки довгострокової безпеки, переносимості й ефективності упадацитинібу (у дозі 7,5, 15 або 30 мг один раз на добу) у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили Період 1.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Дорослі чоловіки та жінки, які відповідають всім критеріям включення і не відповідають жодному критерію виключення, були придатні до включення у дослідження. Досліджувані, включені в це дослідження, повинні бути віком щонайменше 18 років, мати тривалість симптомів, характерних для ревматоїдного артриту, упродовж <math>\geq 6</math> тижнів, а також відповідати класифікаційним</p>

<p><b>12. Основні критерії включення (продовження)</b></p>	<p>критеріям Американської колегії ревматології (ACR) / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року для діагностики ревматоїдного артрити. Пацієнтам не повинно проводитися лікування метотрексатом, а якщо таке лікування проводили, то пацієнт мав отримати не більше 3 щотижневих доз метотрексату при завершенні такого лікування щонайменше за 4 тижні до введення першої дози досліджуваного препарату. У дослідження можна було включати пацієнтів, яким раніше проводилося лікування традиційними синтетичними протиревматичними засобами, що модифікують перебіг хвороби (csDMARD) (крім метотрексату), якщо завершився визначений період вимивання або минуло щонайменше п'ять середніх періодів кінцевого напіввиведення препарату. Пацієнти, придатні до участі у цьому дослідженні, повинні мати <math>\geq 6</math> набряклих суглобів (серед 66 оцінюваних суглобів) і <math>\geq 6</math> хворобливих суглобів (серед 68 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; рівень високочутливого С-реактивного білка на етапі скринінгу має становити <math>\geq 5</math> мг/л (за даними центральної лабораторії, верхня межа норми (ВМН) становить 2,87 мг/л); а також пацієнти повинні мати <math>\geq 1</math> ерозії кістки за результатами рентгенологічного дослідження (при місцевій оцінці) або – у разі відсутності задокументованої ерозії кістки – наявність позитивного ревматоїдного фактору (РФ) та наявність аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (ССР) на етапі скринінгу.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб 7,5 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування Упадацитиніб 15 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування Упадацитиніб 30 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>MTX 7,5 мг, капсула для перорального застосування MTX 15 мг, капсула для перорального застосування Відповідне плацебо для MTX, капсули для перорального застосування Відповідне плацебо для упадацитинібу, таблетки для перорального застосування</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Пацієнти повинні приймати харчову добавку з фолієвою кислотою перорально увесь період участі у дослідженні, починаючи з Дня 1 (оцінка початкового стану).</p>

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Основною кінцевою точкою згідно з вимогами США/Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) є пропорція пацієнтів, які на Тижні 12 досягли відповіді ACR50, а згідно з вимогами ЄС/Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) – пропорція пацієнтів, які на Тижні 24 досягли клінічної ремісії (CR) (що визначається за оцінкою DAS28 [С-реактивний білок] на рівні &lt; 2,6). Згідно з вимогами Японії/Агентства з фармацевтичних засобів і медичного обладнання (PMDA) основними кінцевими точками є пропорція пацієнтів, які досягли відповіді на рівні ACR20 на Тижні 12, а також зміна кількості балів за модифікованою шкалою Шарпа (mTSS) на Тижні 24 порівняно з рівнем на момент оцінки початкового стану. Визначення основних кінцевих точок для Японії/PMDA проводили на основі загальної глобальної популяції, яка включає лише групи застосування упадацитинібу в дозі 15 мг та 30 мг; група застосування упадацитинібу в дозі 7,5 мг включена лише у додаткове дослідження в Японії.</p> <p>Згідно з регуляторними вимогами США/FDA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками стали: 1) зміна кількості балів за шкалою оцінки активності хвороби DAS28 (С-реактивний білок) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 2) зміна кількості балів за анкетною HAQ-DI на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 3) зміна кількості балів за шкалою mTSS на Тижні 24 відносно початкової оцінки; 4) пропорція пацієнтів, які досягли низької активності захворювання (LDA) за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок) на рівні <math>\leq 3,2</math> у Тиждень 12; 5) пропорція пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок) на рівні &lt; 2,6 у Тиждень 24; 6) зміна кількості балів за короткою анкетною (SF-36) при оцінці фізичного компонента (PCS) на Тижні 12 відносно початкової оцінки.</p> <p>Згідно з регуляторними вимогами ЄС/EMA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками на Тижні 24 стали: 1) зміна оцінки за шкалою DAS28 (С-реактивний білок) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 2) зміна кількості балів за анкетною HAQ-DI на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 3) показник відповіді ACR50; 4) зміна кількості балів за шкалою mTSS відносно початкової оцінки; 5) пропорція пацієнтів, у яких досягається LDA за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок) на рівні <math>\leq 3,2</math>; 6) зміна кількості балів за анкетною SF-36 PCS відносно початкової оцінки; 7) пропорція пацієнтів без рентгенологічних ознак прогресування (визначається як зміна кількості балів на <math>\leq 0</math> за шкалою mTSS відносно початкової оцінки) на Тижні 24.</p> <p>Згідно з регуляторними вимогами Японії/PMDA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками стали: 1) зміна оцінки DAS28 (С-реактивний білок) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 2) зміна оцінки HAQ-DI на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 3) пропорція пацієнтів, у яких досягається низька активність захворювання (LDA) за оцінкою DAS28 (С-</p>
--	--

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності (продовження)</b></p>	<p>реактивний білок) на рівні <math>\leq 3,2</math> на Тижні 12; 4) пропорція пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія (CR) за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок) <math>&lt; 2,6</math> на Тижні 24; 5) зміна кількості балів за анкетною SF-36 PCS на Тижні 12 відносно початкової оцінки.</p> <p>Інші ключові другорядні кінцеві точки згідно з регуляторними вимогами США/FDA:</p> <p>1) відповідь ACR20 на Тижні 12; 2) відповідь ACR70 на Тижні 12; 3) пропорція пацієнтів без рентгенологічних ознак прогресування на Тижні 24.</p> <p>Інші ключові другорядні кінцеві точки згідно з регуляторними вимогами ЄС/EMA:</p> <p>1) відповідь ACR20 на Тижні 24; 2) відповідь ACR70 на Тижні 24.</p> <p>Інші ключові другорядні кінцеві точки згідно з регуляторними вимогами Японії/PMDA:</p> <p>1) відповідь ACR50 на Тижні 12; 2) відповідь ACR70 на Тижні 12; 3) пропорція пацієнтів без рентгенологічних ознак прогресування на Тижні 24.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>У період проведення дослідження оцінювали побічні явища (ПЯ), дані фізикального огляду, результати лабораторних досліджень, електрокардіограми (ЕКГ), а також основні показники життєдіяльності.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p>Ефективність:</p> <p>Основні кінцеві точки: Для ACR20 і ACR50 на Тижні 12, а також для визначення клінічної ремісії за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок) на Тижні 24 представлено розрахунок точок та зроблено розрахунок 95% ДІ кожного показника відповіді за кожною групою рандомізованого лікування. Порівняння основної кінцевої точки проведено між групою кожної дози упадацитинібу та групою МТХ з використанням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля з корегуванням на географічний регіон. Представлено розрахунок точок, 95% ДІ та <i>p</i>-значення для порівняння режимів лікування. Подано і номінальні <i>p</i>-значення, побудовані з застосуванням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля, і <i>p</i>-значення, скореговане з використанням процедури багаторазового тестування множинності на основі графіка. Первинний аналіз проведено методом підстановки даних за відсутності відповіді на лікування (NRI). При проведенні первинного аналізу пацієнтів, які відповідали критеріям застосування допоміжної терапії за кількістю уражених суглобів на Тижні 16 або 20, розглядали як пацієнтів без відповіді на лікування на Тижні 24.</p> <p>Для середньої зміни за шкалою mTSS на Тижні 24 відносно початкового рівня аналіз проводили методом лінійної екстраполяції та методом фактичних спостережень. Результати лінійної екстраполяції використовували для контролю множинності. Для аналізу середньої зміни оцінки за шкалою mTSS на Тижні 24 відносно початкового рівня проведено розрахунок</p>

<b>18. Статистичні методи (продовження)</b>	<p>точок і визначено 95% ДІ для кожної групи рандомізованого лікування. Міжгрупові порівняння для кожної групи лікування упадацитинібом та групи МТХ були проведені з використанням моделі ANCOVA, де лікування та географічний регіон були фіксованими факторами, а відповідне значення на момент оцінки початкового стану – коваріатою. Представлені номінальне <i>p</i>-значення і <i>p</i>-значення, скориговане з використанням процедури багаторазового тестування множинності на основі графіка.</p> <p>Аналіз показників ACR20 і ACR50 на Тижні 12 було необхідно провести повторно з урахуванням спостережуваних випадків, а аналіз клінічної відповіді на Тижні 24 провели повторно на основі фактичних спостережень в якості аналізу чутливості без жодної підстановки даних. Ці аналізи були проведені на популяції для повного аналізу на основі груп рандомізованого лікування.</p> <p>Допоміжний аналіз NRI для показників ACR20, ACR50 і клінічної відповіді, а також допоміжні аналізи методом лінійної екстраполяції та методом фактичних спостережень для оцінки зміни mTSS відносно початкового рівня були проведені на основі популяції пацієнтів без порушень протоколу.</p> <p>Аналіз основних кінцевих точок ефективності (окрім mTSS) був також проведений в демографічних підгрупах з урахуванням віку, статі, ваги, індексу маси тіла, раси і географічного регіону з метою оцінки узгодженості лікувального ефекту. Також проведено додаткові аналізи в підгрупах на основі характеристик захворювання на момент оцінки початкового стану пацієнтів.</p> <p>Другорядні кінцеві точки: Для бінарних кінцевих точок на Тижні 12 були проведені аналогічні аналізи методом NRI та методом фактичних спостережень, що й у випадку основної кінцевої точки ACR20 та ACR50 на Тижні 12. Для бінарних кінцевих точок на Тижні 24, які не стосуються mTSS, були проведені аналізи методом NRI та методом фактичних спостережень, що й у випадку основної кінцевої точки – клінічної ремісії на Тижні 24. Для аналізу пропорції пацієнтів з рентгенографічними ознаками прогресування на Тижні 24 були проведені обидва види аналізу – аналіз методом лінійної екстраполяції та методом фактичних спостережень. Результати лінійної екстраполяції використовували для контролю множинності. Проведено розрахунок точок і визначено 95% ДІ для показника відповіді у кожній групі рандомізованого лікування. Порівняння між групою кожної дози упадацитинібу та групою МТХ були проведені з використанням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля з корегуванням на географічний регіон. Для порівняння лікування представлено розрахунок точок, а також визначено 95% ДІ і <i>p</i>-значення.</p> <p>Для всіх безперервних ключових другорядних кінцевих точок (окрім mTSS) проведено статистичний аналіз методом коваріаційного аналізу (ANCOVA) у поєднанні з МІ для опрацювання відсутніх даних. Отже, в моделі ANCOVA лікування і географічний регіон використовували як фіксовані фактори, а</p>
---	---



<p><b>18. Статистичні методи (продовження)</b></p>	<p>значення відповідного показника у момент оцінки початкового стану пацієнта – як коваріати. Середнє, визначене методом найменших квадратів, і 95% ДІ повідомляли для кожної групи рандомізованого лікування; різниця в лікуванні, визначена методом найменших квадратів, а також відповідні 95% ДІ та <i>p</i>-значення повідомляли при порівнянні групи кожної дози упадацитинібу та групи МТХ. Для пацієнтів, які відповідали критеріям застосування допоміжної терапії на Тижні 16 або 20, дані після застосування цієї терапії переписували методом перенесення даних останнього спостереження (LOCF). Для основних та впорядкованих ключових другорядних кінцевих точок були представлені і номінальне <i>p</i>-значення, і <i>p</i>-значення, скореговане з використанням процедури багаторазового тестування множинності на основі графіка. Для інших другорядних кінцевих точок були представлені лише номінальні <i>p</i>-значення.</p> <p><b>Безпека:</b> Аналіз параметрів безпеки до Тижня 24 проводили на основі популяції для аналізу безпеки, до якої увійшли групи, сформовані за фактичним лікуванням упадацитинібом в дозі 15 мг один раз на добу, упадацитинібом в дозі 30 мг один раз на добу та лікуванням МТХ. Відсутні дані безпеки не підставляли. Стандартні аналізи безпеки включали повідомлення про ПЯ, результати лабораторних досліджень, основні показники життєдіяльності у період до Тижня 24. За групами лікування були сформовані таблиці частоти ПЯ, які з'явилися на тлі лікування. Ці дані представлені за класом систем органів (SOC) і терміном переважного вжитку (PT) відповідно до Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA). Представлено показник ПЯ з корегуванням на тривалість експозиції (EAER) на 100 пацієнто-років та показник частоти ПЯ з корегуванням на тривалість експозиції (EAIR) на 100 пацієнто-років. Середні зміни відносно початкового стану узагальнено за усіма безперервними лабораторними параметрами та основними показниками життєдіяльності за групами фактичного лікування. Таблиці частот з даними суб'єктів, які відповідають критеріям потенційно клінічно важливих значень основних показників життєдіяльності та потенційно клінічно важливих значень лабораторних досліджень, представлено за групами лікування.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики були загалом збалансовані між групами застосування упадацитинібу в дозі 15 мг, 30 мг та групою МТХ. Більшість досліджуваних склали жінки європеїдної раси, які не палять і не вживають алкоголю, віком від 40 до 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) 25 або вище.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>До Тижня 12 Періоду 1 упадацитиніб в дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу виявився кращим за МТХ з точки зору усунення ознак і</p>

<p><b>20. Результати ефективності (продовження)</b></p>	<p>симптомів ревматоїдного артриту у пацієнтів із середньотяжким і тяжким РА в активній формі, які раніше не отримували МТХ. Упадацитиніб в дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу також був кращим порівняно з МТХ з точки зору покращення фізичної функції та гальмування появи рентгенологічних ознак прогресування. У цьому дослідженні досягнуто основних кінцевих точок. При цьому відсоток пацієнтів, які досягли відповіді АCR50 на Тижні 12 (США/FDA), клінічної ремісії за оцінкою DAS28 (С-реактивний білок) на рівні &lt; 2,6 на Тижні 24 (ЄС/ЕМА) та відповіді АCR20 на Тижні 12 (Японія/PMDA), був вищим з більш високою статистичною значущістю в обох групах застосування упадацитинібу в дозах 15 мг та 30 мг один раз на добу, ніж в групі МТХ. Так само, на Тижні 24 спостерігали статично значно нижче збільшення оцінки за шкалою mTSS відносно початкового рівня в групах застосування упадацитинібу в дозах 15 мг та 30 мг один раз на добу порівняно з групою МТХ. Ці основні кінцеві точки були досягнуті з корегуванням на попередньо визначену множинність для Японії/PMDA, США/FDA та ЄС/ЕМА, відповідно. Дослідження також досягло всіх впорядкованих ключових вторинних кінцевих точок (із корегуванням на множинність) та інших вторинних кінцевих точок (номінальна значущість). При цьому клінічно значуще та високе статистично значуще покращення спостерігали в групах застосування упадацитинібу в дозах 15 мг та 30 мг один раз на добу порівняно з групою МТХ на Тижні 12 і на Тижні 24.</p> <p>Швидке досягнення ефективності відмічали при застосуванні обох доз упадацитинібу. При цьому за кількома змінними ефективності статистичну значущість спостерігали вже на Тижні 2, а стало покращення – до Тижня 24.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>У дослідженні М13-545 монотерапія упадацитинібом у дозах 15 мг та 30 мг один раз на добу протягом 24-х тижнів загалом добре переносилася, що оцінювали за частотою появи ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (ТЕАЕ), включаючи зокрема серйозні ПЯ (СПЯ), ПЯ, що представляють особливий інтерес (АЕСІ), значення клінічних лабораторних досліджень та значення основних показників життєдіяльності.</p> <p>До Тижня 24 найчастіше повідомляли про такі ТЕАЕ (<math>\geq 5\%</math> досліджуваних у будь-якій групі лікування): підвищення рівнів креатинфосфокінази (КФК) крові, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, назофарингіт і нудота. Відсоток пацієнтів з ТЕАЕ, які призвели до відміни досліджуваного препарату, був найвищим в групі МТХ (5,1%) і нижчим в групах застосування упадацитинібу в дозі 15 мг (4,4%) та в дозі 30 мг (3,8%). Відсоток пацієнтів із СПЯ був вищим в групі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг (6,4%), проте порівнюваним в групах упадацитинібу в дозі 15 мг (4,7%) та МТХ (4,1%).</p>

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>У період до Тижня 24 зафіксовано шість летальних випадків. Дві смерті мали місце в групі застосування упадацитинібу в дозі 15 мг. Один пацієнт помер через метастатичну злоякісну меланому і тромбоз печінкової вени (який, за оцінкою зовнішнього Комітету з оцінки серцево-судинних явищ [САС], не є випадком венозної тромбоемболії [ВТЕ]). Після закриття бази даних на Тижні 24 дослідник ще раз проаналізував випадок тромбозу печінкової вени і перекваліфікував його на «пухлинний інфільтрат у печінковій вені». Первинні дані (КТ), які вказували на пухлинний інфільтрат, були доступні до закриття бази даних. Інший пацієнт помер від інфаркту міокарда (який, за оцінкою САС, був нелетальним інфарктом міокарда) та подальшої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Три летальних випадки зафіксовано у групі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг: 1 пацієнт помер від пневмонії та сепсису, 1 пацієнт помер внаслідок раптової смерті (за оцінкою САС – смерті від серцево-судинного явища), а ще один – від перитоніту. Один досліджуваний в групі МТХ помер від гострого інфаркту міокарда (за оцінкою САС – смерті від серцево-судинного явища). За оцінкою дослідників, інфаркт міокарда, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія і перитоніт обґрунтовано могли бути пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>У період до Тижня 24 відсоток пацієнтів з ПЯ, які представляють особливий інтерес, був загально порівнюваним за групами лікування окрім анемії, підвищення КФК та оперізуючого лишая, про які частіше повідомляли у пацієнтів в групах упадацитинібу 15 мг та 30 мг порівняно з групою МТХ.</p> <p>Відсоток серйозних інфекцій, які з'явилися на тлі лікування, був вищим у групі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг (2,5%), проте порівнюваним між групами упадацитинібу 15 мг (1,6%) та МТХ (1,3%). Відсоток пацієнтів з оперізуючим лишаем, що з'явився на тлі лікування, був вищим в обох групах упадацитинібу 15 мг та 30 мг (по 2,2% кожен) порівняно з групою МТХ (0,3%). На думку дослідника, жоден з випадків оперізуючого лишая не був серйозним. Отримано повідомлення лише про 2 випадки опортуністичної інфекції – криптококова пневмонія (1 пацієнт в групі упадацитинібу 15 мг) та безсимптомний позитивний результат тесту на цитомегаловірус (1 пацієнт в групі упадацитинібу 30 мг).</p> <p>Випадки злоякісних новоутворень, які з'явилися на тлі лікування, включають рак яєчника в групі МТХ та пласкоклітинну карциному (після закриття бази даних термін переважного вжитку уточнено і змінено на «пласкоклітинну карциному легені»), метастатичну злоякісну меланому, а також карциному матки <i>in situ</i> в групі упадацитинібу 15 мг. Ці явища були повідомлені у День 56, 91, 110 та 154, відповідно, відносно застосування першої дози досліджуваного препарату. У 4-х пацієнтів встановлено тяжкі небажані серцево-судинні явища (МАСЕ): 3 випадки серцево-судинної смерті (по 1 пацієнту в</p>
--	--

**21. Результати безпеки  
(продовження)**

групах упадацитинібу 15 мг, 30 мг та МТХ) та 2 випадки нелетального інфаркту міокарда (по 1 пацієнту в групах застосування упадацитинібу в дозі 15 мг (той самий пацієнт, у якого сталася серцево-судинна смерть) та в дозі 30 мг). Підтверджені випадки ВТЕ включали тромбоз глибоких вен (1 пацієнт в групі упадацитинібу 30 мг) та легеневу емболію (1 пацієнт в групі МТХ). Інші серцево-судинні явища (нелетальні) включали лікування на базі лікарні серцевої недостатності (1 пацієнт в групі МТХ з легеневою емболією, про якого згадувалося вище) і транзиторного ішемічного нападу (1 пацієнт в групі упадацитинібу 15 мг). Всі підтверджені серцево-судинні явища, на думку дослідника, не мали обґрунтованого вірогідного зв'язку з досліджуваним препаратом, окрім транзиторного ішемічного нападу (1 пацієнт) та нелетального інфаркту міокарда і серцево-судинної смерті (1 пацієнт) в групі упадацитинібу 15 мг.

Медикаментозні порушення функції печінки здебільшого включали випадки підвищення печінкових ферментів. Відсотковий розподіл пацієнтів із цими явищами, які виникли на тлі лікування, був наступним: група застосування упадацитинібу 15 мг – 6,0%, група МТХ – 5,4%, група упадацитинібу 30 мг – 4,5%. Випадків Закону Хая не виявили.

ПЯ, які представляють особливий інтерес, також включали атипові результати лабораторних досліджень, про які дослідники повідомляли як ТЕАЕ (анемія, нейтропенія, лімфопенія та підвищення КФК). Загалом в групі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг спостерігали більш високий відсоток пацієнтів з анемією та підвищенням КФК порівняно з групами упадацитинібу 15 мг та МТХ. Жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним препаратом через ТЕАЕ – анемію, нейтропенію, лімфопенію та підвищення КФК крові.

Загалом, середні значення ключових гематологічних змінних в групах (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, імуноглобулін М і імуноглобулін G) знаходилися в межах норми на момент оцінки початкового стану пацієнтів і під час всіх візитів в усіх групах лікування до Тижня 24. Однак на рівні досліджуваних більш високий відсоток пацієнтів у групі упадацитинібу 30 мг порівняно з групами упадацитинібу 15 мг та МТХ мали зниження гемоглобіну, нейтрофілів, лейкоцитів та тромбоцитів 3 або 4 ступеня. З 67 пацієнтів зі зниженням показників гемоглобіну ступенів 3 або 4 більшість цих випадків мала транзиторний характер і виникла лише в 1 момент часу в період лікування. Жодне зниження показників гемоглобіну 3 або 4 ступеня не призвело до відміни лікування. В одного пацієнта в групі упадацитинібу 30 мг спостерігали зниження значень нейтрофілів, лімфоцитів і лейкоцитів 4 ступеня з інфекційним явищами у формі пневмонії та сепсису близько до моменту появи нейтропенії, лімфопенії та лейкопенії (приблизно – 4 дні); цей

<b>21. Результати безпеки (продовження)</b>	<p>пацієнт помер від пневмонії та сепсису. Той самий пацієнт мав зниження рівня лейкоцитів 3 та 4 ступеня у <math>\geq 2</math> моменти часу (3 моменти часу). Зниження рівня тромбоцитів 4 ступеня, яке мало місце лише в один момент часу, виявлено в 1 досліджуваного в групі застосування упадацитинібу 30 мг.</p> <p>У період до Тижня 24 підвищення значень КФК крові ступенів 3 та 4 спостерігали лише в групах застосування упадацитинібу 15 мг та 30 мг. Жоден пацієнт з підвищенням КФК крові ступенів 3 та 4 не припинив лікування досліджуваним препаратом через підвищений показник КФК. При цьому всі пацієнти не мали симптоматики, окрім 1 досліджуваного, в якого спостерігали біль у м'язах. У цього пацієнта збільшення значень КФК крові 3 ступеня мало місце лише в один момент часу.</p> <p>Відсоток пацієнтів з підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) більше 3 ступеня був вищим в групі МТХ (11 досліджуваних [3,5%]), проте порівнюваним між групою упадацитинібу 15 мг (4 пацієнта [1,3%]) та 30 мг (5 пацієнтів [1,6%]). Декілька пацієнтів мали підвищені показники АЛТ 4 ступеня (2 пацієнта [0,6%] в групі упадацитинібу 15 мг, 0 пацієнтів у групі упадацитинібу 30 мг, 3 пацієнта [1,0%] в групі МТХ). Відсоток пацієнтів з підвищенням показників АСТ 3 ступеня був найвищим в групі МТХ (8 пацієнтів [2,6%]). Цій кількості пацієнтів поступається група упадацитинібу 30 мг (4 пацієнта [1,3%]), а найменший відсоток пацієнтів з підвищенням АСТ 3 ступеня виявлено в групі упадацитинібу 15 мг (1 пацієнт [0,3%]). Збільшення значень АСТ 4 ступеня виявили лише в групі упадацитинібу 15 мг (2 пацієнта [0,6%]). У жодного пацієнта не виявлено збільшення значення креатиніну сироватки 3 ступеня або 4.</p> <p>Лікування упадацитинібом в дозі 15 мг і 30 мг забезпечило кількісно більше середнє підвищення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЩ) та холестерину на Тижні 24 відносно початкових рівнів порівняно з групою МТХ, однак співвідношення загальний холестерин : ХЛВЩ та співвідношення ХЛНЩ: ХЛВЩ залишалися без змін з моменту оцінки початкового стану до Тижня 24 в групах застосування упадацитинібу 15 мг, упадацитинібу 30 мг та в групі МТХ.</p> <p>Середні зміни основних показників життєдіяльності з моменту початкової оцінки до Тижня 24 в групах застосування упадацитинібу не вважали клінічно значущими порівняно з групою МТХ.</p>
---	--

<b>22. Висновок</b>	При проведенні дослідження М13-545 до Тижня 24 Періоду 1 у дорослих досліджуваних із середньотяжким або тяжким РА в активній формі, які раніше не отримували МТХ, упадацитиніб в дозі 15 мг і 30 мг один раз на добу узгоджено демонстрував переваги відносно лікування МТХ і за показниками клінічної відповіді (ознаки і симптоми), і за наслідками для здоров'я, повідомленими пацієнтами. Упадацитиніб в дозі 15 мг та 30 мг також виявився більш ефективним за МТХ з точки зору уповільнення прогресування структурних уражень. За результатами вивчення ефективності та безпеки в період до Тижня 24 цього дослідження співвідношення користі та ризику обох доз упадацитинібу оцінюється як сприятливе.
---------------------	--

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Порівняльне дослідження біодоступності двох формул препарату АВТ-494 з негайним вивільненням, а також порівняльне дослідження біодоступності та впливу їжі на препарат АВТ-494 у формі таблеток з уповільненим вивільненням у здорових дорослих М13-547 Версія 1 01 квітня 2015 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 12 квітня 2014 року Останній візит останнього досліджуваного: 18 червня 2014 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	<b>Частина 1:</b> Запланована: 24; Включені в дослідження: 22; Завершили дослідження: 22; Оцінені за параметрами безпеки: 22; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 22. <b>Частина 2:</b> Запланована: 12; Включено у дослідження: 11; Завершили дослідження: 11; Оцінені за параметрами безпеки: 11; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 11.

<p><b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b></p>	<p>Цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти біодоступність препарату АВТ-494 у формі таблеток з негайним вивільненням (досліджуваний препарат), виготовлених з використанням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) з аморфною вільною основою, з поточним препаратом – АВТ-494 у формі капсул з негайним вивільненням, виготовлених з використанням солі тартрату АФІ, у стані натщесерце;</li> <li>• Порівняти біодоступність трьох прототипів препарату АВТ-494 у формі таблеток з уповільненим вивільненням (досліджуваний препарат) (швидке, середнє, повільне вивільнення), виготовлених з використанням АФІ з аморфною вільною основою, з поточним препаратом – АВТ-494 у формі капсул з негайним вивільненням;</li> <li>• Оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням (прототип таблеток з уповільненим вивільненням для цієї оцінки було обрано після аналізу фармакокінетичних профілів трьох прототипів, які оцінювали в Частині 1); а також</li> <li>• Оцінити безпеку і переносимість препарату АВТ-494 у формі таблеток з негайним вивільненням та трьох прототипів препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням.</li> </ul>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це відкрите, рандомізоване дослідження одноразової дози фази 1, що складається з двох частин. Частина 1 була проведена відповідно до неповного перехресного дизайну з п'ятьма режимами і чотирма періодами. Частина 2 проведена згідно з перехресним дизайном з двома режимами і двома періодами.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Спосіб застосування: оральний Сила дії: капсули з негайним вивільненням по 12 мг, таблетки з негайним вивільненням по 12 мг; таблетка з уповільненим вивільненням по 24 мг.</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Не стосується.</p>



<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Під час дослідження проводили такі оцінки безпеки: моніторинг побічних явищ та основних показників життєдіяльності, рентгенографія органів грудної клітки, ЕКГ та оцінки результатів клінічних лабораторних досліджень.</p>																																																						
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Частина 1:</b> Біодоступність досліджуваних режимів (режими В, С, D та Е) відносно біодоступності еталонного режиму (режим А) оцінювали з 90% довірчим інтервалом, який отримали за результатами аналізу натуральних логарифмів <math>C_{max}</math> та AUC. Ці довірчі інтервали отримано шляхом визначення антилогарифму верхнього та нижнього лімітів довірчих інтервалів для різниці середніх, визначених методом найменших квадратів, на логарифмічній шкалі у змішаній моделі. У відповідних випадках для оцінки біоеквівалентності застосовували процедуру з використанням двох односторонніх критеріїв.</p> <p><b>Частина 2:</b> Біодоступність режиму F (не в стані натщесерце) відносно біодоступності режиму G (у стані натщесерце) оцінювали за процедурою з двома односторонніми критеріями та 90% довірчим інтервалом, який отримали за результатами аналізу натуральних логарифмів <math>C_{max}</math> та AUC.</p>																																																						
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p><b>Частина 1:</b></p> <table border="1" data-bbox="558 1131 1420 1478"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середнє <math>\pm</math> SD (N = 22)</th> <th>Мінімум – максимум</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>34,2 <math>\pm</math> 8,7</td> <td>19,0 – 49,0</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>77,5 <math>\pm</math> 9,7</td> <td>55,0 – 92,5</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>176 <math>\pm</math> 8,6</td> <td>156 – 194</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>25,1 <math>\pm</math> 2,9</td> <td>20,1 – 29,2</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">20 чоловіків (91%), 2 жінки (9%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">10 представників європеїдної раси (45%), 11 негроїдної раси (50%), 1 представник змішаної расової групи (5%)</td> </tr> <tr> <td>Тютюн</td> <td colspan="2">6 палили в минулому (27%), 16 ніколи не палили (73%)</td> </tr> <tr> <td>Алкоголь</td> <td colspan="2">8 вживають алкоголь зараз (36%), 5 вживали в минулому (23%), 9 ніколи не вживали (41%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Частина 2:</b></p> <table border="1" data-bbox="558 1534 1420 1881"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середнє <math>\pm</math> SD (N = 11)</th> <th>Мінімум – максимум</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>37,6 <math>\pm</math> 7,6</td> <td>21,0 – 49,0</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>84,0 <math>\pm</math> 9,3</td> <td>66,8 – 97,3</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>175 <math>\pm</math> 10,7</td> <td>152 – 186</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>27,4 <math>\pm</math> 2,1</td> <td>22,9 – 29,9</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">8 чоловіків (73%), 3 жінки (27%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">6 представників європеїдної раси (55%), 4 негроїдної раси (36%), 1 монголоїдної раси (9%)</td> </tr> <tr> <td>Тютюн</td> <td colspan="2">3 палили в минулому (27%), 8 ніколи не палили (73%)</td> </tr> <tr> <td>Алкоголь</td> <td colspan="2">6 вживають алкоголь зараз (55%), 1 вживали в минулому (9%), 4 ніколи не вживали (36%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середнє $\pm$ SD (N = 22)	Мінімум – максимум	Вік (роки)	34,2 $\pm$ 8,7	19,0 – 49,0	Вага (кг)	77,5 $\pm$ 9,7	55,0 – 92,5	Зріст (см)	176 $\pm$ 8,6	156 – 194	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,1 $\pm$ 2,9	20,1 – 29,2	Стать	20 чоловіків (91%), 2 жінки (9%)		Раса	10 представників європеїдної раси (45%), 11 негроїдної раси (50%), 1 представник змішаної расової групи (5%)		Тютюн	6 палили в минулому (27%), 16 ніколи не палили (73%)		Алкоголь	8 вживають алкоголь зараз (36%), 5 вживали в минулому (23%), 9 ніколи не вживали (41%)			Середнє $\pm$ SD (N = 11)	Мінімум – максимум	Вік (роки)	37,6 $\pm$ 7,6	21,0 – 49,0	Вага (кг)	84,0 $\pm$ 9,3	66,8 – 97,3	Зріст (см)	175 $\pm$ 10,7	152 – 186	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 2,1	22,9 – 29,9	Стать	8 чоловіків (73%), 3 жінки (27%)		Раса	6 представників європеїдної раси (55%), 4 негроїдної раси (36%), 1 монголоїдної раси (9%)		Тютюн	3 палили в минулому (27%), 8 ніколи не палили (73%)		Алкоголь	6 вживають алкоголь зараз (55%), 1 вживали в минулому (9%), 4 ніколи не вживали (36%)	
	Середнє $\pm$ SD (N = 22)	Мінімум – максимум																																																					
Вік (роки)	34,2 $\pm$ 8,7	19,0 – 49,0																																																					
Вага (кг)	77,5 $\pm$ 9,7	55,0 – 92,5																																																					
Зріст (см)	176 $\pm$ 8,6	156 – 194																																																					
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,1 $\pm$ 2,9	20,1 – 29,2																																																					
Стать	20 чоловіків (91%), 2 жінки (9%)																																																						
Раса	10 представників європеїдної раси (45%), 11 негроїдної раси (50%), 1 представник змішаної расової групи (5%)																																																						
Тютюн	6 палили в минулому (27%), 16 ніколи не палили (73%)																																																						
Алкоголь	8 вживають алкоголь зараз (36%), 5 вживали в минулому (23%), 9 ніколи не вживали (41%)																																																						
	Середнє $\pm$ SD (N = 11)	Мінімум – максимум																																																					
Вік (роки)	37,6 $\pm$ 7,6	21,0 – 49,0																																																					
Вага (кг)	84,0 $\pm$ 9,3	66,8 – 97,3																																																					
Зріст (см)	175 $\pm$ 10,7	152 – 186																																																					
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 2,1	22,9 – 29,9																																																					
Стать	8 чоловіків (73%), 3 жінки (27%)																																																						
Раса	6 представників європеїдної раси (55%), 4 негроїдної раси (36%), 1 монголоїдної раси (9%)																																																						
Тютюн	3 палили в минулому (27%), 8 ніколи не палили (73%)																																																						
Алкоголь	6 вживають алкоголь зараз (55%), 1 вживали в минулому (9%), 4 ніколи не вживали (36%)																																																						

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не стосується, оскільки основна кінцева точка Фази 1 – це фармакокінетика. Результати фармакокінетичного дослідження представлені нижче.</p> <p><b>Частина 1:</b> Розрахунок точок і відповідних 90% довірчих інтервалів для визначення біодоступності досліджуваних формул АВТ-494 по 24 мг (режими В, С, D та Е) відносно еталонної формули АВТ-494 по 24 мг (режим А) представлені у наступній таблиці.</p>																																																																																																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр (одиниці)</th> <th rowspan="2">Режими досліджуваний vs. еталонний</th> <th colspan="2">Центральне значення<sup>a</sup></th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>Еталон</th> <th>розрахунок точок<sup>b</sup></th> <th>90% довірчий інтервал<sup>c</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>B vs. A</td> <td>133</td> <td>154</td> <td>0,867</td> <td>0,735 – 1,02</td> </tr> <tr> <td>C vs. A</td> <td>39,8</td> <td>154</td> <td>0,259</td> <td>0,214 – 0,313</td> </tr> <tr> <td>D vs. A</td> <td>32,8</td> <td>154</td> <td>0,214</td> <td>0,177 – 0,257</td> </tr> <tr> <td>E vs. A</td> <td>24,0</td> <td>154</td> <td>0,156</td> <td>0,130 – 0,188</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">AUC<sub>t</sub> (нг*год/мл)</td> <td>B vs. A</td> <td>492</td> <td>515</td> <td>0,955</td> <td>0,867 – 1,05</td> </tr> <tr> <td>C vs. A</td> <td>313</td> <td>515</td> <td>0,608</td> <td>0,543 – 0,680</td> </tr> <tr> <td>D vs. A</td> <td>278</td> <td>515</td> <td>0,541</td> <td>0,485 – 0,603</td> </tr> <tr> <td>E vs. A</td> <td>229</td> <td>515</td> <td>0,445</td> <td>0,399 – 0,496</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">AUC<sub>∞</sub> (нг*год/мл)</td> <td>B vs. A</td> <td>496</td> <td>520</td> <td>0,954</td> <td>0,865 – 1,05</td> </tr> <tr> <td>C vs. A</td> <td>326</td> <td>520</td> <td>0,627</td> <td>0,559 – 0,703</td> </tr> <tr> <td>D vs. A</td> <td>293</td> <td>520</td> <td>0,563</td> <td>0,504 – 0,630</td> </tr> <tr> <td>E vs. A</td> <td>250</td> <td>520</td> <td>0,482</td> <td>0,431 – 0,539</td> </tr> </tbody> </table> <p>Режим А: АВТ-494 таблетки з негайним вивільненням по 24 мг – еталонний препарат (капсули по 12 мг × 2)                  Режим В: АВТ-494 таблетки з негайним вивільненням по 24 мг – ДЛЗ (таблетки по 12 мг × 2)                  Режим С: АВТ-494 таблетка з уповільненим вивільненням по 24 мг (швидке вивільнення) – ДЛЗ (таблетка по 24 мг × 1)                  Режим D: АВТ-494 таблетка з уповільненим вивільненням по 24 мг (середнє вивільнення) – ДЛЗ (таблетка по 24 мг × 1)                  Режим Е: АВТ-494 таблетка з уповільненим вивільненням по 24 мг (повільне вивільнення) – ДЛЗ (таблетка по 24 мг × 1)</p> <p>a. Антилогарифм середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.                  b. Антилогарифм різниці (ДЛЗ мінус еталонний препарат) середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.                  c. Антилогарифм кінцевих точок довірчих інтервалів для відмінності середніх логарифмів.</p> <p><b>Частина 2:</b> Розрахунок точок і відповідних 90% довірчих інтервалів для визначення біодоступності таблетки АВТ-494 з уповільненим (повільним) вивільненням по 24 мг (не в стані натщесерце (режим F) відносно біодоступності цієї таблетки у стані натщесерце (режим G) представлені у наступній таблиці.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр (одиниці)</th> <th rowspan="2">Режими досліджуваний vs. еталонного</th> <th colspan="2">Центральне значення<sup>a</sup></th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>Еталон</th> <th>Розрахунок точок<sup>b</sup></th> <th>90% довірчий інтервал<sup>c</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>F vs. G</td> <td>42,7</td> <td>22,2</td> <td>1,92</td> <td>1,60 – 2,31</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub> (нг*год/мл)</td> <td>F vs. G</td> <td>379</td> <td>206</td> <td>1,84</td> <td>1,53 – 2,22</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub> (нг*год/мл)</td> <td>F vs. G</td> <td>398</td> <td>212</td> <td>1,88</td> <td>1,56 – 2,25</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичний параметр (одиниці)	Режими досліджуваний vs. еталонний	Центральне значення <sup>a</sup>		Відносна біодоступність		ДЛЗ	Еталон	розрахунок точок <sup>b</sup>	90% довірчий інтервал <sup>c</sup>	C <sub>max</sub> (нг/мл)	B vs. A	133	154	0,867	0,735 – 1,02	C vs. A	39,8	154	0,259	0,214 – 0,313	D vs. A	32,8	154	0,214	0,177 – 0,257	E vs. A	24,0	154	0,156	0,130 – 0,188	AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	B vs. A	492	515	0,955	0,867 – 1,05	C vs. A	313	515	0,608	0,543 – 0,680	D vs. A	278	515	0,541	0,485 – 0,603	E vs. A	229	515	0,445	0,399 – 0,496	AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	B vs. A	496	520	0,954	0,865 – 1,05	C vs. A	326	520	0,627	0,559 – 0,703	D vs. A	293	520	0,563	0,504 – 0,630	E vs. A	250	520	0,482	0,431 – 0,539	Фармакокінетичний параметр (одиниці)	Режими досліджуваний vs. еталонного	Центральне значення <sup>a</sup>		Відносна біодоступність		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок <sup>b</sup>	90% довірчий інтервал <sup>c</sup>	C <sub>max</sub> (нг/мл)	F vs. G	42,7	22,2	1,92	1,60 – 2,31	AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	F vs. G	379	206	1,84	1,53 – 2,22	AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	F vs. G	398	212	1,88
Фармакокінетичний параметр (одиниці)	Режими досліджуваний vs. еталонний			Центральне значення <sup>a</sup>		Відносна біодоступність																																																																																															
		ДЛЗ	Еталон	розрахунок точок <sup>b</sup>	90% довірчий інтервал <sup>c</sup>																																																																																																
C <sub>max</sub> (нг/мл)	B vs. A	133	154	0,867	0,735 – 1,02																																																																																																
	C vs. A	39,8	154	0,259	0,214 – 0,313																																																																																																
	D vs. A	32,8	154	0,214	0,177 – 0,257																																																																																																
	E vs. A	24,0	154	0,156	0,130 – 0,188																																																																																																
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	B vs. A	492	515	0,955	0,867 – 1,05																																																																																																
	C vs. A	313	515	0,608	0,543 – 0,680																																																																																																
	D vs. A	278	515	0,541	0,485 – 0,603																																																																																																
	E vs. A	229	515	0,445	0,399 – 0,496																																																																																																
AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	B vs. A	496	520	0,954	0,865 – 1,05																																																																																																
	C vs. A	326	520	0,627	0,559 – 0,703																																																																																																
	D vs. A	293	520	0,563	0,504 – 0,630																																																																																																
	E vs. A	250	520	0,482	0,431 – 0,539																																																																																																
Фармакокінетичний параметр (одиниці)	Режими досліджуваний vs. еталонного	Центральне значення <sup>a</sup>		Відносна біодоступність																																																																																																	
		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок <sup>b</sup>	90% довірчий інтервал <sup>c</sup>																																																																																																
C <sub>max</sub> (нг/мл)	F vs. G	42,7	22,2	1,92	1,60 – 2,31																																																																																																
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	F vs. G	379	206	1,84	1,53 – 2,22																																																																																																
AUC <sub>∞</sub> (нг*год/мл)	F vs. G	398	212	1,88	1,56 – 2,25																																																																																																

<p><b>20. Результати ефективності (продовження)</b></p>	<p>Режим F: АВТ-494 таблетка з уповільненим вивільненням по 24 мг (повільне вивільнення) та їжа з високим вмістом жирів – ДЛЗ (таблетка по 24 мг × 1)</p> <p>Режим G: АВТ-494 таблетка з уповільненим вивільненням по 24 мг (повільне вивільнення) у стані натщесерце – еталонний препарат таблетка по 24 мг × 1)</p> <p>a. Антилогарифм середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.</p> <p>b. Антилогарифм різниці (ДЛЗ мінус еталонний препарат) середніх, визначених методом найменших квадратів, для логарифмів.</p> <p>c. Антилогарифм кінцевих точок довірчих інтервалів для відмінності середніх логарифмів.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Протестовані режими загалом добре переносилися суб'єктами. В період дослідження не спостерігали клінічно значущих результатів фізикального огляду, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або лабораторних досліджень. Більшість побічних явищ, які з'явилися на тлі лікування і були повідомлені досліджуваними, оцінені дослідником як такі, що мають «обґрунтовану можливість» бути пов'язаними з застосуванням досліджуваного препарату. Всі ці явища були оцінені дослідником як явища 1 ступеня (легкої тяжкості). Відмінностей між режимами з точки зору профілю побічних явищ не спостерігали. Не виявлено очевидних відмінностей між режимами з точки зору безпеки. Про летальні випадки або серйозні побічні явища у цьому дослідженні не повідомляли.</p>
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>Середня площа під фармацевтичною кривою (AUC) препарату АВТ-494 у формі таблеток з негайним вивільненням (АФІ з аморфною вільною основою) приблизно на 95% відповідала площі під фармацевтичною кривою еталонних капсул з негайним вивільненням (сіль тартрат АФІ), при цьому це співвідношення досягає 90% довірчий інтервал у діапазоні від 80% до 125% меж еквівалентності, встановлених за замовчуванням. Середня концентрація <math>C_{max}</math> препарату АВТ-494 у формі таблеток з негайним вивільненням (АФІ з аморфною вільною основою) приблизно на 87% відповідала концентрації еталонних капсул з негайним вивільненням (сіль тартрат АФІ).</p> <p>Середні значення AUC після застосування одноразової дози прототипів препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням по 24 мг (АФІ з аморфною вільною основою, повільне, середнє і швидке вивільнення) були значно нижчими і варіювали в діапазоні значень від 48% до 63% відносно еталонних капсул з негайним вивільненням (сіль тартрат АФІ). Середні значення концентрації <math>C_{max}</math> прототипів препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням по 24 мг (АФІ з аморфною вільною основою, повільне, середнє і швидке вивільнення) знаходилися в діапазоні від 16% до 26% відносно еталонних капсул з негайним вивільненням (сіль тартрат АФІ).</p> <p>Їжа суттєво підвищувала біодоступність прототипів препарату АВТ-494 з уповільненим (повільним) вивільненням. Застосування однократної дози препарату АВТ-494 з уповільненим (повільним) вивільненням по 24 мг після їжі з високим вмістом жирів</p>

<p><b>22. Висновок (продовження)</b></p>	<p>підвищувало середню площу під фармацевтичною кривою та <math>C_{max}</math> препарату АВТ-494 на 88% і 92%, відповідно, та уповільнювало <math>C_{max}</math> на 2,5 години порівняно зі станом натщесерце. Протестовані режими загалом добре переносилися суб'єктами. В період дослідження не спостерігали клінічно значущих результатів фізикального огляду, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або лабораторних досліджень. Більшість побічних явищ, які з'явилися на тлі лікування і були повідомлені досліджуваними, оцінені дослідником як такі, що мають «обґрунтовану можливість» бути пов'язаними з застосуванням досліджуваного препарату. Всі ці явища були оцінені дослідником як явища 1 ступеня (легкої тяжкості). Відмінностей між режими з точки зору профілю побічних явищ не спостерігали. Не виявлено очевидних відмінностей між режимами з точки зору безпеки. Про летальні випадки або серйозні побічні явища у цьому дослідженні не повідомляли.</p>
--	---

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення [ <sup>14</sup> C]-міченого препарату АВТ-494 у здорових чоловіків після застосування одноразової пероральної дози М13-548 Версія 1 08 листопада 2015 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 11 листопада 2014 року Останній візит останнього досліджуваного: 11 грудня 2014 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 4; Включені в дослідження: 4; Завершили дослідження: 4; Оцінені за параметрами безпеки: 4; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 4.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Оцінити абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення (ADME) [ <sup>14</sup> C]-міченого препарату АВТ-494 у здорових чоловіків після застосування одноразової пероральної дози [ <sup>14</sup> C]-міченого АВТ-494.
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Це відкрите дослідження одноразової дози фази 1, проведене в одному дослідницькому центрі з метою вивчення ADME та балансу мас. Для участі в цьому дослідженні були відібрані чотири дорослих чоловіка з нормальним станом здоров'я відповідно до критеріїв відбору. Уранці Дня 1 пацієнти отримали одноразову дозу 30 мг препарату АВТ-494, яка містила приблизно 100 мкКі (фактично = 108 мкКі)

	[ <sup>14</sup> C]-міченого АВТ-494. Пацієнти приймали препарат не в стані натщесерце. У досліджуваних брали серію зразків крові, плазми, сечі та випорожнень упродовж щонайменше 168 годин і протягом щонайбільше 216 годин після застосування препарату для проведення загального кількісного аналізу на радіоактивність.																		
<b>12. Основні критерії включення</b>	Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років.																		
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	[ <sup>14</sup> C]-мічений АВТ-494 [ <sup>14</sup> C]-мічений упадацитиніб Спосіб застосування: оральний Діапазон доз: 30 мг																		
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Не стосується.																		
<b>15. Супутня терапія</b>	Не стосується.																		
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Не стосується.																		
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, результатів фізикального огляду, основних показників життєдіяльності, ЕКГ та результатів лабораторних досліджень.																		
<b>18. Статистичні методи</b>	Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 і загальна радіоактивність, а також відсоток загальної радіоактивності, який спостерігали у сечі та випорожнень, представлені у формі таблиць. Також представлено описову статистику.																		
<b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b>	<p>Демографічні дані цього дослідження представлені нижче.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середнє ± SD (N = 4)</th> <th>Мінімум – максимум</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>36 ± 4</td> <td>31 – 40</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>78 ± 11</td> <td>65 – 90</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>175 ± 5</td> <td>168 – 178</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">4 чоловіки (100%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">2 представники європеоїдної раси (50%), 1 представник негроїдної раси (25%), 1 представник змішаної расової групи (25%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Мін. = мінімум; макс. = максимум</p>		Середнє ± SD (N = 4)	Мінімум – максимум	Вік (роки)	36 ± 4	31 – 40	Вага (кг)	78 ± 11	65 – 90	Зріст (см)	175 ± 5	168 – 178	Стать	4 чоловіки (100%)		Раса	2 представники європеоїдної раси (50%), 1 представник негроїдної раси (25%), 1 представник змішаної расової групи (25%)	
	Середнє ± SD (N = 4)	Мінімум – максимум																	
Вік (роки)	36 ± 4	31 – 40																	
Вага (кг)	78 ± 11	65 – 90																	
Зріст (см)	175 ± 5	168 – 178																	
Стать	4 чоловіки (100%)																		
Раса	2 представники європеоїдної раси (50%), 1 представник негроїдної раси (25%), 1 представник змішаної расової групи (25%)																		

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не стосується, оскільки основна кінцева точка Фази 1 – це фармакокінетика. Результати фармакокінетичного дослідження представлені нижче.</p> <table border="1" data-bbox="555 495 1391 701"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Загальна радіоактивність N = 4</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th>Кров</th> <th>Плазма</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>(нг екв/г)</td> <td>144 ± 40,4</td> <td>165 ± 48,8</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub></td> <td>(год)</td> <td>1,9 ± 1,7</td> <td>1,6 ± 1,7</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>(нг екв·год/г)</td> <td>894 ± 186</td> <td>1130 ± 205</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>(нг екв·год/г)</td> <td>1050 ± 163</td> <td>1250 ± 219</td> </tr> </tbody> </table>			Загальна радіоактивність N = 4		Фармакокінетичні параметри (одиниці)		Кров	Плазма	C <sub>max</sub>	(нг екв/г)	144 ± 40,4	165 ± 48,8	T <sub>max</sub>	(год)	1,9 ± 1,7	1,6 ± 1,7	AUC <sub>t</sub>	(нг екв·год/г)	894 ± 186	1130 ± 205	AUC <sub>∞</sub>	(нг екв·год/г)	1050 ± 163	1250 ± 219
		Загальна радіоактивність N = 4																							
Фармакокінетичні параметри (одиниці)		Кров	Плазма																						
C <sub>max</sub>	(нг екв/г)	144 ± 40,4	165 ± 48,8																						
T <sub>max</sub>	(год)	1,9 ± 1,7	1,6 ± 1,7																						
AUC <sub>t</sub>	(нг екв·год/г)	894 ± 186	1130 ± 205																						
AUC <sub>∞</sub>	(нг екв·год/г)	1050 ± 163	1250 ± 219																						
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Досліджуваний препарат добре переносився пацієнтами. Повідомляли лише про легкі побічні явища, які виникли на тлі лікування. Немає інформації про серйозні побічні явища у цьому дослідженні. В період дослідження не спостерігали клінічно значущих результатів лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності або ЕКГ.</p>																								
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>Протягом 216 годин після перорального застосування одноразової дози 30 мг (100 мкКі) [<sup>14</sup>C]-міченого АВТ-494 96% радіоактивності було виявлено в сечі та випорожненнях. З загальної введеної радіоактивно міченої дози приблизно 53% виявлено в випорожненнях, а 43% – в сечі.</p> <p>АВТ-494 у незміненому стані складає 79% від загальної радіоактивності в плазмі, тоді як метаболіти М4 (продукт моноокислення, після якого відбувається глюкуронізація) та М11 (продукт моноокислення, після якого відкривається кільце) складають 13% та 7,1% від загальної радіоактивності в плазмі, відповідно.</p> <p>Приблизно 61% введеної радіоактивної дози виводяться із сечею та випорожненнями у формі материнської сполуки – АВТ-494, а 34% – у формі метаболітів. Приблизно 24% введеної радіоактивної дози виявлено у формі незміненої материнської сполуки в сечі, а 9,6% та 3,6% – у формі метаболітів М4 та М10 (продукт моноокислення), відповідно. У випорожненнях, відповідно, 38% загальної радіоактивно міченої дози складає материнська сполука, а 6,3% – метаболіт М11.</p>																								

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмБХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази ІІІ для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) з плацебо у пацієнтів і помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким проводиться стабільне лікування традиційними синтетичними протиревматичними засобами, що модифікують перебіг хвороби (csDMARD) та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби. М13-549 Період 1 01 березня 2018 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 17 грудня 2015 року Останній візит останнього досліджуваного: 21 квітня 2017 року (Період 1)
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Болгарія, Канада, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Гонконг, Угорщина, Ірландія, Казахстан, Корея, Латвія, Литва, Мексика, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Україна, Великобританія, Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 600 досліджуваних (400 – упадацитиніб; 200 – плацебо) Фактична: 661 досліджуваний (440 – упадацитиніб; 221 – плацебо)
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Цілі у Період 1 цього дослідження: Порівняти ефективність упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу з ефективністю плацебо в лікуванні ознак і симптомів у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом (РА) в активній формі, яким проводиться стабільне лікування



	<p>csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби; порівняти безпеку та переносимість упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу у порівнянні з плацебо у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна реакція на такі засоби.</p> <p>Мета дослідження у Період 2 – оцінити довгострокову безпеку, переносимість та ефективність упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1 в цьому дослідженні.</p> <p>У цьому звіті про клінічне випробування представлено результати, отримані лише у Період 1.</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це багатоцентрове дослідження фази 3 складається з двох періодів. Період 1 є 12-тижневим рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим періодом дослідження у паралельних групах, який проводиться для порівняння безпеки й ефективності упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу порівняно з плацебо при лікуванні ознак і симптомів у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби. Період 2 є сліпим, довготривалим, розширеним періодом дослідження з метою довгострокової оцінки безпеки, переносимості й ефективності упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1. Тривалість дослідження передбачає проведення 35-денного скринінгового періоду; 12-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду лікування у паралельних групах (Період 1); довготривалого розширеного сліпого періоду лікування (до 5 років) (Період 2) і 30-денного періоду подальшого спостереження (розмова по телефону чи візит).</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Дорослі чоловіки та жінки, включені в це дослідження, повинні бути віком щонайменше 18 років, мати діагноз РА <math>\geq 3</math> місяці, а також відповідати класифікаційним критеріям Американської колегії ревматології (ACR) / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року для діагностики РА. Пацієнти, придатні до участі у цьому дослідженні, повинні мати <math>\geq 6</math> набряклих суглобів (серед 66 оцінюваних суглобів) і <math>\geq 6</math> хворобливих суглобів (серед 68 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; рівень високочутливого С-реактивного білка на етапі скринінгу має становити <math>\geq 3</math> мг/л (за даними центральної лабораторії). Пацієнти повинні були отримувати терапію csDMARD протягом <math>\geq 3</math> місяців, при цьому доза csDMARD (які обмежуються наступними: метотрексат (MTX), хлорохін, гідроксихлорохін, сульфасалазин або лефлуномід)</p>

	<p>мала залишатися стабільною протягом <math>\geq 4</math> тижнів до застосування першої дози досліджуваного препарату. У пацієнтів має відмічатися недостатня відповідь принаймні на один з наступних препаратів: МТХ, сульфасалазин або лефлуномід. Пацієнтів з неадекватною відповіддю на гідроксихлорохін та/або хлорохін можна було включати у дослідження тільки в тому випадку, якщо у них також відмічається неадекватна відповідь на МТХ, сульфасалазин або лефлуномід.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб 15 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування Упадацитиніб 30 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Відповідне плацебо, таблетки для перорального застосування</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Пацієнти повинні продовжувати приймати призначену їм базисну терапію csDMARD у стабільній дозі.</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Основною кінцевою точкою згідно з вимогами США/Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) є відповідь ACR на рівні 20% на Тижні 12, а згідно з вимогами ЄС/Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) – низька активність захворювання (LDA) за оцінкою активності захворювання за 28 параметрами (DAS28) (С-реактивний білок (СРБ)) <math>\leq 3,2</math> на Тижні 12.</p> <p>Згідно з регуляторними вимогами США/FDA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками (на Тижні 12) стали:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) зміна оцінки DAS28 (СРБ) відносно початкової оцінки;</li> <li>2) зміна кількості балів за Анкетною оцінкою стану здоров'я – індекс інвалідності (HAQ-DI) відносно початкової оцінки;</li> <li>3) зміна кількості балів за короткою анкетною (SF-36) при оцінці фізичного компонента (PCS) відносно початкової оцінки;</li> <li>4) пропорція пацієнтів, які досягли LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні <math>\leq 3,2</math>;</li> <li>5) пропорція пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія за оцінкою DAS28 (СРБ);</li> <li>6) пропорція пацієнтів, які досягли LDA за Індексом клінічної активності захворювання (CDAI) на рівні <math>\leq 10</math>;</li> <li>7) зміна ранкової скутості (тривалість) відносно початкового стану; а також 8) зміна Функціональної оцінки терапії хронічного захворювання – втома (FACIT-F) відносно початкової оцінки. <p>Згідно з регуляторними вимогами ЄС/EMA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками (на Тижні 12) стали:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) зміна оцінки за шкалою DAS28 (СРБ) відносно початкової оцінки;</li> <li>2) зміна кількості балів за анкетною HAQ-DI відносно початкової оцінки;</li> <li>3) показник відповіді ACR20;</li> <li>4) зміна кількості балів за анкетною SF-36 PCS відносно початкової оцінки;</li> <li>5) пропорція пацієнтів, які досягли клінічної ремісії за оцінкою DAS28 (СРБ);</li> <li>6) пропорція пацієнтів, у яких досягається LDA за оцінкою CDAI <math>\leq 10</math>;</li> <li>7) зміна ранкової скутості (тривалість)</li> </ol> </li></ol>

	<p>відносно початкового стану; а також 8) зміна оцінки за шкалою FACIT-F відносно початкової оцінки.</p> <p>Інші ключові другорядні кінцеві точки (якщо не вказано – на Тижні 12) згідно з обома групами регуляторних вимог США/FDA та ЄС/EMA: 1) відповідь ACR на рівні 50% (ACR 50); 2) відповідь ACR на рівні 70% (ACR70); 3) пропорція пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 на Тижні 1.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>У період проведення дослідження оцінювали побічні явища (ПЯ), дані фізикального огляду, результати лабораторних досліджень, електрокардіограми (ЕКГ), а також основні показники життєдіяльності.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b>                          <b>18. Статистичні методи (продовження)</b></p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p>Основні кінцеві точки: Порівняння основної кінцевої точки проведено між групою кожної дози упадацитинібу та об'єднаними групами плацебо з використанням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля з корегуванням на основні фактори стратифікації. При проведенні первинного аналізу використовували методику підстановки даних за відсутності відповіді на лікування (NRI). Цей аналіз провели повторно на основі спостережуваних випадків. Допоміжний аналіз також провели на основі популяції пацієнтів для аналізу відповідно до протоколу. Первинні аналізи ефективності були проведені в демографічних підгрупах з урахуванням віку, статі, ваги, індексу маси тіла, раси і географічного регіону з метою оцінки узгодженості лікувального ефекту. Також проведено додаткові аналізи в підгрупах на основі характеристик захворювання на момент оцінки початкового стану пацієнтів та факторів стратифікації.</p> <p>Другорядні кінцеві точки: Для бінарних кінцевих точок повідомляли частоти і відсотки за кожною групою лікування. Були проведені аналогічні аналізи, що й у випадку основної кінцевої точки. Для основних безперервних кінцевих точок РА, а також для змін оцінки DAS28 та HAQ-DI відносно початкової оцінки проведено статистичний аналіз методом коваріаційного аналізу (ANCOVA) у поєднанні з методом множинної підстановки (MI) при опрацюванні відсутніх даних. Отже, в моделі ANCOVA лікування використовували як фіксований фактор, а значення відповідного показника у момент оцінки початкового стану пацієнта та фактор стратифікації, тобто попереднє застосування bDMARD (так/ні) – як коваріати. Для інших безперервних кінцевих точок статистичний аналіз проводили з використанням моделі змішаного типу з повторними вимірюваннями (MMRM), де основним фактором стратифікації було попереднє застосування bDMARD (так/ні). При проведенні обох видів аналізу MI та</p>

	<p>MMRM для кожної групи рандомізованого лікування повідомляли середнє значення, визначене методом найменших квадратів (LS), та 95% довірчий інтервал (ДІ); також повідомляли про середню різницю лікування, визначену методом LS, пов'язаний з цим 95% довірчий інтервал, а також <i>p</i>-значення, порівнюючи кожну групу упадацитинібу з комбінованою групою плацебо. Мали бути представлені номінальнє <i>p</i>-значення та <i>p</i>-значення, скориговане з використанням процедури багаторазового тестування множинності на основі графіка.</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Аналіз параметрів безпеки проводили на основі фактично отриманого лікування. Безпеку оцінювали за ПЯ, результатами фізикального огляду, лабораторних досліджень, ЕКГ та основними показниками життєдіяльності. Були сформовані таблиці частот та складені списки пацієнтів з ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (TEAE). Ці дані були представлені за терміном переважного вжитку (PT) відповідно до Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA) з урахуванням класу систем органів (SOC), ступеня тяжкості ПЯ та взаємодії з досліджуваним препаратом, яку визначав дослідник.</p> <p>Аналізували зміни основних показників життєдіяльності і результатів лабораторних досліджень відносно початкових значень. Зсув значень результатів лабораторних досліджень відносно початкових рівнів у визначені моменти часу представлений у формі таблиць. Відсутні дані безпеки не підставляли.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики були загалом збалансовані між групами застосування упадацитинібу та групою плацебо. Більшість досліджуваних склали жінки європеїдної раси, які не палють і не вживають алкоголю, віком від 40 до 64 років з індексом маси тіла (ІМТ) 25 або вище.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>У цьому сліпому, плацебо-контрольованому періоді упадацитиніб в дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу з базисною терапією csDMARD упродовж 12 тижнів виявився ефективним в лікуванні пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, у яких спостерігають неадекватну відповідь на csDMARD. У цьому дослідженні досягнуто основних кінцевих точок на Тижні 12. При цьому відсоток пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 в обох групах застосування упадацитинібу в дозах 15 мг та 30 мг, був вищим з більш високою статистичною значущістю порівняно з групою плацебо (основна кінцева точка США/FDA). Аналогічні результати були повідомлені стосовно LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні <math>\leq 3,2</math> (основна кінцева точка ЄС/EMA). Дослідження також досягло всіх впорядкованих ключових вторинних кінцевих точок з високою статистичною значущістю в групах застосування упадацитинібу порівняно з групою плацебо. Слід зазначити, що упадацитиніб в обох дозах</p>

	<p>був ефективним в досягненні більш жорстких показників ефективності (ACR70, LDA та клінічна ремісія). Швидке досягнення ефективності відмічали при застосуванні обох доз упадацитинібу. При цьому за кількома змінними ефективності статистичну значущість спостерігали вже на Тижні 1, а стале покращення – до Тижня 12. Результати ефективності в цьому дослідженні узгоджувалися з результатами, які спостерігали у дослідженні фази 2 (дослідження M13-537) в аналогічній популяції.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>У цьому сліпому, плацебо-контрольованому періоді лікування упадацитинібом у дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу протягом 12 тижнів загалом добре переносилося, що оцінювали за частотою ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (ТЕАЕ), включаючи зокрема серйозні побічні явища (СПЯ), ПЯ, що представляють особливий інтерес (АЕСІ), значення клінічних лабораторних досліджень та значення основних показників життєдіяльності. Найчастіше повідомляли про такі ТЕАЕ (<math>\geq 5\%</math> досліджуваних у будь-якій групі лікування): нудота, назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів і головний біль. Про летальні випадки не повідомляли. Відсоток пацієнтів з ТЕАЕ, які призвели до відміни досліджуваного препарату, був вищим в групі упадацитинібу в дозі 30 мг (5,9%) порівняно з групами упадацитинібу в дозі 15 мг та плацебо (3,2% кожна). Відсоток пацієнтів із СПЯ був вищим в групі застосування упадацитинібу в дозі 15 мг (4,1%), порівняно з групами упадацитинібу в дозі 30 мг та плацебо (2,7% та 2,3%, відповідно). ТЕАЕ у формі тромбозу глибоких вен або легеневої емболії не виявлено в жодній групі лікування.</p> <p>Загалом частота ПЯ, які представляють особливий інтерес, була аналогічною між групою застосування упадацитинібу в дозі 15 мг та групою плацебо за винятком нейтропенії та безсимптомного підвищення креатинфосфокінази (КФК). Показники ПЯ, які представляють особливий інтерес, були кількісно вищими в групі упадацитинібу 30 мг порівняно з групою застосування упадацитинібу в дозі 15 мг і групою плацебо. Випадки серйозних інфекцій, які з'явилися на тлі лікування, виявлено в одного пацієнта в групі упадацитинібу 15 мг та в одного пацієнта в групі плацебо, а також у 3-х досліджуваних, які отримували упадацитиніб в дозі 30 мг. У жодного пацієнта в жодній групі не виявлено перфорації шлунково-кишкового тракту або активного/латентного туберкульозу. Несерйозний оперізуючий лишай виявлено у 3 пацієнтів (по одному в кожній групі лікування). В усіх випадках йшлося про поодинокі дерматоми без ураження очей. Окрім того, у четвертого пацієнта в групі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг виявлено вірус вітряної віспи (первинний), і через 4 дні у цього пацієнта з'явилася вітряночна пневмонія.</p> <p>У цей період отримано повідомлення про опортуністичні інфекції – кандидоз ротової порожнини (2 пацієнта в групі упадацитинібу</p>

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>30 мг і 1 пацієнт в групі плацебо) та вітряночна пневмонія (1 пацієнт в групі упадацитинібу 30 мг). Мали місце 2 випадки злоякісних новоутворень – обидва в групі упадацитинібу 30 мг. У період дослідження в одного пацієнта з базальноклітинним та плоскоклітинним раком в анамнезі виявлено ТЕАЕ у формі базальноклітинної карциноми, а в іншого – дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому та хронічну лімфоцитарну лейкемію. Підтверджені серцево-судинні явища включали окреме тяжке небажане серцево-судинне явище (МАСЕ) у формі нелетального інсульту у пацієнта в групі упадацитинібу 30 мг. Два інших підтверджених серцево-судинних явища МАСЕ стосувалися пацієнта, якому проводили серцево-судинні процедури (крізьшкірне коронарне втручання), та пацієнта, госпіталізованого через застійну серцеву недостатність. Обидва пацієнта отримували упадацитиніб в дозі 15 мг. Всі встановлені серцево-судинні явища (окрім застійної серцевої недостатності) були повідомлені як такі, що не мають обґрунтованої можливості бути пов'язаними з досліджуваним препаратом. Усі 3 пацієнта мали фактори серцево-судинного ризику на момент включення у дослідження. Всі повідомлені випадки медикаментозного порушення функції печінки представляли собою атипові безсимптомні результати лабораторних досліджень, відсоток яких був аналогічним в групах лікування.</p> <p>АЕСІ також включали атипові результати лабораторних досліджень, повідомлені дослідниками як ТЕАЕ (анемія, нейтропенія, лімфопенія та підвищення КФК крові). Загалом в групі упадацитинібу 30 мг відсоток пацієнтів з лімфопенією та нейтропенією був вищим порівняно з групами упадацитинібу 15 мг та плацебо. Серед пацієнтів з ТЕАЕ у формі лімфопенії та нейтропенії лише одному пацієнту (упадацитиніб 30 мг) відмінили досліджуваний препарат через ТЕАЕ (лімфопенія). ТЕАЕ у формі підвищення КФК крові (без симптомів в усіх випадках) були виявлені лише в групах упадацитинібу; у жодного пацієнта не спостерігали рабдоміоліз через ТЕАЕ – підвищення КФК крові. Загалом, середні значення ключових гематологічних змінних в групах (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, імуноглобулін М і імуноглобулін G) знаходилися в межах норми на момент оцінки початкового стану пацієнтів і під час всіх візитів в усіх групах упадацитинібу та плацебо. Однак на рівні досліджуваних більш високий відсоток пацієнтів у групі упадацитинібу (порівняно з плацебо) мали зниження гемоглобіну, нейтрофілів або лімфоцитів чи підвищення КФК крові 3 ступеня або 4. Серед пацієнтів зі зниженням показників гемоглобіну 3 або 4 ступеня приблизно половина мали рівень гемоглобіну в межах норми. Чотири пацієнта (по 2 в групі упадацитинібу 15 мг та в групі плацебо) мали показники гемоглобіну 3 або 4 ступеня, які знизилися у <math>\geq 2</math> моменти часу в період лікування. Лише 1 пацієнт, який отримував лікування в групі упадацитинібу 15 мг, мав</p>
--	--

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>зниження нейтрофілів 4 ступеня. Пов'язаних із цим клінічних явищ (інфекцій), що з'явилися приблизно у момент появи нейтропенії, не виявлено. Три пацієнта мали інфекції (простий герпес, інфекція верхніх дихальних шляхів і вірусна інфекція) приблизно у момент появи лімфопенії.</p> <p>У жодного пацієнта з підвищеннями КФК крові 3 та 4 ступеня не виявили рабдоміоліза чи будь-яких клінічних ознак або симптомів токсичності для м'язів. Жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним препаратом через підвищений показник КФК. В одного пацієнта (група упадацитинібу 30 мг) відмічали підвищення КФК 2 ступеня у День 85, яке супроводжувалося болем у м'язах і слабкістю м'язів. На думку дослідника, підвищення КФК було пов'язане з гострим захворюванням (вірусна інфекція дихальних шляхів), яке також мало місце у День 85. Декілька досліджуваних мали підвищені рівні аланінамінотрансферази або аспаратамінотрансферази 3 або 4 ступеня. Жоден пацієнт не мав підвищення сироваткового креатиніну 3 або 4 ступеня. Лікування упадацитинібом в дозі 15 мг і 30 мг забезпечило статистично значуще і клінічно значиме середнє підвищення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЦ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЦ) та холестерину. Однак співвідношення загальний холестерин: ХЛВЦ та співвідношення ХЛНЦ: ХЛВЦ залишалася без змін до Тижня 12 і не були статистично значущі в обох групах застосування упадацитинібу та в групі плацебо.</p> <p>Середні зміни основних показників життєдіяльності з моменту початкової оцінки до Тижня 12 в групах застосування всіх доз упадацитинібу не вважали клінічно значущими порівняно з групою плацебо.</p>
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>У Період 1 дослідження М13-549 у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби, упадацитиніб в дозі 15 мг і 30 мг один раз на добу узгоджено демонстрував переваги відносно лікування плацебо і за показниками клінічної відповіді, і за наслідками для здоров'я, повідомленими пацієнтами. За результатами вивчення ефективності та безпеки співвідношення користі та ризику обох доз упадацитинібу оцінюється як сприятливе.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази III для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) з плацебо у пацієнтів і помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, яким проводиться стабільне лікування традиційними синтетичними протиревматичними засобами, що модифікують перебіг хвороби (csDMARD) та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби. М13-549 Тиждень 60 10 жовтня 2018 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 17 грудня 2015 року Останній візит останнього досліджуваного: 22 березня 2018 року (Тиждень 60)
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Болгарія, Канада, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Гонконг, Угорщина, Ірландія, Казахстан, Південна Корея, Латвія, Литва, Мексика, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Україна, Великобританія, Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 600 досліджуваних Фактична: 661 досліджуваний
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Цілі у Період 1 цього дослідження: Порівняти ефективність упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу з ефективністю плацебо в лікуванні ознак і симптомів у пацієнтів і помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом (РА) в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби; порівняти безпеку та переносимість упадацитинібу в дозі



	<p>30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу у порівнянні з плацебо у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна реакція на такі засоби.</p> <p>Мета дослідження у Період 2 – оцінити довгострокову безпеку, переносимість та ефективність упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1 в цьому дослідженні.</p> <p>Датою зрізу даних для підготовки цього звіту про клінічне випробування є 22 березня 2018 року, коли всі досліджувані мали пройти візит на Тижні 60 у Періоді 2. Представлено дані, які були отримані до візиту кожного пацієнта на Тижні 60 в Період 2 (окрім 3-х пацієнтів, дані яких до візиту на Тижні 60 не були отримані до дати зрізу даних для підготовки цього звіту). У цьому звіті про клінічне випробування також представлені всі доступні дані про безпеку пацієнтів після Тижня 60 і до дати зрізу даних для підготовки цього звіту.</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це багатоцентрове дослідження фази 3 складається з двох періодів. У Період 1 порівнювали ефективність, безпеку і переносимість упадацитинібу в дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу відносно плацебо при лікуванні ознак і симптомів у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, яким проводиться стабільне лікування csDMARD та у яких відмічається неадекватна відповідь на такі засоби. Результати Періоду 1 були описані в Звіті про клінічне випробування М13-549 (R&amp;D/17/032). Пацієнти, які завершили Період 1 (Тиждень 12) мали розпочати Період 2, який є сліпим, довготривалим, розширеним періодом дослідження (до 5 років).</p> <p>Тривалість дослідження передбачає проведення 35-денного скринінгового періоду; 12-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду лікування у паралельних групах (Період 1); довготривалого розширеного сліпого періоду лікування (до 5 років) (Період 2) і 30-денного періоду подальшого спостереження.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Дорослі чоловіки та жінки, включені в це дослідження, повинні бути віком щонайменше 18 років, мати діагноз РА <math>\geq 3</math> місяців, а також відповідати класифікаційним критеріям Американської колегії ревматології (ACR) / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року для діагностики РА. Пацієнти, придатні до участі у цьому дослідженні, повинні мати <math>\geq 6</math> набряклих суглобів (серед 66 оцінюваних суглобів) і <math>\geq 6</math> хворобливих суглобів (серед 68 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; рівень високочутливого С-реактивного білка на етапі скринінгу має становити <math>\geq 3</math> мг/л (за даними центральної лабораторії). Пацієнти повинні були отримувати терапію csDMARD протягом <math>\geq 3</math> місяців, при цьому доза csDMARD (які обмежуються наступними: метотрексат (MTX),</p>

	<p>хлорохін, гідроксихлорохін, сульфасалазин або лефлуномід) мала залишатися стабільною протягом <math>\geq 4</math> тижнів до застосування першої дози досліджуваного препарату. У пацієнтів має відмічатися недостатня відповідь принаймні на один з наступних препаратів: МТХ, сульфасалазин або лефлуномід. Пацієнтів з неадекватною відповіддю на гідроксихлорохін та/або хлорохін можна було включати у дослідження тільки в тому випадку, якщо у них також відмічається неадекватна відповідь на МТХ, сульфасалазин або лефлуномід.</p>
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>Упадацитиніб 15 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування Упадацитиніб 30 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування</p>
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>У період 1 застосовували плацебо в якості еталонної терапії. Період 2 не передбачає застосування еталонної терапії.</p>
<b>15. Супутня терапія</b>	<p>Пацієнти повинні продовжувати приймати призначену їм базисну терапію csDMARD у стабільній дозі.</p>
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	<p>Основна кінцева точка була досягнута у Період 1 (Тиждень 12): Основною кінцевою точкою згідно з вимогами США/Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) є відповідь ACR на рівні 20% (ACR20), а згідно з вимогами ЄС/Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) – низька активність захворювання (LDA) за оцінкою активності захворювання за 28 параметрами (DAS28) (С-реактивний білок (СРБ)) <math>\leq 3,2</math>.</p> <p>У Період 2 оцінки ефективності проводили на Тижнях 16, 20, 24, 36, 48, а потім кожні 12 тижнів. Зокрема оцінювали: показники відповіді ACR20/50/70; зміну окремих компонентів ACR відносно початкової оцінки; зміну оцінки DAS28 (СРБ) відносно початкової оцінки; зміну оцінки DAS28 (ШОЕ) відносно початкової оцінки; зміну CDAI та SDAI відносно початкової оцінки; зміну ранкової скрутості відносно початкової оцінки; пропорцію пацієнтів, які досягли MCID у зміні оцінки за індексом HAQ-DI відносно початкової оцінки (визначається як зміна HAQ-DI <math>\leq -0,3</math> відносно початкового показника); пропорцію пацієнтів, які досягли LDA, та пропорцію пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія за оцінкою DAS28 (СРБ), DAS28 (ШОЕ), SDAI та критеріями CDAI (як визначено для Періоду 1); булеве визначення ремісії ACR/EULAR; супутнє застосування кортикостероїдів (системне використання та внутрішньосуглобові ін'єкції).</p> <p>З метою визначення ефективності лікування у Період 2, проводили оцінки за наступними параметрами лише на Тижні 24 та 48: зміна EQ-5D-5L відносно початкової оцінки; зміна кількості балів за анкетною SF-36 PCS відносно початкової оцінки; зміна оцінки за шкалою FACIT-F відносно початкової оцінки; зміна RA-WIS відносно початкової оцінки.</p>

<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>У період проведення дослідження оцінювали побічні явища (ПЯ), дані фізикального огляду, результати лабораторних досліджень, електрокардіограми (ЕКГ), а також основні показники життєдіяльності.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність:</b> Для Періоду 2 довготривалу ефективність узагальнено методом описової статистики за визначеними моментами часу. Для бінарних кінцевих точок узагальнено дані про частоти та відсотки. Для безперервних кінцевих точок повідомлено середнє значення і стандартне відхилення.</p> <p><b>Безпека:</b> Аналіз параметрів безпеки проводили на основі фактично отриманого лікування. Безпеку оцінювали за ПЯ, результатами фізикального огляду, лабораторних досліджень, ЕКГ та основними показниками життєдіяльності. Були сформовані таблиці показників тих чи інших явищ з корегуванням на експозицію у розрахунок на 100 пацієнто-років та складені списки пацієнтів з ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (TEAE). Ці дані були представлені за терміном переважного вжитку (PT) відповідно до Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA) з урахуванням класу систем органів, ступеня тяжкості ПЯ та взаємодії з досліджуваним препаратом, яку визначав дослідник.</p> <p>Аналізували зміни основних показників життєдіяльності і результатів лабораторних досліджень відносно початкових значень. Відсутні дані безпеки не підставляли.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики були загалом збалансовані між групами застосування упадацитинібу та групою плацебо. Більшість досліджуваних склали жінки європейської раси, які не палють і не вживають алкоголю, віком від 40 до 64 років з індексом маси тіла (ІМТ) 25 або вище.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>До Тижня 60 у цьому сліпому, довготривалому, розширеному періоді упадацитиніб в дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу продовжував демонструвати ефективність в лікуванні ознак і симптомів та в покращенні фізичної функції у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, у яких спостерігають неадекватну відповідь на csDMARD.</p> <p>Ефективність лікування продовжувала покращуватися або зберігалася до Тижня 60 у пацієнтів, які були рандомізовані до груп упадацитинібу і які продовжували отримувати цей препарат у Період 2. Пацієнти, яких перевели з плацебо на упадацитиніб на Тижні 12, мали швидке покращення ознак і симптомів, зниження активності захворювання, покращення фізичної активності та пов'язаної зі здоров'ям якості життя вже на першому або другому візиті після зміни лікування.</p>

	<p>У пацієнтів, яких на Тижні 12 перевели з плацебо на упадацитиніб, ефективність на Тижні 60 була порівнюваною з пацієнтами, які від самого початку отримували упадацитиніб.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>До моменту зрізу даних для підготовки цього звіту (тобто до моменту, коли всі пацієнти мали завершити візит на Тижні 60 у сліпому, довгостроковому, розширеному періоді дослідження) упадацитиніб у дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу загалом добре переносився, що оцінювали за частотою ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (ТЕАЕ), включаючи серйозні побічні явища (СПЯ), ПЯ, що представляють особливий інтерес (АЕСІ), значення клінічних лабораторних досліджень та значення основних показників життєдіяльності.</p> <p>У пацієнтів, які отримували упадацитиніб, найчастіше повідомляли про такі ТЕАЕ (<math>\geq 7</math> випадків на 100 пацієнто-років в будь-якій групі лікування): назофарингіт, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, підвищення креатинфосфокінази (КФК) крові, підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ), оперізуючий лишай і нудота. Частота ТЕАЕ, що призвели до відміни досліджуваного препарату (8,4 випадків на 100 пацієнто-років в групі упадацитинібу 15 мг та 17,2 випадків на 100 пацієнто-років в групі упадацитинібу 30 мг), та СПЯ (16,3 випадків на 100 пацієнто-років в групі 15 мг та 24,2 випадки на 100 пацієнто-років в групі 30 мг) була вищою в групі застосування упадацитинібу в дозі 30 мг.</p> <p>До моменту зрізу даних для підготовки цього звіту повідомляли про три випадки смерті: 1 пацієнт помер від аденокарциноми товстої кишки; інший – від лімфоматичного карциноматозу; а ще один – від зупинки серця (підтверджено зовнішнім комітетом САС як серцево-судинна смерть). Всі явища, які призвели до летальних наслідків, були оцінені дослідником як такі, що не мають обґрунтованої можливості бути пов'язаними з застосуванням досліджуваного препарату. Всі ці пацієнти отримували упадацитиніб в дозі 30 мг.</p> <p>Наступні АЕСІ виявляли з більш високою частотою (<math>\geq 2</math> випадків на 100 пацієнт-років) у пацієнтів в групі упадацитинібу 30 мг порівняно з групою упадацитинібу 15 мг: серйозні інфекції, злоякісне новоутворення, нейтропенія та оперізуючий лишай. При цьому жоден випадок оперізуючого лишая не мав менінгоенцефалопатичного чи іншого нешкірного ураження, окрім одного ТЕАЕ – вітрякової пневмонії. Два випадки оперізуючого лишая повідомлені як офтальмогерпес. У більшості випадків йшлося про 1 або 2 дерматома.</p> <p>Підтверджені випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ) та тяжкі небажані серцево-судинні явища (МАСЕ) мали місце з однаковою частотою у пацієнтів в групі упадацитинібу 15 мг та 30 мг (1 пацієнт з ВТЕ та 3 пацієнта з МАСЕ). Підтверджені МАСЕ включали серцево-судинну смерть (1 пацієнт, група 30 мг) та</p>

**21. Результати безпеки  
(продовження)**

нелетальний інсульт (2 пацієнта в групі 15 мг та 1 пацієнт в групі 30 мг). Підтвержені випадки ВТЕ мали місце в 1 пацієнта в групі упадацитинібу 30 мг (тромбоз глибоких вен) та в 1 пацієнта в групі упадацитинібу 15 мг (тромбоз глибоких вен і легенева емболія). Чотири випадки злоякісних новоутворень, які з'явилися на тлі лікування, крім немеланомного раку шкіри (НМРШ) (1,0 явищ на 100 пацієнто-років, виявлені у пацієнтів, які отримували упадацитиніб 15 мг, а 10 випадків злоякісних новоутворень крім НМРШ (2,7 випадків на 100 пацієнто-років) – у пацієнтів, які отримували упадацитиніб 30 мг. При цьому закономірностей за типами злоякісних новоутворень крім НМРШ не встановлено. Два випадки НМРШ, які з'явилися на тлі лікування (0,5 явищ на 100 пацієнто-років) мали місце в групі упадацитинібу 15 мг, а 7 випадків НМРШ (1,9 явищ на 100 пацієнто-років) – в групі упадацитинібу 30 мг. Три з 23 випадків злоякісних новоутворень, на думку дослідника, мали обґрунтовану можливість бути пов'язаними з досліджуваним препаратом (1 пацієнт з раком нирок стадії I, 1 пацієнт з раком анального каналу, і ще 1 пацієнт з НМРШ у формі пласкоклітинної карциноми). Два пацієнта померли через злоякісне новоутворення, яке з'явилося на тлі лікування.

Найчастіше повідомлюваними серйозними інфекціями ( $\geq 4$  випадки у будь-якій групі дозування) стали пневмонія (7 випадків у 6 пацієнтів в групі упадацитинібу 30 мг), сепсис (4 пацієнта в групі упадацитинібу 30 мг), стафілококова інфекція рани (4 випадки в 3 пацієнтів в групі упадацитинібу 30 мг). Кандидоз ротової порожнини або орофарингеальний кандидоз мав місце у 4 пацієнтів (5 випадків), які отримували упадацитиніб 30 мг, та у 2 пацієнтів в групі упадацитинібу 15 мг.

Більшість порушень функції печінки були безсимптомними відхиленнями результатів лабораторних досліджень від норми за винятком варикозного розширення вен стравоходу та шлунково-кишкового тракту (1 випадок), гепатомегалії (1 випадок) та жирової дистрофії печінки (3 випадки) в групі упадацитинібу 15 мг. Також виявлено 3 випадки жирової дистрофії печінки в групі упадацитинібу 30 мг. Випадків, які б відповідали закону Хая, не виявлено.

Дисфункцію нирок відмічали у 2 пацієнтів в групі упадацитинібу 15 мг та у 2 пацієнтів в групі упадацитинібу 30 мг. В кожній групі лікування повідомили про одного пацієнта з легкою формою ниркової недостатності та іншого пацієнта з гострим ураженням нирок. Супутнє захворювання мало місце у двох з 4 пацієнтів. Жоден із цих випадків не призвів до припинення лікування досліджуваним препаратом.

Один пацієнт, який отримував упадацитиніб в дозі 15 мг, мав туберкульоз в активній формі. Результат тесту QuantiFERON-TB Gold у цього пацієнта був позитивним на момент скринінгу, і йому



## ЗВІТ про клінічне випробування

1.	<b>Назва лікарського засобу</b>	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2.	<b>Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	<b>Виробник</b>	«ЕббВі Айсленд Ен Ел Бі. Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4.	<b>Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація		
5.	<b>Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження II фази для оцінки безпеки та ефективності АВТ-494 при його застосуванні разом з метотрексатом у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. М13-550 Остаточний звіт про клінічне дослідження 14 жовтня 2016 р.
6.	<b>Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 2
7.	<b>Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 31 жовтня 2013 р. Останній візит останнього пацієнта: 27 липня 2015 р.
8.	<b>Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки (включаючи Пуерто-Ріко), Австралія, Чеська Республіка, Угорщина, Іспанія, Великобританія, Польща, Бельгія, Нова Зеландія
9.	<b>Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 250 (50 – для плацебо; 200 – для АВТ-494) Кількість пацієнтів, для яких провели аналіз: 276 (56 – у групі застосування плацебо; 220 – у групі застосування АВТ-494)
10.	<b>Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та ефективності АВТ-494 при його багаторазовому введенні порівняно з плацебо у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводять базисну терапію метотрексатом та у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини
11.	<b>Дизайн клінічного випробування</b>	Це дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням II фази у паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності АВТ-494 при його багаторазовому введенні протягом 12 тижнів порівняно з плацебо у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. Дослідження включали скринінговий період тривалістю до 30 днів та візит для подальшого спостереження через 30 днів після завершення лікування.

<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Дорослі пацієнти чоловічої та жіночої статі віком не менше 18 років; з діагнозом ревматоїдного артриту, поставленим мінімум 3 місяці тому на підставі класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматології (ACR), переглянутих у 1987 р., або класифікаційних критеріїв 2010 ACR / Ліги Європи проти ревматизму (EULAR), з активною формою ревматоїдного артриту, про що свідчить відповідність мінімальним критеріям активності захворювання (наявність <math>\geq 6</math> хворобливих суглобів [серед 68 суглобів для оцінки] під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, наявність <math>\geq 6</math> набряклих суглобів [серед 66 суглобів для оцінки] під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, підвищення концентрації високочутливого С-реактивного білка до величини, яка під час скринінгових обстежень перевищує верхню границю діапазону нормальних величин, або наявність позитивного ревматоїдного фактору та наявність аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду під час скринінгу), пацієнтам повинно проводитися лікування метотрексатом при його пероральному або парентеральному введенні протягом <math>\geq 3</math> місяців, а доза повинна залишатися стабільною у межах від 7,5 до 25 мг на тиждень протягом принаймні 4 тижнів перед візитом для початкових обстежень; попереднє лікування пацієнтів повинно було включати застосування принаймні одного біологічного засобу проти фактору некрозу пухлини протягом <math>\geq 3</math> місяців, яке довелося припинити або через недостатню ефективність, або через непереносимість; відсутність в анамнезі гострого запального захворювання суглобів, крім ревматоїдного артриту, а також відсутність в анамнезі злоякісного захворювання (у тому числі лімфоми та лейкемії); при проведенні лабораторних аналізів під час скринінгу у пацієнта не повинні відмічатися величини параметрів, які виходять за межі встановлених граничних величин для концентрації аланінтрансамінази та аспартаттрансамінази у сироватці крові, для розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, для загальної кількості лейкоцитів, для абсолютної кількості нейтрофілів, для кількості тромбоцитів, для абсолютного кількості лімфоцитів і для концентрації гемоглобіну.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>АВТ-494 у дозі 3 мг, капсули для перорального введення зі швидким вивільненням активної речовини АВТ-494 у дозі 12 мг, капсули для перорального введення зі швидким вивільненням активної речовини</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Відповідне плацебо, капсули для перорального введення</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Пацієнти повинні були продовжувати щотижневе введення метотрексату у стабільній дозі</p>



<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Основними кінцевими параметрами ефективності була частота досягнення відповіді ACR20 у Тиждень 12. Досягненням у пацієнта відповіді ACR20 вважалось зменшення (покращення) мінімум на 20% кількості набряклих і хворобливих суглобів порівняно з початковим періодом, а також зменшення (покращення) мінімум на 20% принаймні 3 з 5 інших показників ACR порівняно з початковим періодом (кількість балів за такими шкалами: візуально-аналогова шкала для оцінки пацієнтом ступеня болю, шкала для загальної оцінки пацієнтом активності захворювання (PtGA), шкала для загальної оцінки лікарем активності захворювання (PhGA), анкета для оцінки стану здоров'я з визначенням індексу недієздатності (HAQ-DI) або на підставі зменшення концентрації високочутливого С-реактивного білка.</p> <p>Другорядними кінцевими параметрами ефективності були такі показники:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота досягнення відповіді ACR50/70 у Тиждень 12.</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається низька активність захворювання (LDA) на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок) від 2,6 до <math>\leq 3,2</math> балів у Тиждень 12; або у яких досягається клінічна ремісія на підставі наявності <math>&lt;2,6</math> балів за цією шкалою у Тиждень 12.</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28) (С-реактивний білок) <math>&lt;2,6</math> балів у Тиждень 12.</li> </ul> <p>Примітка: кількість балів за шкалою DAS28 [С-реактивний білок] визначали за допомогою безперервної шкали для об'єднаної оцінки кількості хворобливих суглобів (серед 28 суглобів) (TJC28), кількості набряклих суглобів (серед 28 суглобів) (SJC28), активність захворювання за оцінкою пацієнтом (PtGA) з урахуванням концентрації високочутливого С-реактивного білка; а індекс клінічної активності хвороби (CDAI) (без урахування концентрації високочутливого С-реактивного білка) визначали на підставі простого підрахунку загальної кількості балів, отриманій для TJC28 та SJC28 разом з результатами загальної оцінки активності хвороби пацієнтом і лікарем.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Протягом усього дослідження проводили оцінку побічних явищ, фізикальне обстеження, визначали життєво важливі показники та проводили клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі).</p>

<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p>Основний кінцевий параметр – частота відповіді ACR20 у Тиждень 12 – узагальнювали для кожної групи лікування, використовуючи результати точкової оцінки та 95% довірчий інтервал. Частоту відповіді ACR20 у Тиждень 12 у кожній групі дозування ABT-494 порівнювали з групою застосування плацебо за допомогою критерію <math>\chi^2</math>-квадрат або точного критерію Фішера (якщо очікувалося, що для 25% точкових порівнянь результат становитиме менше 5). Точкову оцінку та двосторонній 95% довірчий інтервал розраховували для кожної різниці частоти відповіді між групами; і для кожного порівняння наводили некоректовані величини P. Для пацієнтів, які припинили лікування до Тижня 12, проводили категоризацію за принципом перенесення вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних.</p> <p>Аналіз другорядних кінцевих параметрів: для кожної групи лікування узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів із відповіддю ACR50/70 та пацієнтів, у яких досягалася низька активність захворювання або клінічна ремісія на підставі результату оцінки за шкалою DAS28 [C-реактивний білок] або критерію CDAI у Тиждень 12, використовуючи результати точкової оцінки та 95% довірчий інтервал, а узагальнені дані, отримані у кожній групі дозування ABT-494, порівнювали з групою застосування плацебо за допомогою критерію <math>\chi^2</math>-квадрат або точного критерію Фішера (якщо очікувалося, що для 25% точкових порівнянь результат становитиме менше 5).</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Абсолютну та відносну кількість пацієнтів узагальнювали для всіх побічних явищ, включаючи побічні явища, що становлять особливий інтерес, наприклад, побічні явища, що призвели до смерті, та побічні явища, що призвели до дострокового припинення лікування, для побічних явищ, класифікованих за допомогою Медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA) у залежності від класу системних органів (SOC) та переважного терміну (PT), для побічних явищ у залежності від максимального зв'язку з досліджуванним препаратом, а також для побічних явищ у залежності від максимального ступеня тяжкості.</p> <p>Абсолютну та відносну кількість пацієнтів з побічними явищами та з побічними явищами, що становлять особливий інтерес, надавали для кожної групи лікування; порівняння між кожною групою дозування ABT-494 та групою застосування плацебо проводили за допомогою точного критерію Фішера. Для всіх побічних явищ, що з'явилися під час лікування, і для серйозних побічних явищ розраховували частоту на 100 пацієнто-років. Крім того, наводилися списки для всіх побічних явищ, що з'явилися під час лікування (включаючи переліки у залежності від зв'язку з лікуванням та від тяжкості), для побічних явищ, що становлять особливий інтерес, для серйозних побічних явищ, для побічних явищ, що призвели до смерті, та побічних явищ, що призвели до дострокового припинення лікування.</p> <p>Зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників узагальнювали за допомогою методів описової статистики, а різниця між групами лікування за допомогою ABT-494 та групою застосування плацебо буде перевірятися за допомогою однобічного дисперсійного аналізу. Для лабораторних параметрів наводили абсолютну та відносну кількість пацієнтів зі змінами лабораторних параметрів від початкової величини до мінімальної, максимальної та кінцевої величини порівняно з відповідним діапазоном нормальних величин для кожного лабораторного параметра; а також наводили списки порушених параметрів, для визначення яких використовувався діапазон нормальних величин, визначений у лабораторії, в якій проводили аналіз.</p> <p>Для життєво важливих показників та вибраних лабораторних параметрів визначали абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких відмічалася відповідність критеріям потенційно клінічно значущого порушення (для лабораторій: Ревматологічні загальні критерії токсичності, версія 2.0); а також наводили список усіх пацієнтів зі зміною будь-якого життєво важливого показника або лабораторного параметра, яка відповідає цим критеріям, з наведенням динаміки усієї зміни такого параметру.</p>
--------------------------------------	---

<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>У модифікованій популяції для аналізу, згрупованій у залежності від призначеного лікування (популяція mITT) (N = 276), більшість учасників склали жінки, представники європеїдної раси та особи, які не вживали алкогольних напоїв і не палили і мали індекс маси тіла (ІМТ) 25 і більше.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>У цьому плацебо-контрольованому дослідженні II фази була продемонстрована ефективність лікування за допомогою АВТ-494 у досліджуваних дозах (3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу та 18 мг двічі на добу) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. У цьому дослідженні досягалася відповідність основному кінцевому критерію ефективності (за результатами аналізу даних за принципом перенесення вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних) і було продемонстровано, що відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь АСR20 при лікуванні за допомогою АВТ-494 (популяція mITT: 3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу та 18 мг двічі на добу), у Тиждень 12 була статистично достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) вищою порівняно з плацебо. При аналізі чутливості (введення даних без відповіді, змішане введення даних та аналіз тільки спостережуваних даних [без введення даних для поповнення відсутніх даних]) також була продемонстрована статистично достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) більша відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь АСR20 у Тиждень 12 при застосуванні АВТ-494 по 3 мг двічі на добу, по 6 мг двічі на добу, по 12 мг двічі на добу та по 18 мг двічі на добу, порівняно з групою застосування плацебо, за винятком результату аналізу на підставі спостережуваних даних у групі застосування дози 3 мг двічі на добу. Аналогічним чином, у Тиждень 12 відмічалася статистично достовірно більша (<math>P \leq 0,05</math>, аналіз з перенесенням вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних) відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь АСR50 та АСR70 у кожній групі дозування АВТ-494 порівняно з групою застосування плацебо, за винятком результату аналізу у групі застосування дози 3 мг двічі на добу. У групах застосування АВТ-494 у дозі 12 мг двічі на добу та у дозі 18 мг двічі на добу у Тиждень 12 відмічалася статистично достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) більша відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася низька активність захворювання та клінічна ремісія на підставі результатів оцінки за шкалою DAS28 [С-реактивний білок].</p> <p>При порівнянні результатів оцінки кінцевих параметрів ефективності протягом усього періоду (від початку лікування до Тижня 12), отриманих у групах лікування за допомогою АВТ-494, з результатами у групі застосування плацебо, було продемонстровано підвищення частоти відповідей АСR20, АСR50 та АСR70; зменшення активності хвороби (завдяки зниженню індексу клінічної активності хвороби (СDAI) та результату оцінки активності хвороби пацієнтами і лікарями); зменшення кількості хворобливих і набряклих суглобів, зменшення ступеня болю; покращення функціональної активності та зниження недієздатності у зв'язку із захворюванням. Крім того, у Тиждень 12 у кожній групі дозування АВТ-494 відмічалася статистично значуще (<math>P \leq 0,05</math>) більше зниження середніх величин концентрації високочутливого С-реактивного білка порівняно з групою застосування плацебо. Серед доз АВТ-494 доза 6 мг двічі на добу послідовно забезпечувала високу ефективність, а для дози 12 мг двічі на добу було продемонстровано більш виразне покращення різних параметрів ефективності.</p>

<p><b>20. Результати ефективності (продовження)</b></p>	<p>У жодній групі дозування ABT-494 порівняно з групою застосування плацебо у Тиждень 12 не спостерігалось значного середнього покращення порівняно з початковим періодом ступеня втоми за шкалою для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (FACIT-F) та впливу втоми на функціональну активність та повсякденну діяльність або ступеня нестабільності роботи, пов'язаної з ревматоїдним артритом (у пацієнтів, які працювали) (RA-WIS). У пацієнти, які приймали ABT-494 у дозі 12 мг двічі на добу, у Тиждень 12 відмічалось статистично достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) більш виразне середнє збільшення (покращення) порівняно з початковим періодом показника поточного стану здоров'я, визначеного на підставі 5 категорій за допомогою візуально-аналогової шкали (рухливість, догляд за собою, повсякденна активність, біль / дискомфорт, тривожність / депресія) при самостійній оцінці загального стану здоров'я, а також на підставі власної думки про свій стан здоров'я та самопочуття, тобто за результатами самостійної оцінки пацієнтами того, як вони себе почувають та наскільки добре можуть виконувати свою звичайну роботу. У цілому, лікування за допомогою ABT-494 порівняно з плацебо призводило до кількісно кращих результатів за оцінкою пацієнтами (оцінка ступеня втоми, нестабільності роботи та стану здоров'я).</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>У пацієнтів, які отримували ABT-494 (разом), загальна частота побічних явищ була вищою порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (60,5% проти 44,6%). Найчастішими побічними явищами у групі застосування ABT-494 (разом) були інфекція сечовивідних шляхів та головний біль (5,5% для кожного явища), а з меншою частотою відмічалися інфекція верхніх дихальних шляхів та нудота (5,0% для кожного явища). Класом системних органів, з боку якого побічні явища відмічалися з найбільшою частотою, були інфекції та інвазії як у групах застосування ABT-494 (разом) (29,5%), так і для групи застосування плацебо (21,4%). Найчастішими повідомленими побічними явищами, які дослідник вважає явищами з обґрунтованою можливістю наявності зв'язку з ABT-494 (в усіх групах застосування ABT-494), були нудота (8 пацієнтів, 3,6%), інфекція сечовивідних шляхів (5 пацієнтів, 2,3%), збільшення концентрації креатиніфосфокінази в крові, лейкопенія, інфекція верхніх дихальних шляхів та головний біль (4 пацієнти, 1,8%). Протягом усього дослідження серед усіх пацієнтів не було зареєстровано жодного випадку смерті.</p> <p>Загальна частота серйозних побічних явищ у пацієнтів, які отримували ABT-494 (разом), становила 2,3% (5 пацієнтів), а у пацієнтів, які приймали плацебо, – 1,8% (1 пацієнт). У групі застосування ABT-494 у дозі 12 мг двічі на добу не відмічалось жодного випадку серйозних побічних явищ. У групі застосування ABT-494 у дозі 18 мг двічі на добу у одного пацієнта з'явилося серйозне побічне явище у вигляді гострої дихальної недостатності. Серйозні побічні явища виникали у 2 пацієнтів у групі введення дози 3 мг двічі на добу (легенева емболія та панкреатит) і ще у 2 пацієнтів у групі введення дози 6 мг двічі на добу (у одного пацієнта була легенева емболія та тромбоз глибоких вен, а у другого пацієнта – транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу та доброякісна гіперплазія передміхурової залози) (3,6% у кожній групі). У дослідженні було зареєстровано 2 випадки легеневої емболії як серйозного побічного явища (по 1 випадку у групах застосування ABT-494 по 3 мг двічі на добу та по 6 мг двічі на добу, як зазначено вище). У групах введення ABT-494 не відмічалось випадків інфекції як серйозного побічного явища. У одного пацієнта у групі застосування плацебо з'явилася бронхоектазія як серйозне побічне явище.</p> <p>Побічні явища, що призводили до припинення застосування досліджуваного препарату, виникали у 10 пацієнтів (4,5%) у групах застосування ABT-494 (загалом) та у 2 пацієнтів (3,6%) у групі застосування плацебо. Побічні явища, які з'являлися під час лікування та призводили до припинення застосування ABT-494 у групах введення різних доз ABT-494, включали акародерматит, ревматоїдний артрит, стоматит, гастроентерит, тромбоз глибоких вен, легенева емболія, головний біль, тривожність, порушення апетиту, головний біль напрути, нудоту, інфекцію верхніх дихальних шляхів, лейкопенію та зниження концентрації гемоглобіну.</p>

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>Інфекції під час лікування з'явилися загалом у 66 (30,0%) пацієнтів у групах застосування АВТ-494 (разом), а найчастішими повідомленими інфекціями були інфекція сечовивідних шляхів (12 пацієнтів, 5,5%) та інфекція верхніх дихальних шляхів (11 пацієнтів, 5,0%). У групах введення АВТ-494 оперізуючий лишай з'явився у 3 пацієнтів (по 1 пацієнту у кожній групі введення АВТ-494 по 3 мг, по 12 мг та по 18 мг двічі на добу). Жодний повідомлений випадок не включав більше ніж 1 дерматом, і у жодному випадку не відбувалося ураження ока або центральної нервової системи; всі випадки оперізуючого герпесу вдалося усунути за допомогою супутніх лікарських засобів під час дослідження, і жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним препаратом через появу оперізуючого лишая. У дослідженні у одного пацієнта було зареєстровано злоякісне захворювання (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинний рак [у групі введення 6 мг двічі на добу]), у 2 пацієнтів – порушення функції печінки (збільшення концентрації трансаміназ та збільшення концентрації білірубину в крові [у групі введення 18 мг двічі на добу]; а у 1 пацієнта з'явилася анемія [у групі введення 18 мг двічі на добу]).</p> <p>Лікування за допомогою АВТ-494 призводило до помірного збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), і цей ефект виходив на плато при системному впливі, що досягалося при введенні дози 6 мг двічі на добу і вище, але при цьому співвідношення холестерину ЛПНЩ та холестерину ЛПВЩ залишалось незмінним протягом усіх 12 тижнів лікування.</p> <p>У 13 пацієнтів (всі пацієнти у групах застосування АВТ-494 [разом]) відбулося збільшення концентрації креатиніфосфокінази до величини, яка більше ніж в 4 рази перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин. В усіх пацієнтів з підвищенням концентрації креатиніфосфокінази, включаючи пацієнтів, у яких відмічалися побічні явища, таке збільшення було безсимптомним (тобто не виникала слабкість чи ознаки / симптоми рабдоміолізу), і жодний пацієнт не припинив участь у дослідженні через підвищення концентрації креатиніфосфокінази. За результатами оцінки ступеня тяжкості на підставі ревматологічних загальних критеріїв токсичності було виявлено декілька ізольованих випадків зміни лабораторних показників функції печінки (АВТ-494 [всі групи]): 1 пацієнт з підвищенням концентрації аланінамінотрансферази 3-го ступеня та 1 пацієнт з підвищенням концентрації білірубину 3-го ступеня; проте для цих порушень не був встановлений зв'язок з дозою АВТ-494, і жодний випадок не відповідав критеріям закону Хая для тяжкого лікарського ураження печінки.</p>
--	--

<b>22. Висновок</b>	<p>У дослідженні М13-550 II фази досягався основний кінцевий критерій ефективності; і у групі пацієнтів, які отримували АВТ-494, у статистично достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) більшій кількості пацієнтів досягалася відповідь АСR20 у Тиждень 12 порівняно з групою застосування плацебо. Аналогічним чином, при більшості перевірених доз АВТ-494 порівняно з плацебо у достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) більшій відносній кількості пацієнтів досягалася відповідь АСR50 та АСR70 у Тиждень 12, а також відмічалася зниження активності захворювання у Тиждень 12 за результатами оцінки за шкалою DAS28 [С-реактивний білок] або за результатами визначення індексу клінічної активності хвороби (СDAI). У Тиждень 12 клінічна ремісія за результатами оцінки за шкалою за допомогою DAS28 [С-реактивний білок] досягалася у статистично достовірно (<math>P \leq 0,05</math>) більшій відносній кількості пацієнтів у групі введення АВТ-494 у дозі 12 мг та у дозі 18 мг двічі на добу порівняно з плацебо. Для частоти клінічної ремісії за результатами визначення індексу СDAI не відмічалася статистично значущої різниці між будь-якою групою дозування АВТ-494 порівняно з групою застосування плацебо. Загалом, дані про ефективність та результати, повідомлені пацієнтами, продемонстрували позитивний ефект лікування за допомогою АВТ-494 у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. АВТ-494 у дозі 6 мг двічі на добу послідовно забезпечував високу ефективність та кращі результати, повідомлені пацієнтами, а для дози 12 мг двічі на добу було продемонстровано більш виразне покращення різних параметрів ефективності. Спостережувані побічні явища, а також зміни життєво важливих показників та результатів клінічних лабораторних аналізів не вказували на появу будь-яких проблем, пов'язаних з безпекою, які можуть перешкоджати подальшій розробці АВТ-494 як лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту.</p>
---------------------	--

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



## ЗВІТ про клінічне випробування

1.	<b>Назва лікарського засобу</b>	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2.	<b>Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	<b>Виробник</b>	«ЕббВі Айсленд Ен Ел Бі. Бі.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); TOB «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4.	<b>Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація		
5.	<b>Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження І фази для оцінки безпеки та фармакокінетики АВТ-494 при одноразовому введенні у пацієнтів з нормальною та порушеною функцією нирок. M13-551 Версія 1 19 травня 2018 р.
6.	<b>Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
7.	<b>Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 24 серпня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 16 серпня 2017 р.
8.	<b>Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
9.	<b>Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 24 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 24 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 24 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 24 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 24
10.	<b>Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Метою цього дослідження була оцінка фармакокінетики та безпеки упадацитинібу після одноразового введення у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а також у пацієнтів з незначним, помірним та тяжким порушенням функції нирок.

<p>11. <b>Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Відкрите, багатоцентрове дослідження для оцінки фармакокінетики та безпеки упадацитинібу після одноразового перорального введення у дозі 15 мг у пацієнтів з незначним, помірним та тяжким порушенням функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Включених у дослідження пацієнтів розподіляли до однієї з 4 груп у залежності від ступеня порушення функції нирок таким чином:</p> <table border="1" data-bbox="574 526 1460 683"> <thead> <tr> <th>Група</th> <th>Характеристика</th> <th>eGFR (мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>)</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Нормальна функція нирок</td> <td>≥ 90</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Незначне порушення функції нирок</td> <td>60 – 89</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Помірне порушення функції нирок</td> <td>30 – 59</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Тяжке порушення функції нирок</td> <td>15 – 29</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>eGFR = швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за спрощеною формулою для модифікації дієти при захворюванні нирок (MDRD). Серію проб крові та сечі для кількісного аналізу упадацитинібу брали у кожній групі протягом 120 годин після введення.</p>	Група	Характеристика	eGFR (мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> )	N	1	Нормальна функція нирок	≥ 90	6	2	Незначне порушення функції нирок	60 – 89	6	3	Помірне порушення функції нирок	30 – 59	6	4	Тяжке порушення функції нирок	15 – 29	6
Група	Характеристика	eGFR (мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> )	N																		
1	Нормальна функція нирок	≥ 90	6																		
2	Незначне порушення функції нирок	60 – 89	6																		
3	Помірне порушення функції нирок	30 – 59	6																		
4	Тяжке порушення функції нирок	15 – 29	6																		
<p>12. <b>Основні критерії включення</b></p>	<p>Всі пацієнти:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років на дату підписання форми згоди.</li> <li>• Індекс маси тіла у пацієнта становив від <math>\geq 18,0</math> до <math>\leq 38,0</math> кг/м<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Пацієнти з нормальною функцією нирок (група 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гарний загальний стан здоров'я за результатами аналізу медичного анамнезу, проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, лабораторних параметрів та показників електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях.</li> <li>• Розрахована швидкість клубочкової фільтрації під час скринінгу <math>\geq 90</math> мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>).</li> </ul> <p>Пацієнти з порушенням функції нирок (групи 2, 3 і 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стан пацієнта вважається стабільним та прийнятним для участі у дослідженні на основі результатів аналізу медичного анамнезу, проведення фізикального обстеження, визначення лабораторних параметрів та показників ЕКГ.</li> <li>• Наявність клінічно значущого порушення функції нирок, про що свідчить розрахована під час скринінгу швидкість клубочкової фільтрації <math>&lt;90</math> мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> для розподілу пацієнтів до груп з різним ступенем порушення функції нирок (Група 2 [легкий ступінь], Група 3 [середній ступінь] та Група 4 [тяжкий ступінь]).</li> </ul>																				
<p>13. <b>Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб, таблетки по 15 мг для пролонгованого вивільнення активної речовини, які водилися перорально.</p>																				
<p>14. <b>Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не є застосовним</p>																				



15. Супутня терапія	Не є застосовним
16. Критерії оцінки ефективності	Не є застосовним
17. Критерії оцінки безпеки	Спостереження за побічними явищами, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та лабораторних показників.
18. Статистичні методи	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p>Для логарифмів величин <math>C_{max}</math> та AUC був проведений регресійний аналіз у залежності від розрахованої величини швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) та кліренсу креатиніну (<math>CL_{cr}</math>). Фактором впливу, що становив особливий інтерес, була швидкість клубочкової фільтрації. Крім того, для таких параметрів фармакокінетики, як <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{\infty}</math>, <math>CL/F</math>, <math>T_{max}</math> та <math>\beta</math>, був проведений коваріаційний аналіз (ANCOVA). Як при регресійному аналізі, так і при коваріаційному аналізі можливими коваріатами вважалися вік, стать, маса тіла та статус куріння.</p> <p>У одного пацієнта з помірним порушенням функції нирок (пацієнт №3002) величина AUC для упадацитинібу виявилася на 77% нижчою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок (Група 1). Крім того, величини <math>C_{max}</math> і AUC у цього пацієнта виявилися помітно нижчими, ніж у всіх інших пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (Група 3). Щоб забезпечити консервативну оцінку впливу порушення функції нирок на системний вплив упадацитинібу, було проведено підгруповий аналіз чутливості після виключення даних для пацієнта №3002.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 4. Узагальнені демографічні показники та початкові характеристики			
	Група пацієнтів			
	Група 1: нормальна функція нирок (N=6)	Група 2: незначне порушення функція нирок (N=6)	Група 3: помірне порушення функція нирок (N=6)	Група 4: важке порушення функція нирок (N=6)
Вік (роки) <sup>a</sup>	63,2 ± 6,79 (53-71)	62,2 ± 8,52 (48-70)	68,2 ± 10,5 (47-75)	59,7 ± 8,19 (47-70)
Маса тіла (кг) <sup>a</sup>	81,2 ± 17,0 (54,5 - 102)	87,9 ± 21,9 (55,6 - 120)	81,63 ± 11,2 (66,0-95,2)	84,5 ± 16,9 (53,4-105)
Зріст (см) <sup>a</sup>	169 ± 9,95 (150-177)	170 ± 9,32 (158-182)	169 ± 5,04 (163 -178)	165 ± 5,84 (154-170)
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28,3 ± 3,34 (24,3-33,2)	30,2 ± 6,53 (22,3-37,5)	28,7 ± 3,96 (24,0-33,7)	31,1 ± 6,61 (20,0-37,9)
Стать, n (%)	4 чоловіки (67%), 2 жінки (33%)	4 чоловіки (67%), 2 жінки (33%)	4 чоловіки (67%), 2 жінки (33%)	4 чоловіки (67%), 2 жінки (33%)
Раса, n (%)	5 європеоїдів (83%), 1 афроамериканець (17%)	3 європеоїда (50%), 3 афроамериканця (50%)	5 європеоїдів (83%), 1 азіат (17%)	6 європеоїдів (100%)
eGFR (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	110 ± 15,6 (94 - 133)	61,3 ± 7,94 (50 - 70)	43,5 ± 8,17 (31 - 52)	21,2 ± 5,12 (15 - 30)
CL <sub>cr</sub> (мл/хв.) <sup>a</sup>	119 ± 23 (84,8-141)	74,9 ± 22,3 (53,4-116)	52,6 ± 13,3 (39,2-76,8)	32 ± 9,15 (16,2-41,1)

BMI = Індекс маси тіла  
а. Середня величина ± стандартне відхилення (мінімум – максимум)

<b>20. Результати ефективності</b>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наведені нижче:  <b>Результати оцінки фармакокінетики:</b>  Точкові оцінки та відповідні 90%-ні довірчі інтервали для відносної біодоступності за результатами різних аналізів:</p>																																																																																					
	<p><b>Всі пацієнти:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група Тест проти контролю</th> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Регресійний аналіз eGFR</th> <th colspan="2">Регресійний аналіз CL<sub>CR</sub></th> <th colspan="2">Коваріаційний аналіз</th> </tr> <tr> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Незначне порушення порівняно з нормальною функцією</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1,060</td> <td>0,899 - 1,250</td> <td>1,102</td> <td>0,947-1,281</td> <td>1,071</td> <td>0,789-1,453</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,150</td> <td>0,966 - 1,371</td> <td>1,202</td> <td>1,029-1,404</td> <td>1,211</td> <td>0,846-1,735</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1,146</td> <td>0,961-1,367</td> <td>1,201</td> <td>1,027-1,404</td> <td>1,224</td> <td>0,854-1,755</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Помірне порушення порівняно з нормальною функцією</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1,102</td> <td>0,837-1,451</td> <td>1,175</td> <td>0,914-1,511</td> <td>0,702</td> <td>0,514-0,960</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,263</td> <td>0,943-1,691</td> <td>1,358</td> <td>1,048-1,760</td> <td>0,885</td> <td>0,612-1,278</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1,255</td> <td>0,936-1,683</td> <td>1,357</td> <td>1,046-1,759</td> <td>0,882</td> <td>0,610-1,275</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Тяжке порушення порівняно з нормальною функцією</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1,134</td> <td>0,793 - 1,622</td> <td>1,233</td> <td>0,890-1,710</td> <td>1,225</td> <td>0,900-1,668</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,355</td> <td>0,927 - 1,980</td> <td>1,489</td> <td>1,063-2,085</td> <td>1,432</td> <td>0,996-2,059</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1,344</td> <td>0,917-1,968</td> <td>1,487</td> <td>1,060-2,084</td> <td>1,424</td> <td>0,989-2,050</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI = довірчий інтервал</p>							Група Тест проти контролю	Параметр	Регресійний аналіз eGFR		Регресійний аналіз CL <sub>CR</sub>		Коваріаційний аналіз		Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Незначне порушення порівняно з нормальною функцією	C <sub>max</sub>	1,060	0,899 - 1,250	1,102	0,947-1,281	1,071	0,789-1,453	AUC <sub>t</sub>	1,150	0,966 - 1,371	1,202	1,029-1,404	1,211	0,846-1,735	AUC <sub>∞</sub>	1,146	0,961-1,367	1,201	1,027-1,404	1,224	0,854-1,755	Помірне порушення порівняно з нормальною функцією	C <sub>max</sub>	1,102	0,837-1,451	1,175	0,914-1,511	0,702	0,514-0,960	AUC <sub>t</sub>	1,263	0,943-1,691	1,358	1,048-1,760	0,885	0,612-1,278	AUC <sub>∞</sub>	1,255	0,936-1,683	1,357	1,046-1,759	0,882	0,610-1,275	Тяжке порушення порівняно з нормальною функцією	C <sub>max</sub>	1,134	0,793 - 1,622	1,233	0,890-1,710	1,225	0,900-1,668	AUC <sub>t</sub>	1,355	0,927 - 1,980	1,489	1,063-2,085	1,432	0,996-2,059	AUC <sub>∞</sub>	1,344	0,917-1,968	1,487	1,060-2,084	1,424
Група Тест проти контролю	Параметр	Регресійний аналіз eGFR		Регресійний аналіз CL <sub>CR</sub>		Коваріаційний аналіз																																																																																
		Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал																																																																															
Незначне порушення порівняно з нормальною функцією	C <sub>max</sub>	1,060	0,899 - 1,250	1,102	0,947-1,281	1,071	0,789-1,453																																																																															
	AUC <sub>t</sub>	1,150	0,966 - 1,371	1,202	1,029-1,404	1,211	0,846-1,735																																																																															
	AUC <sub>∞</sub>	1,146	0,961-1,367	1,201	1,027-1,404	1,224	0,854-1,755																																																																															
Помірне порушення порівняно з нормальною функцією	C <sub>max</sub>	1,102	0,837-1,451	1,175	0,914-1,511	0,702	0,514-0,960																																																																															
	AUC <sub>t</sub>	1,263	0,943-1,691	1,358	1,048-1,760	0,885	0,612-1,278																																																																															
	AUC <sub>∞</sub>	1,255	0,936-1,683	1,357	1,046-1,759	0,882	0,610-1,275																																																																															
Тяжке порушення порівняно з нормальною функцією	C <sub>max</sub>	1,134	0,793 - 1,622	1,233	0,890-1,710	1,225	0,900-1,668																																																																															
	AUC <sub>t</sub>	1,355	0,927 - 1,980	1,489	1,063-2,085	1,432	0,996-2,059																																																																															
	AUC <sub>∞</sub>	1,344	0,917-1,968	1,487	1,060-2,084	1,424	0,989-2,050																																																																															

<p>20. Результати ефективності (продовження)</p>	<p>Результати аналізу чутливості після видалення крайньої низької величини системного впливу у пацієнта із групи помірною порушення функції нирок:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Група Тест проти контролю</th> <th rowspan="3">Параметр</th> <th colspan="2">Регресійний аналіз eGFR</th> <th colspan="2">Регресійний аналіз CL<sub>CR</sub></th> <th colspan="2">Коваріаційний аналіз</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Точкова оцінка</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> <th rowspan="2">Точкова оцінка</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> <th rowspan="2">Точкова оцінка</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Незначне порушення порівняно з нормальною функцією</td> <td>S<sub>max</sub></td> <td>1,064</td> <td>0,923 -1,226</td> <td>1,097</td> <td>0,964-1,249</td> <td>1,046</td> <td>0,765-1,430</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,187</td> <td>1,064-1,325</td> <td>1,200</td> <td>1,088-1,322</td> <td>1,229</td> <td>0,952-1,588</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1,184</td> <td>1,062-1,319</td> <td>1,198</td> <td>1,088-1,320</td> <td>1,248</td> <td>0,970-1,605</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Помірне порушення порівняно з нормальною функцією</td> <td>S<sub>max</sub></td> <td>1,109</td> <td>0,875-1,404</td> <td>1,167</td> <td>0,941-1,448</td> <td>0,926</td> <td>0,667-1,285</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,331</td> <td>1,108-1,598</td> <td>1,354</td> <td>1,151-1,593</td> <td>1,359</td> <td>1,042-1,772</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1,325</td> <td>1,106-1,587</td> <td>1,352</td> <td>1,150-1,559</td> <td>1,348</td> <td>1,038-1,750</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Тяжке порушення порівняно з нормальною функцією</td> <td>S<sub>max</sub></td> <td>1,144</td> <td>0,841-1,555</td> <td>1,223</td> <td>0,924-1,619</td> <td>1,127</td> <td>0,824-1,541</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1,450</td> <td>1,143-1,839</td> <td>1,483</td> <td>1,201-1,832</td> <td>1,326</td> <td>1,029-1,708</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1,441</td> <td>1,140-1,822</td> <td>1,480</td> <td>1,200-1,826</td> <td>1,323</td> <td>1,031-1,699</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI = довірчий інтервал</p>	Група Тест проти контролю	Параметр	Регресійний аналіз eGFR		Регресійний аналіз CL <sub>CR</sub>		Коваріаційний аналіз		Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал					Незначне порушення порівняно з нормальною функцією	S <sub>max</sub>	1,064	0,923 -1,226	1,097	0,964-1,249	1,046	0,765-1,430	AUC <sub>t</sub>	1,187	1,064-1,325	1,200	1,088-1,322	1,229	0,952-1,588	AUC <sub>∞</sub>	1,184	1,062-1,319	1,198	1,088-1,320	1,248	0,970-1,605	Помірне порушення порівняно з нормальною функцією	S <sub>max</sub>	1,109	0,875-1,404	1,167	0,941-1,448	0,926	0,667-1,285	AUC <sub>t</sub>	1,331	1,108-1,598	1,354	1,151-1,593	1,359	1,042-1,772	AUC <sub>∞</sub>	1,325	1,106-1,587	1,352	1,150-1,559	1,348	1,038-1,750	Тяжке порушення порівняно з нормальною функцією	S <sub>max</sub>	1,144	0,841-1,555	1,223	0,924-1,619	1,127	0,824-1,541	AUC <sub>t</sub>	1,450	1,143-1,839	1,483	1,201-1,832	1,326	1,029-1,708	AUC <sub>∞</sub>	1,441	1,140-1,822	1,480	1,200-1,826	1,323	1,031-1,699
Група Тест проти контролю	Параметр			Регресійний аналіз eGFR		Регресійний аналіз CL <sub>CR</sub>		Коваріаційний аналіз																																																																													
				Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал																																																																												
Незначне порушення порівняно з нормальною функцією	S <sub>max</sub>	1,064	0,923 -1,226	1,097	0,964-1,249	1,046	0,765-1,430																																																																														
	AUC <sub>t</sub>	1,187	1,064-1,325	1,200	1,088-1,322	1,229	0,952-1,588																																																																														
	AUC <sub>∞</sub>	1,184	1,062-1,319	1,198	1,088-1,320	1,248	0,970-1,605																																																																														
Помірне порушення порівняно з нормальною функцією	S <sub>max</sub>	1,109	0,875-1,404	1,167	0,941-1,448	0,926	0,667-1,285																																																																														
	AUC <sub>t</sub>	1,331	1,108-1,598	1,354	1,151-1,593	1,359	1,042-1,772																																																																														
	AUC <sub>∞</sub>	1,325	1,106-1,587	1,352	1,150-1,559	1,348	1,038-1,750																																																																														
Тяжке порушення порівняно з нормальною функцією	S <sub>max</sub>	1,144	0,841-1,555	1,223	0,924-1,619	1,127	0,824-1,541																																																																														
	AUC <sub>t</sub>	1,450	1,143-1,839	1,483	1,201-1,832	1,326	1,029-1,708																																																																														
	AUC <sub>∞</sub>	1,441	1,140-1,822	1,480	1,200-1,826	1,323	1,031-1,699																																																																														
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Упадацитиніб у дозі 15 мг загалом добре переносився пацієнтами – як пацієнтами з нормальною функцією нирок, так і пацієнтами з порушенням функції нирок різного ступеня. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																																																																				
<p>22. Висновок</p>	<p>У пацієнтів із незначним, помірним і тяжким порушенням функції нирок центральні значення AUC<sub>∞</sub> для упадацитинібу були вищими відповідно на 18%, 33% та 44% порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (за результатами консервативного аналізу після виключення однієї крайньої дуже низької величини системного впливу у пацієнта з групи помірною порушення функції нирок). Центральні значення S<sub>max</sub> для упадацитинібу у людей з незначним, помірним і тяжким порушенням функції нирок були зіставними з відповідною величиною у людей з нормальною функцією нирок.</p>																																																																																				

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



## ЗВІТ про клінічне випробування

1.	<b>Назва лікарського засобу</b>	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2.	<b>Заявник</b>	«Е66Ві Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	<b>Виробник</b>	«Е66Ві Айєленд Ен Ел Бі. Бі.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «Е66Ві Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «Е66Ві», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4.	<b>Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація		
5.	<b>Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки безпеки та ефективності упадацитинібу (ABT-494) для індукції симптоматичної та ендоскопічної ремісії у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активної хвороби Крона, у яких відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість імуномодуляторів або терапії проти фактору некрозу пухлини. Остаточний звіт про клінічне дослідження 08 травня 2018 р.
6.	<b>Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 2
7.	<b>Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 17 березня 2015 р. Останній візит останнього пацієнта: 03 серпня 2017 р.
8.	<b>Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Період індукції: Австралія, Бельгія, Канада, Чеська Республіка, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нідерланди, Нова Зеландія, Норвегія, Польща, Румунія, Словаччина, Іспанія, Великобританія, США Розширена фаза: Бельгія, Канада, Чеська Республіка, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нідерланди, Нова Зеландія, Норвегія, Польща, Румунія, Словаччина, Іспанія, Великобританія, США
9.	<b>Кількість досліджуваних</b>	<u>Період індукції:</u> Запланована кількість пацієнтів: 210 (175 – для упадацитинібу, 35 – для плацебо) Кількість пацієнтів, для яких провели аналіз: 220 (183 – у групі застосування упадацитинібу, 37 – у групі застосування плацебо) <u>Розширена фаза (подвійне сліпе та відкрите лікування):</u> Повторну рандомізацію провели для 180 пацієнтів (приймали препарат 178 пацієнтів); 60 пацієнтів перевели на відкрите лікування через неадекватну відповідь.
10.	<b>Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Метою цього дослідження була оцінка ефективності та безпеки упадацитинібу (ABT-494) при його багаторазовому введенні порівняно з плацебо, а також оцінка фармакокінетики упадацитинібу після його перорального введення у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активної хвороби Крона, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість імунодепресантів або терапії проти фактору некрозу пухлини.

<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це багато центрове, рандомізоване дослідження II фази складалося з періоду скринінгу тривалістю до 35 днів, 16-тижневого періоду подвійно сліпого індукційного лікування, 36-тижневої розширеної фази подвійного сліпого лікування та 30-денного періоду подальшого спостереження. Для пацієнтів, які відповідали критеріям придатності, проводили рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1: 1: 1: 1: 1 до однієї з груп лікування під час періоду індукції (3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу, 24 мг двічі на добу або 24 мг 1 раз на добу або відповідне плацебо). У Тиждень 16 наприкінці періоду індукції розпочинали 36-тижневу фазу розширеного подвійно сліпого лікування, і всім пацієнтам проводили повторну рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1: 1: 1 для призначення однієї з 3 доз упадацитинібу (3 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу або 24 мг 1 раз на добу). Пацієнтів, у яких у Тиждень 20 або після цього не досягалося значуще зменшення симптомів, на думку дослідника, та які відповідали критеріям неадекватної відповіді, переводили на відкрите лікування у дозі 12 мг двічі на добу до завершення розширеного періоду лікування.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, мали вік від 18 до 75 років (включно), діагноз хвороби Крона клубової кишки, ободової кишки або клубової та ободової кишки, поставлений протягом <math>\geq 3</math> місяців до початку дослідження, підтверджений результатами ендоскопії під час періоду скринінгу. У пацієнтів, придатних для участі у дослідженні, середньодобова частота рідких / дуже м'яких випорожнень (SF), повинна була становити <math>\geq 2,5</math> або середньодобовий показник болю у животі (AP) <math>\geq 2,0</math> балів, індекс активності хвороби Крона (CDAI) від <math>\geq 220</math> до <math>\leq 450</math> балів, а також спрощений ендоскопічний показник для хвороби Крона (SES-CD) повинен був становити <math>\geq 6</math> балів (або <math>\geq 4</math> балів для пацієнтів з ізольованим захворюванням клубової кишки) на підставі результатів, підтверджених у центральній лабораторії. У пацієнтів повинна була відмічатися неадекватна відповідь або непереносимість попереднього лікування імунодепресантами або лікарським засобом проти фактору некрозу пухлини (наприклад, інфліксимабом, адалімумабом або цертолізумабом).</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>ABT-494 у дозі 3 мг, капсули для перорального введення ABT-494 у дозі 12 мг, капсули для перорального введення</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Відповідне плацебо, капсули для перорального введення</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Пацієнти могли протягом усього періоду дослідження продовжувати застосовувати аміносаліцилати у стабільних дозах, антибіотики, пов'язані з хворобою Крона та/або метотрексату. Пацієнти, які на початку участі у дослідженні застосовували пероральні кортикостероїдні засоби у стабільних дозах, повинні були у тиждень 2 розпочати поступове зниження дози перорального кортикостероїдного засобу.</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Основними кінцевими параметрами ефективності були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ендоскопічна ремісія у Тиждень 12/16;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія у Тиждень 16.</li> </ul> <p>Другорядними кінцевими параметрами ефективності для <u>періоду індукції</u> були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягався індекс активності хвороби</li> </ul>

	<p>Крона (CDAI) &lt; 150 у Тиждень 16;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна кількість пацієнтів зі зниженням індексу активності хвороби Крона на <math>\geq 70</math> балів у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів зі зниженням індексу активності хвороби Крона на <math>\geq 100</math> балів у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія у Тиждень 12;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ремісія у Тиждень 16 (ендоскопічна ремісія у Тиждень 12/16 та клінічна ремісія у Тиждень 16);</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь у Тиждень 16 (ендоскопічна відповідь у Тиждень 12/16 та клінічна відповідь у Тиждень 16);</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічною відповіддю у Тиждень 12/16;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь у Тиждень 16;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів з середньодобовою частотою рідких / дуже м'яких випорожнень <math>\geq 2,5</math> ТА з середньодобовим показником болю у животі <math>\geq 2,0</math> балів на початку дослідження, у яких досягалася клінічна ремісія у Тиждень 16;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 16 досягався індекс активності хвороби Крона (CDAI) &lt; 150, серед пацієнтів, які приймали кортикостероїдні засоби на початку дослідження;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ремісія у Тиждень 16 без застосування кортикостероїдних засобів, серед пацієнтів, які приймали кортикостероїдні засоби на початку дослідження;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія у Тиждень 16 без застосування кортикостероїдних засобів, серед пацієнтів, які приймали кортикостероїдні засоби на початку дослідження;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ендоскопічна ремісія у Тиждень 12/16 без застосування кортикостероїдних засобів, серед пацієнтів, які приймали кортикостероїдні засоби на початку дослідження;</li> <li>• Зміна концентрації кальпротектину у калі у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна концентрації кальпротектину у калі у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна концентрації високочутливого С-реактивного білка у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна результатів, отриманих за допомогою шкали для оцінки запального захворювання кишечника (шкала IBDQ), у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна кількості балів за шкалою IBDQ у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> </ul>
--	--

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності (продовження)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ремісія у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом, серед пацієнтів з ізольованим захворюванням клубової кишки;</li> <li>• Зміна показника болю у животі у Тиждень 12 і Тиждень 16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася зменшення показника SES-CD (спрощений ендоскопічний показник для хвороби Крона) на &gt; 50% або у яких досягалася ендоскопічна ремісія у Тиждень 12/16 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася модифікована клінічна ремісія у Тиждень 16, серед пацієнтів з середньодобовою частотою рідких / дуже м'яких випорожнень <math>\geq 4,0</math> або з середньодобовим показником болю у животі <math>\geq 2,0</math> балів на початку дослідження;</li> </ul> <p>Другорядними кінцевими параметрами ефективності для <u>розширеної фази</u> були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ремісія у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ендоскопічна ремісія у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 52 досягалася і ендоскопічна ремісія, і модифікована клінічна ремісія;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася клінічна ремісія.</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом зберігалася клінічна ремісія, серед пацієнтів з клінічною ремісією у Тиждень 16;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася модифікована клінічна ремісія;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом зберігалася модифікована клінічна ремісія, серед пацієнтів з модифікованою клінічною ремісією у Тиждень 16;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких показник SES-CD становить <math>\leq 2</math> у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких показник SES-CD становить 0 у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ендоскопічна відповідь у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася посилена ендоскопічна відповідь у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася ендоскопічне покращення у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких відмічалися ендоскопічні ознаки загоєння у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася клінічна відповідь;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася посилена клінічна відповідь;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом зберігалася посилена клінічна відповідь, серед пацієнтів з посиленою клінічною відповіддю у Тиждень 16;</li> </ul>
--	---



<p><b>16. Критерії оцінки ефективності (продовження)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом зберігалася клінічна відповідь, серед пацієнтів з середньодобовою частотою рідких / дуже м'яких випорожнень <math>\geq 2,5</math> TA з середньодобовим показником болю у животі <math>\geq 2,0</math> балів на початку фази індукції;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, які на початку фази індукції приймали кортикостероїдні засоби, а потім припинили застосування кортикостероїдних засобів, і у них з часом досягався індекс активності хвороби Крона (CDAI) <math>&lt; 150</math>;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, які на початку фази індукції приймали кортикостероїдні засоби, а потім припинили застосування кортикостероїдних засобів, і у них досягалася ремісія у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, які на початку фази індукції приймали кортикостероїдні засоби, а потім припинили застосування кортикостероїдних засобів, і у них з часом досягалася клінічна ремісія;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, які на початку фази індукції приймали кортикостероїдні засоби, а потім припинили застосування кортикостероїдних засобів, і у них з часом досягалася ендоскопічна ремісія;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягався індекс активності хвороби Крона <math>&lt; 150</math>;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів зі зниженням індексу активності хвороби Крона на <math>\geq 70</math> балів у тиждень 16 порівняно з початком фази індукції;</li> <li>• Зміна концентрації кальпротектину у калі через деякий час порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна концентрації високочутливого С-реактивного білка через деякий час порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна результатів, отриманих за допомогою шкали для оцінки запального захворювання кишечника (шкала IBDQ), у Тиждень 52 порівняно з початковим періодом;</li> <li>• Зміна кількості балів за Європейською анкетною для оцінки якості життя EuroQoL-5D у Тиждень 52 порівняно з початком фази індукції;</li> <li>• Зміна позакишкових проявів (EIM) у Тиждень 52 порівняно з початком фази індукції;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів з ізольованим захворюванням клубової кишки, у яких досягалася ремісія у Тиждень 52;</li> <li>• Відносна кількість пацієнтів з ізольованим захворюванням клубової кишки, у яких досягалася модифікована клінічна ремісія у Тиждень 52.</li> </ul>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Протягом усього дослідження проводили оцінку побічних явищ, фізикальне обстеження, клінічні лабораторні дослідження, реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) та визначали життєво важливі показники.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p><u>Період індукції</u></p> <p>Основні кінцеві параметри: для характеристики залежності відповіді від дози між 5 групами лікування упадацитинібом та групою застосування плацебо стосовно впливу на основні кінцеві параметри ефективності – частоти ендоскопічної ремісії у Тиждень 12/16 та частоти клінічної ремісії у Тиждень 16 використовували процедуру для множинних порівнянь та моделювання відповіді у залежності від дози. Для аналізу основних кінцевих параметрів ефективності використовували модифікований набір даних, згрупований у залежності від призначеного лікування, а для поповнення відсутніх даних застосовували підхід внесення даних, що відповідають відсутності відповіді. Цей набір даних включав дані, отримані для всіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію та прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час періоду індукційного лікування. Підгруповий аналіз основних кінцевих параметрів проводили у демографічних підгрупах для оцінки послідовності ефекту лікування, включаючи підгрупи у залежності від віку, статі, маси тіла, індексу маси тіла, раси та географічного регіону. Крім того, проводилися додаткові аналізи у підгрупах у залежності від характеристик захворювання та факторів стратифікації.</p> <p>Другорядні кінцеві параметри: для категорійних параметрів проводили парне порівняння різниці відносної кількості пацієнтів між групами дозування при використанні критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля з корекцією за ступенем тяжкості хвороби Крона на початку лікування та визначали 95%-ний довірчий інтервал для різниці відносної кількості пацієнтів. Для аналізу другорядних кінцевих параметрів використовували модифікований набір даних, згрупований у залежності від призначеного лікування, а для поповнення відсутніх даних застосовували підхід внесення даних, що відповідають відсутності відповіді. Для поповнення відсутніх даних при аналізі чутливості для другорядних категорійних параметрів також використовували метод перенесення вперед результату останньої оцінки.</p> <p>Аналіз неперервних другорядних параметрів ефективності з повторними вимірюваннями проводили за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). Для аналізу неперервних другорядних параметрів ефективності також використовували модель для коваріаційного аналізу (ANCOVA), яка включала такі фактори, як група лікування та ступінь тяжкості хвороби Крові на початку лікування, а коваріатом вважалася початкова величина відповідного параметру. Аналіз, проведений за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань, вважався основним аналізом для складання логічного висновку.</p> <p><u>Розширена фаза</u></p> <p>Для категорійних кінцевих параметрів, які оцінюються під час розширеної фази, проводили парне порівняння різниці відносної кількості пацієнтів між групою застосування упадацитинібу у дозі 3 мг двічі на добу та групами застосування упадацитинібу у більших дозах при використанні критерію хі-квадрат (або точного критерію Фішера, якщо очікувалося, що для <math>\geq 20\%</math> точкових порівнянь результат становитиме <math>&lt;5</math>), а також визначали 95%-ний довірчий інтервал на підставі нормальної апроксимації для різниці наданої відносної кількості пацієнтів. Для поповнення відсутніх даних для певного параметра застосовували підхід внесення даних, що відповідають відсутності відповіді, а при аналізі чутливості також використовували метод перенесення вперед результату останньої оцінки.</p> <p>Аналіз неперервних другорядних параметрів ефективності – частоти рідких / дуже м'яких випорожнень і ступеня болю у животі – проводили за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). Аналіз цих двох параметрів також проводили за допомогою моделі для коваріаційного аналізу, яка включала такий фактор, як група лікування, а коваріатом вважалася початкова величина для фази індукції. Аналіз, проведений за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань, вважався основним аналізом для складання логічного висновку.</p>
-------------------------------	--

<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p>Для всіх інших неперервних параметрів ефективності, які оцінюються під час розширеної фази, проводили аналіз за допомогою моделі для коваріаційного аналізу, яка включала такий фактор, як група лікування, а коваріатом вважалася початкова величина для фази індукції; для поповнення відсутніх даних використовувався принцип перенесення вперед результату останнього визначення або для аналізу використовувалися лише дані, які були фактично отримані. Для складання логічного висновку основним вважався аналіз при використанні принципу перенесення вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних.</p> <p>Для аналізу даних, отриманих під час фази розширення, також використовувалися різні набори даних, згруповані у залежності від призначеного лікування. Набір даних для пацієнтів, у яких з'явилася відповідь, і набір даних для пацієнтів з відсутньою відповіддю включали дані, отримані для всіх пацієнтів, яким провели повторну рандомізацію для фази розширеного подвійного сліпого лікування, у яких у Тиждень 16 з'явилася або не з'явилася реакція у відповідь на лікування, і ці набори даних використовували як основні набори даних для всіх аналізів ефективності. Набори даних для пацієнтів, у яких з'явилася клінічна відповідь, і набір даних для пацієнтів з відсутньою клінічною відповіддю включали дані, отримані для всіх пацієнтів, яким провели повторну рандомізацію для фази розширеного подвійного сліпого лікування, у яких у Тиждень 16 з'явилася або не з'явилася клінічна реакція у відповідь на лікування, і ці набори даних використовували для аналізу чутливості. Для пацієнтів, яких під час рандомізації протягом періоду індукції розподілили до групи застосування плацебо, проводили окремий аналіз для узагальнення даних.</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p><u>Період індукції</u></p> <p>Всі порівняння параметрів безпеки поводити у залежності від лікування, яке фактично проводилося пацієнту (набір даних для аналізу безпеки). Абсолютну та відносну кількість пацієнтів узагальнювали для всіх побічних явищ, які з'явилися під час лікування, включаючи побічні явища, що становлять особливий інтерес, для побічних явищ, класифікованих за допомогою Медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA) у залежності від переважного терміну та класу системних органів, для побічних явищ у залежності від зв'язку з досліджуваним препаратом, а також для побічних явищ у залежності від ступеня тяжкості. Різницю між групами лікування для загальної частоти побічних явищ, що з'явилися під час лікування, оцінювали за допомогою точного критерію Фішера. Зміни лабораторних даних та життєво важливих показників описували за допомогою статистичних параметрів та порівнювали за допомогою однобічного дисперсійного аналізу. Для порушених параметрів наводили таблиці змін та списки.</p> <p><u>Розширена фаза</u></p> <p>Всі порівняння параметрів безпеки поводити у залежності від лікування, яке фактично проводилося пацієнту (набір даних для аналізу безпеки) під час розширеної фази. Абсолютну та відносну кількість пацієнтів узагальнювали для всіх побічних явищ, які з'явилися під час лікування, включаючи побічні явища, що становлять особливий інтерес, для побічних явищ, класифікованих за допомогою Медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA) у залежності від переважного терміну та класу системних органів, для побічних явищ у залежності від зв'язку з досліджуваним препаратом, а також для побічних явищ у залежності від ступеня тяжкості. Зміни лабораторних даних та життєво важливих показників описували за допомогою статистичних параметрів та порівнювали за допомогою однобічного дисперсійного аналізу. Для порушених параметрів наводили таблиці змін та списки. Для кумулятивного аналізу безпеки використовували окремий набір даних «будь-яке застосування АВТ-494» (упадацитинібу), що складався з даних, отриманих в усіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу упадацитинібу протягом періоду індукції або фази розширення.</p>
--------------------------------------	---

<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики пацієнтів у групах введення упадацитинібу у різних дозах та у групі введення плацебо протягом періоду індукції загалом були збалансованими (Таблиця 5). Більше половини всіх пацієнтів (56,8%) були жінки, більшість пацієнтів належали до європеїдної раси, і вони не були іспанцями або латиноамериканцями, а вік більшості пацієнтів становив менше 65 років. Середній вік усіх пацієнтів становив 40,7 років. Ці демографічні характеристики є репрезентативним для загальної групи людей з хворобою Крона. Індекс маси тіла був єдиним демографічним змінним параметром, який суттєво розрізнявся між групами дозування у період індукції (P = 0,034); середній індекс маси тіла у пацієнтів у групі введення дози 24 мг 1 раз на добу був вищим, ніж у пацієнтів в усіх інших групах застосування упадацитинібу або у групі застосування плацебо.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p><u>Період індукції</u></p> <p>У Тиждень 12/16 протягом періоду індукційного подвійного сліпого лікування у пацієнтів у групах введення дози 3 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу, 24 мг двічі на добу та 24 мг один раз на добу досягався основний кінцевий критерій ефективності – ендоскопічна ремісія порівняно з групою застосування плацебо, а у пацієнтів у групі введення дози 6 мг двічі на добу досягався основний кінцевий критерій ефективності – клінічна ремісія у Тиждень 16. Серед багатьох другорядних параметрів ефективності протягом періоду індукції найбільш послідовне статистично достовірне та клінічно значуще покращення у Тиждень 16 порівняно з групою застосування плацебо відмічалось у групі введення дози 24 мг двічі на добу; такими параметрами були модифікована клінічна ремісія, клінічна відповідь, ендоскопічна відповідь, ендоскопічне покращення, ремісія, відповідь, зниження індексу CDAI на <math>\geq 70</math> балів, зниження індексу CDAI на <math>\geq 100</math> балів, клінічна ремісія без застосування стероїдів та індекс CDAI &lt;150 без застосування стероїдів.</p> <p>Під час періоду індукції у Тиждень 2 для концентрації вискоєфективного С-реактивного білка, а у Тиждень 4 для концентрації кальпротектину в калі у групі введення дози 24 мг двічі на добу спостерігалось більше зниження обох цих лабораторних параметрів порівняно з початковим періодом, що свідчить про швидке зменшення запалення у пацієнтів з активною хворобою Крона.</p> <p>У пацієнтів у групах введення дози 6 мг двічі на добу та 24 мг двічі на добу відмічалось покращення якості життя та працездатності за результати оцінки за допомогою анкет IBDQ, EQ-5D, WPAI та шкали для оцінки болю у животі, починаючи з Тижня 8 (для результату оцінки за допомогою анкети IBDQ), і таке покращення зберігалось протягом усього періоду індукції.</p> <p><u>Розширена фаза (подвійне сліпе лікування)</u></p> <p>Протягом фази розширеного лікування у пацієнтів у групі введення дози 12 мг двічі на добу, у яких раніше з'явилася відповідь, з часом досягалася статистично значуща клінічна ремісія, посилена ендоскопічна відповідь та з'являлися ендоскопічні ознаки загоєння порівняно з пацієнтами у групі введення дози 3 мг двічі на добу.</p> <p>Наприкінці розширеної фази (Тиждень 52) у групі введення дози 12 мг двічі на добу у пацієнтів, у яких раніше з'явилася відповідь, та у пацієнтів, у яких раніше з'явилася відповідь, спостерігалось набагато більше зниження середньої концентрації кальпротектину у калі порівняно з початковим періодом, що вказувало на стійке покращення маркерів запалення.</p> <p>У цілому, ці результати підтверджують ефективність упадацитинібу як засобу для лікування активної хвороби Крона у середньоважкій або важкій формі.</p>

<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Під час сліпого, плацебо-контрольованого періоду індукційного лікування протягом 16 тижнів пацієнти загалом добре переносили упадацитиніб у дозах 3 мг, 6 мг, 12 мг, 24 мг двічі на добу та 24 мг 1 раз на добу, про що свідчить частота побічних явищ, які з'явилися у період лікування, включаючи серйозні побічні явища та побічні явища, що становлять особливий інтерес; а також результати визначення клінічних лабораторних параметрів і життєво важливих показників. Серед пацієнтів, які приймали упадацитиніб в усіх дозах, відносна кількість пацієнтів, у яких з'явилися побічні явища протягом періоду індукційного лікування, була більшою порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, при цьому відносна кількість таких пацієнтів була найбільшою у групі введення дози 3 мг двічі на добу і найменшою – у групі введення дози 6 мг двічі на добу.</p> <p>Серед пацієнтів у групах введення упадацитинібу відносна кількість пацієнтів, у яких з'явилися серйозні побічні явища, була найбільшою у групі введення дози 12 мг двічі на добу і найменшою – у групі введення дози 6 мг двічі на добу, в якій відносна кількість пацієнтів з серйозними побічними явищами була такою самою (5,4%), як і у пацієнтів у групі застосування плацебо. Проте між групами введення упадацитинібу у різних дозах загалом не відмічався залежний від дози зв'язок для побічних явищ та серйозних побічних явищ протягом періоду індукції, і більшістю повідомлених побічних явищ та серйозних побічних явищ були порушення з боку таких класів системних органів, як «Розлади з боку шлунково-кишкового тракту» та «Інфекції та інвазії». Відносна кількість пацієнтів з побічними явищами, які з'явилися під час лікування та призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, не розрізнялася між групою застосування упадацитинібу (разом) та групою застосування плацебо, і була найбільшою у групі введення дози 12 мг двічі на добу. Частота інфекцій у групах введення упадацитинібу у кількісному відношенні була вищою порівняно з групою застосування плацебо. Загалом, частота побічних явищ, які становили особливий інтерес, була досить низькою та подібною для всіх категорій таких побічних явищ. Протягом періоду індукційного лікування у дослідженні не було зареєстровано жодного випадку смерті, хоча перед початком лікування було повідомлено про смерть одного пацієнта, який не пройшов відбіркові обстеження і не був включений до дослідження.</p> <p>Після повторної рандомізації пацієнтів у Тиждень 16 з розподілом до груп застосування упадацитинібу у дозі 3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу, або 24 мг один раз на добу пацієнти і надалі добре переносили упадацитиніб до Тижня 52 фази розширеного подвійного сліпого лікування. Відносна кількість пацієнтів, у яких з'явилися побічні явища під час фази розширеного подвійно сліпого лікування, була найбільшою у групі введення дози 3 мг двічі на добу, а найменшою – у групі введення дози 6 мг двічі на добу. У групі введення дози 3 мг двічі на добу також відмічалася найбільша відносна кількість пацієнтів з серйозними побічними явищами порівняно з іншими групами дозування. Як і під час періоду індукції, для повідомлених побічних явищ та серйозних побічних явищ у групах застосування упадацитинібу під час розширеної фази не спостерігалася залежність частоти явищ від дози. Відносна кількість пацієнтів з побічними явищами, які з'явилися під час лікування та призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, була подібною в усіх групах дозування під час фази розширеного подвійно сліпого лікування, за винятком групи введення дози 6 мг двічі на добу, в якій не відмічалася жодного випадку появи під час лікування побічного явища, яке б призвело до припинення застосування досліджуваного препарату.</p> <p>Під час відкритого лікування відносна кількість пацієнтів з серйозними побічними явищами та побічними явищами, які з'явилися під час лікування та призвели до відміни досліджуваного препарату, була меншою у групі введення дози 24 мг двічі на добу порівняно з групою введення дози 12 мг двічі на добу, але відносна кількість пацієнтів з побічними явищами та серйозними побічними явищами, пов'язаними з досліджуваним препаратом, у групі введення дози 24 мг двічі на добу була меншою.</p>
--------------------------------------	---

<p><b>21. Результати оцінки безпеки (продовження)</b></p>	<p>Як і під час періоду індукції, частота побічних явищ, які становили особливий інтерес, під час розширеної фази була досить низькою та подібною для всіх категорій таких побічних явищ, за винятком серйозних інфекцій, кількість яких виявилася більшою у групі введення дози 3 мг двічі на добу. Для жодного побічного явища, яке становило особливий інтерес, не був встановлений зв'язок з дозою. Під час розширеної фази не було зареєстровано жодного випадку смерті як протягом періоду подвійного сліпого лікування, так і протягом періоду відкритого лікування.</p> <p>Протягом усього періоду дослідження середні для кожної групи величини основних загальних показників крові та клінічних біохімічних показників крові знаходились у межах нормальних лабораторних величин, очікуваних для цієї популяції учасників дослідження. Середні зміни загалом були незначними, і, ймовірно, відображали зміни, які спостерігаються у межах звичайної індивідуальної варіабельності. Ці зміни, як правило, не вважалися клінічно значущими.</p> <p>Зміни показників функції печінки порівняно з початковим періодом були нечастими, і у межах будь-якої групи дозування не відмічалось якоїсь послідовної картини змін. Жодний випадок не відповідав критеріям закону Хая для тяжкого лікарського ураження печінки.</p> <p>Зміни життєво важливих показників були незначними і не мали клінічного значення. Зміни порівняно з початковим періодом, які потенційно були клінічно значущими, відмічалися нечасто.</p>
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>У дослідженні М13-740 було продемонстровано послідовні переваги застосування упадацитинібу у дозі 24 мг двічі на добу порівняно з плацебо як для клінічних, так і для ендоскопічних кінцевих показників, лабораторних маркерів запалення і для результатів оцінки стану здоров'я, повідомлених пацієнтами з хворобою Крона середньоважкої або важкої форми активності, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість імунодепресантів або терапії проти фактору некрозу пухлини. Всі дози упадацитинібу добре переносилися пацієнтами, а профіль співвідношення переваг і ризику вказує на підтримку подальшого дослідження упадацитинібу в рамках III фази випробувань при хворобі Крона.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук

### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження за участю здорових дорослих і дорослих суб'єктів з ревматоїдним артритом з метою оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату АВТ-494 після його застосування в багаторазових дозах М13-845 Версія 1 23 жовтня 2014 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 05 листопада 2012 року Останній візит останнього досліджуваного: 13 грудня 2013 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 85; Фактична: 67; Завершили дослідження: 67; Оцінені за параметрами безпеки: 67; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 51.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	<u>Основна мета:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику препарату АВТ-494 після його перорального застосування у багаторазових зростаючих дозах у здорових дорослих суб'єктів Піддослідженні 1.</li> <li>• Оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику препарату АВТ-494 після його перорального застосування у багаторазових дозах у суб'єктів із ревматоїдним артритом (РА), які отримують лікування метотрексатом (МТХ) в стабільній дозі в Піддослідженні 2.</li> </ul> <u>Другорядні цілі:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити вплив багаторазових доз препарату АВТ-494 на фармакокінетику МТХ в Піддослідженні 2.</li> <li>• Визначити вплив МТХ на фармакокінетику багаторазових доз АВТ-494 у Піддослідженні 2.</li> </ul> <p><u>Пошукові цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити, чи інгібує препарат АВТ-494 активність янус-кінази (Jак), оцінюючи його вплив на певні підмножини лімфоцитів (тобто на природні клітини-кілери [NK]), активатори трансдукції сигналу фосфорилування транскрипції (STAT) та потенційно інші дослідницькі біомаркери в Піддослідженнях 1 і 2.</li> <li>• Вивчити вплив препарату АВТ-494 на інформаційну рибонуклеїнову кислоту (іРНК), пов'язану із механізмом запалення та дії лікарського засобу у Піддослідженні 2.</li> <li>• Вивчити потенційні сигнали відповіді захворювання в Піддослідженні 2.</li> <li>• Дослідити вплив тофацитинібу на підмножини лімфоцитів (тобто, на NK-клітини), STAT-фосфорилування та потенційно інші дослідницькі біомаркери в Піддослідженні 3.</li> </ul>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Піддослідження 1 – дослідження багаторазової зростаючої дози у здорових добровольців (MAD/HV) – було проведене як рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових пероральних доз препарату АВТ-494 у здорових суб'єктів. Сорок чотири (N = 44) суб'єкти взяли участь у цьому дослідженні та були рандомізовані у чотири групи (Групи 1 – 4), кожна по 11 суб'єктів. У кожній групі суб'єктам випадковим чином (співвідношення 8: 3) призначили препарат АВТ-494 або відповідне плацебо двічі на добу протягом 13 днів поспіль та один раз вранці Дня 14 разом з їжею. Застосовували такі дози препарату АВТ-494: 3 мг, 6 мг, 12 мг та 24 мг двічі на добу для Груп 1, 2, 3 та 4, відповідно. Зразки крові для аналізу концентрацій препарату АВТ-494 брали серією в День 1 та упродовж 12 годин після застосування ранкової дози (до застосування вечірньої дози). У День 14 були взяті зразки крові для кількісного визначення АВТ-494 до застосування ранкової дози та протягом 72 годин після неї. Зразки крові також брали перед ранковою дозою в Дні 5, 6, 7 та 13 для вимірювання найнижчих концентрацій препарату АВТ-494.</p> <p><u>Піддослідження 2 – дослідження багаторазових доз у суб'єктів із РА, які отримують МТХ у стабільній дозі (MD/RA)</u> – було проведене як рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах з метою оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових пероральних доз препарату АВТ -494 у суб'єктів із легким та середнім РА, які отримують лікування МТХ у стабільній дозі та загалом мають добрий стані здоров'я. Чотирнадцять (N = 14)</p>



	<p>суб'єктів взяли участь у цьому дослідженні та були рандомізовані в одну з чотирьох груп (Групи 1 – 4). Суб'єкти отримували 6 мг, 12 мг або 24 мг препарату АВТ-494 двічі на добу в Групах 1, 2 або 3, відповідно, або плацебо в Групі 4. Суб'єкти отримували досліджуваний препарат (АВТ-494 або плацебо) протягом 26 днів поспіль з їжею (Дні дослідження 3 – 28) та одноразову дозу досліджуваного препарату в День дослідження 29. Суб'єкти отримували лікування МТХ принаймні 3 місяці та мали перебувати на стабільній дозі МТХ 10 – 25 мг/тиждень протягом щонайменше 4 тижнів до застосування першої дози досліджуваного препарату, який застосовували в День дослідження 3, та мали продовжувати призначену їм щотижневу стабільну дозу МТХ у Дні дослідження 1, 8, 15, 22 та 29. Серії зразків для кількісного визначення МТХ брали до ранкової дози в День дослідження 1 і до моменту завершення 48 годин після застосування дози МТХ (до прийому першої дози досліджуваного препарату), а також до ранкової дози в День дослідження 29 і до моменту завершення 48 годин після застосування дози МТХ у День 29. Серії зразків крові для кількісного визначення АВТ-494 брали у День 3 та День 28 у період після застосування ранкової дози до моменту завершення 12 годин після застосування дози препарату АВТ-494 (до вечірньої дози досліджуваного препарату) а також до ранкової дози в День дослідження 29 і до моменту завершення 48 годин після застосування препарату АВТ-494.</p> <p><u>Піддослідження 3 – дослідження багаторазових доз тофацитинібу у здорових добровольців (Tofa/HV)</u> – проведене як відкрите дослідження в одній групі, призначене для збору інформації про безпеку, переносимість, фармакокінетику та біомаркери після введення кількох доз тофацитинібу здоровим суб'єктам. У дослідженні взяли участь дев'ять (N = 9) суб'єктів. Вони отримували 5 мг тофацитинібу двічі на добу протягом 13 днів поспіль (Дні 1 – 13) та один раз вранці у День 14. Серії зразків крові для вивчення фармакокінетики та кількісного визначення тофацитинібу брали у День 1 до застосування ранкової дози і до моменту завершення 12 годин після застосування дози досліджуваного препарату (до вечірньої дози досліджуваного препарату) та перед ранковою дозою у День 14 і до закінчення 72 годин після його застосування.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Учасниками Піддосліджень 1 та 3 стали добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, а Піддослідження 3 – віком від 18 до 75 років на момент Скринінгу. Суб'єкти дослідження були оцінені як такі, що загалом мають нормальний стан здоров'я (окрім РА протягом принаймні 6 місяців у випадку учасників Піддослідження 2) за результатами анамнезу, фізикального обстеження, оцінки основних показників життєдіяльності, результатів лабораторних досліджень та електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях. Жінки були в постменопаузі принаймні 2 роки</p>

	або були хірургічно стерильними, не були вагітними та не годували груддю. Чоловіки не виступали донорами сперми та користувалися презервативами з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату і до завершення 90 днів після останньої дози досліджуваного препарату.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне застосування Діапазон доз: 0 (плацебо), 3 мг
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Тофацитиніб (Xeljanz) Пероральне застосування Діапазон доз: 5 мг
<b>15. Супутня терапія</b>	Суб'єкти, яких включили в Піддослідження 2, мали отримувати базисну терапію МТХ принаймні 3 місяці, а в стабільних дозах від 10 до 25 мг на тиждень – принаймні упродовж 4 тижнів до застосування першої дози досліджуваного препарату (АВТ-494 або плацебо), який приймали в День дослідження 3. Учасник дослідження продовжував лікування МТХ у призначеній йому стабільній дозі увесь період своєї участі в дослідженні. Крім того, увесь період участі у дослідженні всі суб'єкти повинні були приймати харчову добавку у формі перорального фолату(або еквіваленту) щотижня, починаючи за 2 тижні до Дня дослідження 1. Фолат (або його еквівалент) не приймали у день застосування МТХ та наступного дня.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Не стосується.
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, основних показників життєдіяльності, даних фізикального обстеження та результатів лабораторних досліджень.
<b>18. Статистичні методи</b>	Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 узагальнені за днем дослідження та рівнем дозування у Піддослідженнях 1 та 2. Для Піддослідження 2 фармакокінетичні параметри МТХ узагальнені за днем дослідження та рівнем дозування препарату АВТ-494. У Піддослідженні 3 фармакокінетичні параметри тофацитинібу узагальнені за днем дослідження. Аналізи для Піддослідження 1 були проведені з метою оцінки досягнення препаратом АВТ-494 рівноважного стану, а також лінійної кінетики та пропорційності дози АВТ-494 та накопичення АВТ-494 в організмі. Крім того, було проведено дисперсійний аналіз з метою порівняння здорових суб'єктів у Піддослідженні 1 та пацієнтів з РА в Піддослідженні 2. Фармакодинаміка: Біомаркери: Аналізи проведені для кожного з параметрів – ІЛ-6-індукованого фосфорилювання STAT3, ІЛ-7-індукованого

	<p>фосфорилування STAT5 та GMCSF-індукованого фосфорилування STAT5, які вимірювали шляхом кількісного аналізу зразків цільної крові <i>ex vivo</i>. Для Піддослідження 1 проведено аналіз із повторними вимірюваннями щодо відсоткового інгібування фосфорилування, отриманого у День дослідження 14, використовуючи при цьому початковий показник фосфорилування в якості коваріати. Аналіз проведено для кожної змінної в кожен момент вимірювання після початку застосування режиму АВТ-494.</p> <p>Біомаркери відповіді захворювання на лікування та клінічні оцінки: Біомаркери відповіді захворювання на лікування та клінічні оцінки активності ревматоїдного артриту збирали лише у Піддослідженні 2. Наведено описову статистику.</p> <p>Фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання:</p> <p>Популяційні ФК/ФД аналізи були проведені для характеристики фармакокінетики препарату АВТ-494 та тофацитинібу в плазмі та визначення кореляції фармакокінетичних профілів з ІЛ-6 та ІЛ-7-індукованим фосфорилуванням STAT в умовах <i>ex vivo</i> після застосування препарату АВТ-494 або тофацитинібу. Аналізи проводили за допомогою підходу на основі моделі змішаних ефектів. Була побудована модель для опису фармакокінетики препарату АВТ-494 у здорових суб'єктів та у суб'єктів із РА. Друга модель була побудована для опису фармакокінетики тофацитинібу у здорових суб'єктів. Емпіричні байесівські індивідуальні фармакокінетичні параметри з кінцевих фармакокінетичних моделей використали для побудови моделей експозиція – відповідь. При цьому дані стосовно АВТ-494 та тофацитинібу включали одночасно. Відповідні співвідношення коваріата-параметр досліджували у кожній моделі за допомогою процедур перспективного включення / зворотного виключення.</p> <p>Безпека:</p> <p>Усі суб'єкти, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені до аналізів безпеки. Побічні явища кодували за допомогою Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA). Кількість та відсоток суб'єктів, які повідомляли про виникнення побічних явищ, що з'явилися на тлі лікування, були підраховані за основним класом систем органів (SOC) та терміном переважного вжитку словника MedDRA з розподілом даних за рівнем дозування. Встановлено значення лабораторних досліджень та основних показників життєдіяльності, які були вище або нижче діапазону норми. Для Піддослідження 1 проведено аналіз ANCOVA стосовно даних загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та стандартного аналізу сечі у День дослідження 14. Для ЕКГ, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень проведено лінійний аналіз змішаних ефектів на основі планових вимірювань протягом 12 годин після застосування першої дози препарату</p>
--	--

	<p>АВТ-494. Другий аналіз провели за плановими вимірюваннями протягом 12 годин після останньої дози цього режиму (День 14). Для Піддослідження 3 зміни результатів клінічних лабораторних аналізів узагальнили наприкінці застосування досліджуваного препарату відносно початкового рівня.</p> <p>Набір пацієнтів у Піддослідження 2 припинили достроково. Через обмежені дані статистичного аналізу на безпеку, фармакодинамічні чи фармакокінетичні змінні для Піддослідження 2 не проводили. Наведено лише описову підсумкову статистику, за винятком дисперсійного аналізу (ANCOVA) фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 для порівняння здорових суб'єктів у Піддослідженні 1 із пацієнтами з RA в Піддослідженні 2.</p>																																																																																																						
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Піддослідження 1</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Середнє ± SD (мінімум – максимум)</th> </tr> <tr> <th>Група</th> <th>N</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Плацебо</td> <td>12</td> <td>30.7 ± 5.0 (25 – 40)</td> <td>78.4 ± 13.6 (57 – 96)</td> <td>177 ± 6.2 (167 – 187)</td> <td>25.0 ± 3.4 (20 – 30)</td> </tr> <tr> <td>3 мг BID</td> <td>8</td> <td>33.6 ± 9.4 (23 – 48)</td> <td>70.8 ± 7.4 (59 – 80)</td> <td>171 ± 9.8 (155 – 185)</td> <td>24.4 ± 3.0 (21 – 29)</td> </tr> <tr> <td>6 мг BID</td> <td>8</td> <td>37.0 ± 11.1 (26 – 54)</td> <td>75.7 ± 13.6 (56 – 89)</td> <td>173 ± 8.5 (157 – 181)</td> <td>25.3 ± 3.2 (21 – 29)</td> </tr> <tr> <td>12 мг BID</td> <td>8</td> <td>34.0 ± 7.3 (25 – 48)</td> <td>73.7 ± 8.6 (62 – 92)</td> <td>169 ± 6.5 (159 – 180)</td> <td>25.9 ± 2.5 (22 – 29)</td> </tr> <tr> <td>24 мг BID</td> <td>8</td> <td>28.4 ± 11.3 (22 – 56)</td> <td>76.1 ± 9.9 (62 – 91)</td> <td>175 ± 6.4 (165 – 184)</td> <td>24.9 ± 3.0 (20 – 28)</td> </tr> <tr> <td>Загалом</td> <td>32</td> <td>33.3 ± 9.9 (22 – 56)</td> <td>74.1 ± 9.9 (56 – 92)</td> <td>172 ± 7.9 (155 – 185)</td> <td>25.1 ± 2.9 (20 – 29)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BID = двічі на добу</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Піддослідження 2</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Середнє ± SD (мінімум – максимум)</th> </tr> <tr> <th>Група</th> <th>N</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Плацебо</td> <td>3</td> <td>58.7 ± 14.3 (43 – 71)</td> <td>62.5 ± 6.9 (55 – 67)</td> <td>165 ± 9.9 (154 – 173)</td> <td>22.9 ± 0.5 (22 – 23)</td> </tr> <tr> <td>6 мг BID</td> <td>4</td> <td>54.0 ± 9.4 (44 – 62)</td> <td>76.7 ± 17.6 (57 – 93)</td> <td>171 ± 11.4 (160 – 187)</td> <td>26.1 ± 4.5 (22 – 32)</td> </tr> <tr> <td>12 мг BID</td> <td>3</td> <td>57.7 ± 4.7 (54 – 63)</td> <td>71.3 ± 11.7 (63 – 85)</td> <td>168 ± 6.0 (162 – 173)</td> <td>25.2 ± 4.1 (21 – 29)</td> </tr> <tr> <td>24 мг BID</td> <td>4</td> <td>65.8 ± 5.4 (58 – 70)</td> <td>85.7 ± 14.6 (71 – 101)</td> <td>172 ± 3.9 (166 – 174)</td> <td>29.0 ± 4.5 (23 – 33)</td> </tr> <tr> <td>Загалом</td> <td>11</td> <td>59.3 ± 8.3 (43 – 71)</td> <td>78.5 ± 14.9 (57 – 101)</td> <td>171 ± 7.3 (160 – 187)</td> <td>26.9 ± 4.3 (21 – 33)</td> </tr> </tbody> </table>	Піддослідження 1						Середнє ± SD (мінімум – максимум)						Група	N	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Плацебо	12	30.7 ± 5.0 (25 – 40)	78.4 ± 13.6 (57 – 96)	177 ± 6.2 (167 – 187)	25.0 ± 3.4 (20 – 30)	3 мг BID	8	33.6 ± 9.4 (23 – 48)	70.8 ± 7.4 (59 – 80)	171 ± 9.8 (155 – 185)	24.4 ± 3.0 (21 – 29)	6 мг BID	8	37.0 ± 11.1 (26 – 54)	75.7 ± 13.6 (56 – 89)	173 ± 8.5 (157 – 181)	25.3 ± 3.2 (21 – 29)	12 мг BID	8	34.0 ± 7.3 (25 – 48)	73.7 ± 8.6 (62 – 92)	169 ± 6.5 (159 – 180)	25.9 ± 2.5 (22 – 29)	24 мг BID	8	28.4 ± 11.3 (22 – 56)	76.1 ± 9.9 (62 – 91)	175 ± 6.4 (165 – 184)	24.9 ± 3.0 (20 – 28)	Загалом	32	33.3 ± 9.9 (22 – 56)	74.1 ± 9.9 (56 – 92)	172 ± 7.9 (155 – 185)	25.1 ± 2.9 (20 – 29)	Піддослідження 2						Середнє ± SD (мінімум – максимум)						Група	N	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Плацебо	3	58.7 ± 14.3 (43 – 71)	62.5 ± 6.9 (55 – 67)	165 ± 9.9 (154 – 173)	22.9 ± 0.5 (22 – 23)	6 мг BID	4	54.0 ± 9.4 (44 – 62)	76.7 ± 17.6 (57 – 93)	171 ± 11.4 (160 – 187)	26.1 ± 4.5 (22 – 32)	12 мг BID	3	57.7 ± 4.7 (54 – 63)	71.3 ± 11.7 (63 – 85)	168 ± 6.0 (162 – 173)	25.2 ± 4.1 (21 – 29)	24 мг BID	4	65.8 ± 5.4 (58 – 70)	85.7 ± 14.6 (71 – 101)	172 ± 3.9 (166 – 174)	29.0 ± 4.5 (23 – 33)	Загалом	11	59.3 ± 8.3 (43 – 71)	78.5 ± 14.9 (57 – 101)	171 ± 7.3 (160 – 187)	26.9 ± 4.3 (21 – 33)
Піддослідження 1																																																																																																							
Середнє ± SD (мінімум – максимум)																																																																																																							
Група	N	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																																																																																																		
Плацебо	12	30.7 ± 5.0 (25 – 40)	78.4 ± 13.6 (57 – 96)	177 ± 6.2 (167 – 187)	25.0 ± 3.4 (20 – 30)																																																																																																		
3 мг BID	8	33.6 ± 9.4 (23 – 48)	70.8 ± 7.4 (59 – 80)	171 ± 9.8 (155 – 185)	24.4 ± 3.0 (21 – 29)																																																																																																		
6 мг BID	8	37.0 ± 11.1 (26 – 54)	75.7 ± 13.6 (56 – 89)	173 ± 8.5 (157 – 181)	25.3 ± 3.2 (21 – 29)																																																																																																		
12 мг BID	8	34.0 ± 7.3 (25 – 48)	73.7 ± 8.6 (62 – 92)	169 ± 6.5 (159 – 180)	25.9 ± 2.5 (22 – 29)																																																																																																		
24 мг BID	8	28.4 ± 11.3 (22 – 56)	76.1 ± 9.9 (62 – 91)	175 ± 6.4 (165 – 184)	24.9 ± 3.0 (20 – 28)																																																																																																		
Загалом	32	33.3 ± 9.9 (22 – 56)	74.1 ± 9.9 (56 – 92)	172 ± 7.9 (155 – 185)	25.1 ± 2.9 (20 – 29)																																																																																																		
Піддослідження 2																																																																																																							
Середнє ± SD (мінімум – максимум)																																																																																																							
Група	N	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																																																																																																		
Плацебо	3	58.7 ± 14.3 (43 – 71)	62.5 ± 6.9 (55 – 67)	165 ± 9.9 (154 – 173)	22.9 ± 0.5 (22 – 23)																																																																																																		
6 мг BID	4	54.0 ± 9.4 (44 – 62)	76.7 ± 17.6 (57 – 93)	171 ± 11.4 (160 – 187)	26.1 ± 4.5 (22 – 32)																																																																																																		
12 мг BID	3	57.7 ± 4.7 (54 – 63)	71.3 ± 11.7 (63 – 85)	168 ± 6.0 (162 – 173)	25.2 ± 4.1 (21 – 29)																																																																																																		
24 мг BID	4	65.8 ± 5.4 (58 – 70)	85.7 ± 14.6 (71 – 101)	172 ± 3.9 (166 – 174)	29.0 ± 4.5 (23 – 33)																																																																																																		
Загалом	11	59.3 ± 8.3 (43 – 71)	78.5 ± 14.9 (57 – 101)	171 ± 7.3 (160 – 187)	26.9 ± 4.3 (21 – 33)																																																																																																		

	<p>ВІД = двічі на добу</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Піддослідження 3</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Середнє ± SD (мінімум – максимум)</th> </tr> <tr> <th>Група</th> <th>N</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 мг ВІД</td> <td>9</td> <td>33.2 ± 8.9</td> <td>71.2 ± 9.2</td> <td>169 ± 9.4</td> <td>25.0 ± 2.4</td> </tr> <tr> <td>Тофацитиніб</td> <td></td> <td>(20 – 47)</td> <td>(60 – 83)</td> <td>(156 – 185)</td> <td>(20 – 28)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ВІД = двічі на добу</p>	Піддослідження 3						Середнє ± SD (мінімум – максимум)						Група	N	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	5 мг ВІД	9	33.2 ± 8.9	71.2 ± 9.2	169 ± 9.4	25.0 ± 2.4	Тофацитиніб		(20 – 47)	(60 – 83)	(156 – 185)	(20 – 28)																																																																																																							
Піддослідження 3																																																																																																																																						
Середнє ± SD (мінімум – максимум)																																																																																																																																						
Група	N	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																																																																																																																																	
5 мг ВІД	9	33.2 ± 8.9	71.2 ± 9.2	169 ± 9.4	25.0 ± 2.4																																																																																																																																	
Тофацитиніб		(20 – 47)	(60 – 83)	(156 – 185)	(20 – 28)																																																																																																																																	
<b>20. Результати ефективності</b>	<p>Не стосується, оскільки первинною кінцевою точкою фази 1 є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики та фармакодинаміки представлені нижче.</p> <p>У наступних таблицях представлені середні ± стандартне відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 після його застосування двічі на добу у здорових добровольців у Піддослідженні 1.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Піддослідження 1 <sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)</th> <th>Група 1</th> <th>Група 2</th> <th>Група 3</th> <th>Група 4</th> </tr> <tr> <th>АВТ-494, 3 мг ВІД (N = 8)</th> <th>АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 8)</th> <th>АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 8)</th> <th>АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>День дослідження 1</b></td> </tr> <tr> <td>С<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>19.0 ± 5.02</td> <td>29.4 ± 3.16</td> <td>58.1 ± 10.9</td> <td>126 ± 18.1</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (год)</td> <td>1.6 ± 0.8</td> <td>2.0 ± 0.3</td> <td>1.9 ± 0.7</td> <td>1.9 ± 0.4</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-12</sub> (нг*год/мл)</td> <td>75.3 ± 20.5</td> <td>134 ± 15.9</td> <td>270 ± 63.2</td> <td>540 ± 74.0</td> </tr> <tr> <td>С<sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг</td> <td>6.33 ± 1.67</td> <td>4.91 ± 0.53</td> <td>4.84 ± 0.91</td> <td>5.25 ± 0.75</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-12</sub> (нг*год/мл)/мг</td> <td>25.1 ± 6.83</td> <td>22.3 ± 2.64</td> <td>22.5 ± 5.26</td> <td>22.5 ± 3.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. АВТ-494 застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 1 – 13, одноразову дозу застосовували у День дослідження 14.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Піддослідження 1 <sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)</th> <th>Група 1</th> <th>Група 2</th> <th>Група 3</th> <th>Група 4</th> </tr> <tr> <th>АВТ-494, 3 мг ВІД (N = 8)</th> <th>АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 8)</th> <th>АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 8)</th> <th>АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>День дослідження 14</b></td> </tr> <tr> <td>С<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>18.5 ± 5.41</td> <td>28.8 ± 3.67</td> <td>57.6 ± 11.0</td> <td>119 ± 16.9</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (год)</td> <td>1.7 ± 0.9</td> <td>2.1 ± 0.4</td> <td>2.2 ± 0.5</td> <td>1.8 ± 0.3</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-12</sub> (нг*год/мл)</td> <td>78.3 ± 20.3</td> <td>138 ± 16.7</td> <td>271 ± 52.7</td> <td>529 ± 62.6</td> </tr> <tr> <td>Strough (нг/мл)</td> <td>1.46 ± 0.50</td> <td>2.29 ± 0.41</td> <td>4.54 ± 1.55</td> <td>9.50 ± 2.57</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (год) <sup>b, c</sup></td> <td>15.7 ± 10.6</td> <td>13.6 ± 8.5</td> <td>7.6 ± 4.8</td> <td>8.0 ± 4.2</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> F (год) <sup>b, d</sup></td> <td>3.2 ± 0.4</td> <td>3.3 ± 0.3</td> <td>3.2 ± 0.5</td> <td>3.3 ± 0.4</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год)</td> <td>40.7 ± 10.6</td> <td>43.9 ± 5.35</td> <td>45.5 ± 8.04</td> <td>46.1 ± 6.40</td> </tr> <tr> <td>С<sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг</td> <td>6.16 ± 1.80</td> <td>4.80 ± 0.61</td> <td>4.80 ± 0.91</td> <td>4.95 ± 0.71</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-12</sub>/доза (нг*год/мл)/мг</td> <td>26.1 ± 6.75</td> <td>23.1 ± 2.78</td> <td>22.6 ± 4.39</td> <td>22.0 ± 2.61</td> </tr> <tr> <td>Strough /доза (нг/мл)/мг</td> <td>0.49 ± 0.17</td> <td>0.38 ± 0.07</td> <td>0.38 ± 0.13</td> <td>0.40 ± 0.11</td> </tr> <tr> <td>CL<sub>T</sub>(л/год)</td> <td>7.46 ± 2.34</td> <td>8.05 ± 1.83</td> <td>9.70 ± 2.28</td> <td>8.58 ± 2.78</td> </tr> <tr> <td>f<sub>q</sub> (%)</td> <td>18.8 ± 4.99</td> <td>18.7 ± 5.76</td> <td>21.4 ± 3.80</td> <td>18.7 ± 5.92</td> </tr> <tr> <td>R<sub>ac</sub> С<sub>max</sub> <sup>e</sup></td> <td>0.9 (0.7 – 1.3)</td> <td>1.0 (0.8 – 1.1)</td> <td>1.0 (0.8 – 1.3)</td> <td>1.0 (0.8 – 1.0)</td> </tr> <tr> <td>R<sub>ac</sub> AUC<sub>0-12</sub> <sup>f</sup></td> <td>1.1 (0.9 – 1.2)</td> <td>1.0 (0.9 – 1.2)</td> <td>1.0 (0.9 – 1.1)</td> <td>1.0 (0.8 – 1.3)</td> </tr> </tbody> </table>	Піддослідження 1 <sup>a</sup>					Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	АВТ-494, 3 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)	<b>День дослідження 1</b>					С <sub>max</sub> (нг/мл)	19.0 ± 5.02	29.4 ± 3.16	58.1 ± 10.9	126 ± 18.1	T <sub>max</sub> (год)	1.6 ± 0.8	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.4	AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	75.3 ± 20.5	134 ± 15.9	270 ± 63.2	540 ± 74.0	С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	6.33 ± 1.67	4.91 ± 0.53	4.84 ± 0.91	5.25 ± 0.75	AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)/мг	25.1 ± 6.83	22.3 ± 2.64	22.5 ± 5.26	22.5 ± 3.08	Піддослідження 1 <sup>a</sup>					Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	АВТ-494, 3 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)	<b>День дослідження 14</b>					С <sub>max</sub> (нг/мл)	18.5 ± 5.41	28.8 ± 3.67	57.6 ± 11.0	119 ± 16.9	T <sub>max</sub> (год)	1.7 ± 0.9	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.5	1.8 ± 0.3	AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	78.3 ± 20.3	138 ± 16.7	271 ± 52.7	529 ± 62.6	Strough (нг/мл)	1.46 ± 0.50	2.29 ± 0.41	4.54 ± 1.55	9.50 ± 2.57	t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b, c</sup>	15.7 ± 10.6	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4.8	8.0 ± 4.2	t <sub>1/2</sub> F (год) <sup>b, d</sup>	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4	CL/F (л/год)	40.7 ± 10.6	43.9 ± 5.35	45.5 ± 8.04	46.1 ± 6.40	С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	6.16 ± 1.80	4.80 ± 0.61	4.80 ± 0.91	4.95 ± 0.71	AUC <sub>0-12</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	26.1 ± 6.75	23.1 ± 2.78	22.6 ± 4.39	22.0 ± 2.61	Strough /доза (нг/мл)/мг	0.49 ± 0.17	0.38 ± 0.07	0.38 ± 0.13	0.40 ± 0.11	CL <sub>T</sub> (л/год)	7.46 ± 2.34	8.05 ± 1.83	9.70 ± 2.28	8.58 ± 2.78	f <sub>q</sub> (%)	18.8 ± 4.99	18.7 ± 5.76	21.4 ± 3.80	18.7 ± 5.92	R <sub>ac</sub> С <sub>max</sub> <sup>e</sup>	0.9 (0.7 – 1.3)	1.0 (0.8 – 1.1)	1.0 (0.8 – 1.3)	1.0 (0.8 – 1.0)	R <sub>ac</sub> AUC <sub>0-12</sub> <sup>f</sup>	1.1 (0.9 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0 (0.8 – 1.3)
Піддослідження 1 <sup>a</sup>																																																																																																																																						
Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4																																																																																																																																		
	АВТ-494, 3 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)																																																																																																																																		
<b>День дослідження 1</b>																																																																																																																																						
С <sub>max</sub> (нг/мл)	19.0 ± 5.02	29.4 ± 3.16	58.1 ± 10.9	126 ± 18.1																																																																																																																																		
T <sub>max</sub> (год)	1.6 ± 0.8	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.4																																																																																																																																		
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	75.3 ± 20.5	134 ± 15.9	270 ± 63.2	540 ± 74.0																																																																																																																																		
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	6.33 ± 1.67	4.91 ± 0.53	4.84 ± 0.91	5.25 ± 0.75																																																																																																																																		
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)/мг	25.1 ± 6.83	22.3 ± 2.64	22.5 ± 5.26	22.5 ± 3.08																																																																																																																																		
Піддослідження 1 <sup>a</sup>																																																																																																																																						
Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4																																																																																																																																		
	АВТ-494, 3 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 8)	АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)																																																																																																																																		
<b>День дослідження 14</b>																																																																																																																																						
С <sub>max</sub> (нг/мл)	18.5 ± 5.41	28.8 ± 3.67	57.6 ± 11.0	119 ± 16.9																																																																																																																																		
T <sub>max</sub> (год)	1.7 ± 0.9	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.5	1.8 ± 0.3																																																																																																																																		
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	78.3 ± 20.3	138 ± 16.7	271 ± 52.7	529 ± 62.6																																																																																																																																		
Strough (нг/мл)	1.46 ± 0.50	2.29 ± 0.41	4.54 ± 1.55	9.50 ± 2.57																																																																																																																																		
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b, c</sup>	15.7 ± 10.6	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4.8	8.0 ± 4.2																																																																																																																																		
t <sub>1/2</sub> F (год) <sup>b, d</sup>	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4																																																																																																																																		
CL/F (л/год)	40.7 ± 10.6	43.9 ± 5.35	45.5 ± 8.04	46.1 ± 6.40																																																																																																																																		
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	6.16 ± 1.80	4.80 ± 0.61	4.80 ± 0.91	4.95 ± 0.71																																																																																																																																		
AUC <sub>0-12</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	26.1 ± 6.75	23.1 ± 2.78	22.6 ± 4.39	22.0 ± 2.61																																																																																																																																		
Strough /доза (нг/мл)/мг	0.49 ± 0.17	0.38 ± 0.07	0.38 ± 0.13	0.40 ± 0.11																																																																																																																																		
CL <sub>T</sub> (л/год)	7.46 ± 2.34	8.05 ± 1.83	9.70 ± 2.28	8.58 ± 2.78																																																																																																																																		
f <sub>q</sub> (%)	18.8 ± 4.99	18.7 ± 5.76	21.4 ± 3.80	18.7 ± 5.92																																																																																																																																		
R <sub>ac</sub> С <sub>max</sub> <sup>e</sup>	0.9 (0.7 – 1.3)	1.0 (0.8 – 1.1)	1.0 (0.8 – 1.3)	1.0 (0.8 – 1.0)																																																																																																																																		
R <sub>ac</sub> AUC <sub>0-12</sub> <sup>f</sup>	1.1 (0.9 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0 (0.8 – 1.3)																																																																																																																																		

Результати оцінки фармакокінетики (продовження)			
<p>a. АВТ-494 застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 1 – 13, одноразову дозу застосовували у День дослідження 14.</p> <p>b. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення.</p> <p>c. Кінцевий період напіввиведення.</p> <p>d. Функціональний період напіввиведення, розрахований як: <math>\ln(2) (\ln[C_{\max}/C_{\text{trough}}]/12)</math>; представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).</p> <p>e. <math>R_{AC} C_{\max}</math> = коефіцієнт накопичення (розрахований як відношення <math>C_{\max}</math> у День дослідження 14 до <math>C_{\max}</math> у День дослідження 1); представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).</p> <p>f. <math>R_{AC} AUC_{0-12}</math> = коефіцієнт накопичення (розрахований як відношення <math>AUC_{0-12}</math> у День дослідження 14 до <math>AUC_{0-12}</math> у День дослідження 1); представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).</p>			
<p>У наступній таблиці представлені середні ± стандартне відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів препарату АВТ-494 після його застосування двічі на добу у пацієнтів з легким та помірним РА, які отримують МТХ в стабільних дозах (із супутнім застосуванням або без нього) у Піддослідженні 2.</p>			
<b>Піддослідження 2 <sup>a</sup></b>			
<b>Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)</b>	<b>Група 1</b>	<b>Група 2</b>	<b>Група 3</b>
	<b>АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 4)</b>	<b>АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 3)</b>	<b>АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 8)</b>
<b>День дослідження 3</b>			
$C_{\max}$ (нг/мл)	39.4 ± 17.7	66.3 ± 6.77	150 ± 8.39
$T_{\max}$ (год)	2.3 ± 1.3	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.3
$AUC_{0-12}$ (нг*год/мл)	169 ± 43.1	296 ± 43.8	492 ± 111
$C_{\max}$ / доза (нг/мл)/мг	6.56 ± 2.94	5.53 ± 0.56	6.24 ± 0.35
$AUC_{0-12}$ (нг*год/мл)/мг	28.2 ± 7.18	24.7 ± 3.65	20.5 ± 4.62
$CL_T$ (л/год)	5.82 ± 2.06	3.57 ± 0.40 <sup>b</sup>	8.58 ± 1.02
$f_q$ (%)	15.7 ± 4.3	8.38 ± 0.69 <sup>b</sup>	17.3 ± 2.16
<p>a. АВТ-494 застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 3 – 28, одноразову дозу застосовували у День дослідження 29; щотижневі стабільні дози МТХ застосовували у Дні дослідження 1, 8, 15, 22 та 29.</p> <p>b. N = 2.</p>			

Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)	Підослідження 2 <sup>a</sup>		
	Група 1	Група 2	Група 3
	АВТ-494, 6 мг BID (N = 4)	АВТ-494, 12 мг BID (N = 3)	АВТ-494, 24 мг BID (N = 8)
	День дослідження 28		
С <sub>max</sub> (нг/мл)	47.1 ± 7.47	71.1 ± 14.8	129 ± 39.0
T <sub>max</sub> (год)	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.3	2.3 ± 1.4
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	231 ± 48.5	334 ± 49.4	637 ± 143
St <sub>rough</sub> (нг/мл)	5.81 ± 3.06	5.41 ± 0.98	15.3 ± 1.86
CL/F (л/год)	26.7 ± 4.96	36.4 ± 5.44	39.1 ± 9.79
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	7.84 ± 1.25	5.93 ± 1.23	5.37 ± 1.62
AUC <sub>0-12</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	38.5 ± 8.09	27.9 ± 4.12	26.5 ± 5.94
St <sub>rough</sub> /доза (нг/мл)/мг	0.97 ± 0.51	0.45 ± 0.08	0.64 ± 0.08
CL <sub>T</sub> (л/год)	6.94 ± 4.04	6.27 ± 2.79	6.31 ± 0.96
f <sub>q</sub> (%)	24.7 ± 13.7	17.4 ± 7.81	16.7 ± 4.56
R <sub>ac</sub> С <sub>max</sub> <sup>b</sup>	1.3 (0.9 – 1.9)	1.1 (0.9 – 1.2)	0.8 (0.7 – 1.1)
R <sub>ac</sub> AUC <sub>0-12</sub> <sup>c</sup>	1.4 (1.0 – 1.8)	1.2 (0.9 – 1.4)	1.3 (1.2 – 1.4)
<p>a. АВТ-494 застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 3 – 28, одноразову дозу застосовували у День дослідження 29; щотижневі стабільні дози МТХ застосовували у Дні дослідження 1, 8, 15, 22 та 29</p> <p>b. R<sub>ac</sub> С<sub>max</sub> = коефіцієнт накопичення (розрахований як відношення С<sub>max</sub> у День дослідження 28 до С<sub>max</sub> у День дослідження 3); представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).</p> <p>c. R<sub>ac</sub> AUC<sub>0-12</sub> = коефіцієнт накопичення (розрахований як відношення AUC<sub>0-12</sub> у День дослідження 28 до AUC<sub>0-12</sub> у День дослідження 3); представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).</p>			
Фармакокінетичні параметри препарату АВТ-494 (одиниці)	Підослідження 2 <sup>a</sup>		
	Група 1	Група 2	Група 3
	АВТ-494, 6 мг BID (N = 4)	АВТ-494, 12 мг BID (N = 3)	АВТ-494, 24 мг BID (N = 8)
	День дослідження 29		
С <sub>max</sub> (нг/мл)	42.4 ± 8.85	60.8 ± 4.01	154 ± 39.5
T <sub>max</sub> (год)	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.8	1.0 ± 0.5
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	215 ± 49.2	338 ± 14.5	665 ± 89.8
St <sub>rough</sub> (нг/мл)	4.63 ± 3.48	6.44 ± 1.09	14.9 ± 4.37
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b,c</sup>	9.5 ± 3.6	14.4 ± 5.3	11.5 ± 7.6
t <sub>1/2</sub> F (год) <sup>b,d</sup>	3.5 ± 0.9	3.7 ± 0.2	3.6 ± 0.1
CL/F (л/год)	29.0 ± 5.92	35.6 ± 1.56	36.5 ± 4.70
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	7.06 ± 1.48	5.07 ± 0.33	6.40 ± 1.64
AUC <sub>0-12</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	35.8 ± 8.19	28.1 ± 1.21	27.7 ± 3.74
St <sub>rough</sub> /доза (нг/мл)/мг	0.77 ± 0.58	0.54 ± 0.09	0.62 ± 0.18
CL <sub>T</sub> (л/год)	4.93 ± 2.41	4.96 ± 3.34	8.60 ± 1.30
f <sub>q</sub> (%)	16.1 ± 5.33	14.2 ± 9.76	23.6 ± 1.80
R <sub>ac</sub> С <sub>max</sub> <sup>e</sup> у День 29 до День 28	0.9 (0.8 – 1.1)	0.9 (0.7 – 1.0)	1.2 (1.1 – 1.4)
R <sub>ac</sub> AUC <sub>0-12</sub> <sup>e</sup> у День 29 до День 28	0.9 (0.9 – 1.0)	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0 (0.9 – 1.2)
<p>a. АВТ-494 застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 3 – 28, одноразову дозу застосовували у День дослідження 29; щотижневі стабільні дози МТХ застосовували у Дні дослідження 1, 8, 15, 22 та 29.</p> <p>b. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення.</p> <p>c. Кінцевий період напіввиведення.</p> <p>d. Функціональний період напіввиведення.</p> <p>e. Представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).</p>			

У наступних таблицях представлені середні ± стандартне відхилення (SD) фармакокінетичних параметрів МТХ після застосування стабільної дози МТХ разом або без супутнього застосування препарату АВТ-494 у суб'єктів з легким або середньотяжким РА у Піддослідженні 1.

Піддослідження 2 <sup>a</sup>				
Фармакокінетичні параметри МТХ (одиниці)	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 4)	АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 3)	АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 3)	Плацебо АВТ-494 (N = 4)
День дослідження 1				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	245 ± 63.6	278 ± 44.0	196 ± 58.6	318 ± 138
T <sub>max</sub> (год)	3.1 ± 2.0	2.7 ± 0.6	2.0 ± 1.7	2.0 ± 0.7
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	1450 ± 510	1640 ± 381	945 ± 350	1620 ± 479
AUC <sub>inf</sub> (нг*год/мл)	1470 ± 494	1670 ± 393	966 ± 365	1640 ± 470
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b</sup>	4.0 ± 2.6	4.0 ± 0.3	3.0 ± 1.1	3.9 ± 0.5
CL/F (л/год)	11.8 ± 6.43	8.36 ± 1.28	16.9 ± 8.89	11.2 ± 3.81
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	18.0 ± 10.0	20.7 ± 4.61	13.9 ± 4.29	18.8 ± 9.50
AUC <sub>t</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	97.2 ± 36.0	120 ± 19.7	67.8 ± 27.4	97.4 ± 39.3
AUC <sub>inf</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	98.9 ± 35.6	122 ± 20.0	69.3 ± 28.1	98.7 ± 38.8
CL <sub>T</sub> (л/год)	6.63 ± 3.79	6.13 ± 1.93	7.46 ± 0.70	4.32 ± 1.12
f <sub>q</sub> (%)	58.0 ± 28.6	74.3 ± 18.6	53.9 ± 25.1	44.9 ± 25.1

- a. АВТ-494 або плацебо застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 3 – 28, одноразову дозу застосовували у День дослідження 29; щотижневі стабільні дози МТХ застосовували у Дні дослідження 1, 8, 15, 22 та 29.
- b. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення.

Піддослідження 2 <sup>a</sup>				
Фармакокінетичні параметри МТХ (одиниці)	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	АВТ-494, 6 мг ВІД (N = 4)	АВТ-494, 12 мг ВІД (N = 3)	АВТ-494, 24 мг ВІД (N = 3)	Плацебо АВТ-494 (N = 4)
День дослідження 29				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	228 ± 23.0	255 ± 99.9	256 ± 29.3	354 ± 182
T <sub>max</sub> (год)	1.6 ± 0.5	2.7 ± 0.3	2.5 ± 0.5	2.1 ± 1.4
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	1480 ± 426	1750 ± 784	1340 ± 315	1570 ± 462
AUC <sub>inf</sub> (нг*год/мл)	1490 ± 424	1780 ± 791	1373 ± 324	1590 ± 458
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b</sup>	4.7 ± 1.3	4.2 ± 0.6	3.1 ± 1.3	3.8 ± 0.3
CL/F (л/год)	10.9 ± 3.43	8.14 ± 1.03	10.6 ± 1.61	11.3 ± 2.66
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	16.2 ± 7.21	18.0 ± 2.11	18.1 ± 1.75	21.3 ± 13.1
AUC <sub>t</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	96.5 ± 25.4	122 ± 14.4	94.1 ± 16.0	92.1 ± 28.9
AUC <sub>inf</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	97.5 ± 25.4	124 ± 14.7	96.4 ± 16.1	93.2 ± 28.4
CL <sub>T</sub> (л/год)	5.43 ± 2.02	4.78 ± 2.28	6.43 ± 0.75	5.80 ± 1.08
f <sub>q</sub> (%)	51.1 ± 20.1	58.8 ± 25.8	62.6 ± 3.99	56.5 ± 26.4
Співвідношення С <sub>max</sub> <sup>c</sup>	1.0 (0.8 – 1.1)	0.8 (0.8 – 1.1)	1.2 (1.0 – 2.2)	1.1 (1.0 – 1.2)
Співвідношення AUC <sub>inf</sub> <sup>d</sup>	1.0 (0.8 – 1.4)	0.9 (0.9 – 1.3)	1.1 (1.0 – 3.1)	0.9 (0.8 – 1.2)

- a. АВТ-494 або плацебо застосовували двічі на добу після їжі у Дні дослідження 3 – 28, одноразову дозу застосовували у День дослідження 29; щотижневі стабільні дози МТХ застосовували у Дні дослідження 1, 8, 15, 22 та 29.
- b. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення.
- c. Співвідношення С<sub>max</sub> розраховується як відношення С<sub>max</sub> у День дослідження 29 до С<sub>max</sub> у День дослідження 1; представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).
- d. Співвідношення AUC<sub>inf</sub> розраховується як відношення AUC<sub>0-12</sub> у День дослідження 29 до AUC<sub>0-12</sub> у День дослідження 1; представлені медіана та діапазон значень (мінімум – максимум).

У наступній таблиці представлені середні ± стандартне відхилення (SD)



фармакокінетичних параметрів тофацитинібу після його застосування двічі на добу здоровим добровольцям у Піддослідженні 3.		
<b>Піддослідження 3 *</b>		
<b>Фармакокінетичні параметри тофацитинібу (одиниці)</b>	<b>Тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на добу (N = 9)</b>	
	<b>День 1</b>	<b>День 14</b>
С <sub>max</sub> (нг/мл)	42.0 ± 10.0	40.9 ± 6.29
T <sub>max</sub> (год)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.5
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	139 ± 13.4	135 ± 14.2
C <sub>trough</sub> (нг/мл)	--	1.23 ± 0.44
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>b</sup>	--	2.3 ± 0.4
CL/F (л/год)	--	37.4 ± 4.05
С <sub>max</sub> / доза (нг/мл)/мг	8.39 ± 2.00	8.19 ± 1.26
AUC <sub>0-12</sub> /доза (нг*год/мл)/мг	27.8 ± 2.68	27.0 ± 2.84
C <sub>trough</sub> /доза (нг/мл)/мг	--	0.25 ± 0.09
<p>a. Тофацитиніб застосовували двічі на добу і у Дні дослідження 1 – 13, одноразову дозу тофацитинібу застосовували вранці у День дослідження 14.</p> <p>b. Гармонічне середнє ± псевдостандартне відхилення.</p>		
<p>Популяційний фармакокінетичний аналіз комбінованого об'єднаного масиву даних здорових добровольців та обмеженої кількості пацієнтів з РА, яких оцінювали в цьому дослідженні, дає підстави вважати, що кліренс препарату АВТ-494 приблизно на 20% нижчий у суб'єктів з РА, які отримують МТХ в стабільних дозах порівняно зі здоровими добровольцями.</p> <p><b>Результати оцінки фармакодинаміки:</b></p> <p>Після застосування багаторазових доз препарату АВТ-494 здоровим суб'єктам спостерігали інгібування ІЛ-6-індукованого фосфорилування STAT3 та ІЛ-7-індукованого фосфорилування STAT5. При цьому максимальне інгібування спостерігали через 1 годину після застосування препарату. Інгібування ІЛ-6- та ІЛ-7-індукованого фосфорилування STAT через 1 годину варіювало в діапазоні від 52% до 80% та від 21% до 82% для ІЛ-6 та ІЛ-7, відповідно, в усіх групах застосування препарату АВТ-494 двічі на добу.</p> <p>Встановлено статистично значущу тенденцію до зменшення кількості НК-клітин та НКТ відносно початкових рівнів зі збільшенням дози АВТ-494. При цьому більше зниження спостерігали при застосуванні АВТ-494 в дозах 12 мг та 24 мг порівняно з плацебо. Слід зазначити, що у День 15 спостерігали значне підвищення кількості НК-клітин в групі плацебо (+65,6%) порівняно з початковими рівнями. У День 35 не спостерігали статистично значущої тенденції у зміні кількості НК-клітин та НКТ при застосуванні АВТ-494. Невеликий розмір вибірки та індивідуальна варіативність цих значень обмежують висновки на основі цього масиву даних.</p> <p><b>Результати фармакокінетичного та фармакодинамічного моделювання:</b></p>		

	<p>Вплив препарату АВТ-494 або тофацитинібу на ІЛ-6- та ІЛ-7-індуковане фосфорилування STAT був описаний за допомогою моделей <math>E_{max}</math>. Оцінені на основі моделі значення <math>EC_{50}</math> при інгібуванні індукованого ІЛ-6 фосфорилування склали 23,1 нг/мл при застосуванні препарату АВТ-494 та 37,1 нг/мл при застосуванні тофацитинібу. Виходячи з молекулярної маси 380,4 у АВТ-494 та 312,4 у тофацитинібу, відповідні розрахунки <math>EC_{50}</math> становлять 60,7 та 119 нМ, відповідно, вказуючи на те, що АВТ-494 є більш потужним при інгібуванні фосфорилування, спричиненого ІЛ-6, аніж тофацитиніб. Оцінені на основі моделі значення <math>EC_{50}</math> при інгібуванні фосфорилування, викликаного ІЛ-7, становили 47,7 нг/мл при застосуванні АВТ-494 та 24,7 нг/мл при застосуванні тофацитинібу (125 нМ та 79,1 нМ відповідно), дозволяючи припустити, що тофацитиніб є більш сильним при інгібуванні ІЛ-7-індукованого фосфорилування STAT, ніж препарат АВТ-494.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Препарат АВТ-494 застосовували в багаторазових дозах до 24 мг двічі на добу у здорових суб'єктів протягом 14 днів у Піддослідженні 1, а разом із базисною терапією МТХ у стабільних дозах – протягом 28 днів у суб'єктів із РА у Піддослідженні 2. Тофацитиніб у багаторазових дозах по 5 мг застосовували здоровим добровольцям протягом 14 днів в Піддослідженні 3 двічі на добу.</p> <p>Загалом ані у здорових добровольців, ані у суб'єктів з РА не виявлено дозозалежної токсичності чи проблем безпеки при застосуванні препарату АВТ-494 у багаторазових дозах. Не встановлено тенденцій за характером побічних явищ. Всі побічні явища вважали легкими чи помірними за ступенем тяжкості. Під час дослідження не зафіксовано випадків смерті, інших серйозних побічних явищ або випадків припинення лікування через побічні явища. Головний біль був єдиним побічним явищем, про яке повідомляли більш ніж два суб'єкти в будь-якому режимі застосування АВТ-494 (2/8, 25%; Піддослідження 1: 3 мг та 12 мг АВТ-494 двічі на добу). Про всі інші побічні явища при застосуванні препарату АВТ-494 двічі на добу в обох Піддослідженнях 1 та 2 повідомляли максимум один суб'єкт (кожне явище). Одне побічне явище (1/9, 11,1%) – свербіж – було зафіксоване у Піддослідженні 3 після застосування тофацитинібу 5 мг двічі на добу здоровим добровольцям.</p> <p>Результати інших аналізів безпеки, включаючи зміни в окремих суб'єктів, зміни в динаміці та окремі клінічно значущі значення основних показників життєдіяльності, ЕКГ та результатів лабораторних досліджень, були незначними для кожної групи лікування.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Після перорального застосування багаторазових доз у здорових добровольців рівноважні концентрації препарату АВТ-494 досягаються у День 13. Однак, при цьому спостерігали незначну</p>

	<p>різницю (~13%) в середніх концентраціях препарату АВТ-494 перед застосуванням наступної дози між Днями 5 та 13.</p> <p>Рівноважна концентрація АВТ-494 (AUC, <math>C_{max}</math> та <math>C_{trough}</math>) суттєво не відхилялася від дозопропорційності в діапазоні доз від 3 мг до 24 мг двічі на добу. При застосуванні два рази на добу препарат АВТ-494 накопичується мінімально або не накопичується взагалі.</p> <p>Функціональний період напіввиведення АВТ-494, який оцінювали за співвідношенням <math>C_{max}</math> до <math>C_{trough}</math> при досягненні рівноважного стану, становив приблизно 3 години. Період кінцевого напіввиведення препарату АВТ-494 триває від 8 до 16 годин.</p> <p>Частка дози препарату АВТ-494, що виводиться з сечею у незміненому стані, становила від 19% до 21%.</p> <p>У суб'єктів із РА, які отримували стабільне лікування метотрексатом, середнє значення <math>T_{max}</math> препарату АВТ-494 становило приблизно 2 години після прийому їжі, так само як і у здорових добровольців. Середній коефіцієнт накопичення АВТ-494 при застосуванні двічі на добу варіював в діапазоні від 0,8 до 1,4. Функціональний <math>t_{1/2}</math> препарату АВТ-494 становить приблизно 4 години, а кінцевий <math>t_{1/2}</math> – від 9 до 14 годин. Концентрації АВТ-494 в організмі були порівнюваними при застосуванні разом із МТХ та без нього. Аналогічно, концентрації МТХ були порівнюваними при застосуванні разом із АВТ-494 та без нього.</p> <p>Плазмові концентрації тофацитинібу досягали пікових рівнів приблизно через 1 годину після застосування у Дні 1 та 14 5 мг двічі на добу у здорових добровольців. Гармонізоване середнє термінальної елімінації тофацитинібу становило 2,3 години.</p> <p>Популяційний фармакокінетичний аналіз комбінованого об'єднаного масиву даних здорових добровольців та обмеженої кількості пацієнтів з РА, яких оцінювали в цьому дослідженні, дає підстави вважати, що кліренс препарату АВТ-494 приблизно на 20% нижчий у суб'єктів з РА, які отримують МТХ в стабільних дозах порівняно зі здоровими добровольцями.</p> <p>Після застосування багаторазових доз препарату АВТ-494 здоровим суб'єктам спостерігали інгібування ІЛ-6-індукованого фосфорилування STAT3 та ІЛ-7-індукованого фосфорилування STAT5. При цьому максимальне інгібування спостерігали через 1 годину після застосування препарату. Інгібування ІЛ-6- та ІЛ-7-індукованого фосфорилування STAT через 1 годину варіювало в діапазоні від 52% до 80% та від 21% до 82% для ІЛ-6 та ІЛ-7, відповідно, в усіх групах застосування препарату АВТ-494 двічі на добу. У нижчому діапазоні досліджуваних доз (3 мг двічі на добу та 6 мг двічі на добу) величина інгібування ІЛ-6 була кількісно більшою, ніж величина інгібування ІЛ-7. При застосуванні найвищої досліджуваної дози (24 мг двічі на добу) величина інгібування ІЛ-6 була аналогічна величині інгібування ІЛ-7. Це відповідає селективності Jak1, яку має АВТ-494. Клінічне значення цього спостереження невідоме.</p>
--	---

	<p>Популяційне ФК/ФД моделювання фосфорилування STAT, спричиненого ІL-6- та ІL-7, після застосування АВТ-494 або тофацитинібу, показало, що вплив на ці біомаркери залежить від плазмових концентрацій, і що АВТ-494 був більш потужним у інгібуванні ІL-6-індукованого фосфорилування STAT та менш потужним при інгібуванні ІL-7-індукованого фосфорилування STAT порівняно з тофацитинібом.</p> <p>Встановлено тенденцію до зменшення кількості НК-клітин та НКТ зі збільшенням дози АВТ-494 протягом 14 днів у здорових добровольців. Клінічне значення цього спостереження невідоме. Виходячи з відомого механізму дії препарату АВТ-494, зміни у більш високих дозах АВТ-494 не є несподіваними. Не встановлено статистично значущої тенденції змін у В-клітинах, Т-клітинах та ретикулоцитах.</p> <p>Безпека та переносимість АВТ-494 за даними дослідження М13-845 відповідали спостереженням дослідження одноразових зростаючих доз АВТ-494, яке вперше було проведене за участю людини (дослідження М13-401). Не встановлено чітко вираженого взаємозв'язку побічних явищ з будь-якою групою дози АВТ-494. Жодних важких, серйозних або смертельних побічних явищ чи явищ, які призвели до відміни досліджуваного препарату, не виявлено.</p>
--	--

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження біодоступності трьох формул препарату АВТ-494 (гемігідрат АФІ) у формі таблеток з уповільненим вивільненням відносно формули препарату АВТ-494 (сіть тартрату) у формі капсул з негайним вивільненням, а також оцінка впливу їжі на обрані формули з уповільненим вивільненням у здорових дорослих М14-174 Версія 1 01 квітня 2016 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 14 травня 2015 року Останній візит останнього досліджуваного: 31 серпня 2015 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Частина 1: Запланована: 12; включені в дослідження: 10; завершили дослідження: 10; оцінені за параметрами безпеки: 10; оцінені за параметрами фармакокінетики: 10. Частина 2: Запланована: 10; включені в дослідження: 10; завершили дослідження: 10; оцінені за параметрами безпеки: 10; оцінені за параметрами фармакокінетики: 10. Частина 3: Запланована: 10; включені в дослідження: 10; завершили дослідження: 10; оцінені за параметрами безпеки: 10; оцінені за параметрами фармакокінетики: 9.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Частина 1 Оцінити відносну біодоступність трьох прототипів препарату АВТ-

	<p>494 у формі таблеток з уповільненим вивільненням (АВТ-494 по 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою – ДЛЗ) з препаратом АВТ-494 у формі капсул з негайним вивільненням (2 × АВТ-494 по 12 мг (сіль тартрат) у формі капсул – еталон).</p> <p>Частина 2</p> <p>Оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику одного прототипу препарату АВТ-494 у формі таблеток з уповільненим вивільненням.</p> <p>Частина 3</p> <p>Оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику другого прототипу препарату АВТ-494 у формі таблеток з уповільненим вивільненням.</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це відкрите рандомізоване дослідження фази 1 з вивчення одноразової дози складалося з трьох частин за участю 30 досліджуваних загалом. Частина 1 була обов'язковою; Частина 2 та Частина 3 були необов'язковими і залежали від результатів попередніх частин дослідження.</p> <p>Частина 1 проведена згідно з перехресним дизайном дослідження з чотирма режимами та чотирма періодами. Суб'єкти (n = 10) були випадковим чином розподілені до однієї з чотирьох послідовностей (не більше трьох пацієнтів на кожную послідовність). В частині 1 застосовували наступні режими:</p> <p>Режим А: 2 × препарат АВТ-494 по 12 мг, капсула з негайним вивільненням (АФІ у формі солі тартрату) в стані натщесерце (еталон).</p> <p>Режим В: формула 1 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (ДЛЗ).</p> <p>Режим С: формула 2 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (ДЛЗ).</p> <p>Режим D: формула 3 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (ДЛЗ).</p> <p>Частина 2 проведена згідно з перехресним дизайном з двома режимами та двома періодами. Суб'єкти (n = 10) були випадковим чином розподілені до однієї з двох послідовностей, по п'ять суб'єктів на кожную послідовність. Формулу препарату для частини 2 обрали після аналізу фармакокінетичних профілів, оцінених у частині 1. Режими для частини 2 були такими:</p> <p>Режим Е: формула 1 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце.</p> <p>Режим F: формула 1 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат</p>

<p><b>11. Дизайн клінічного випробування (продовження)</b></p>	<p>АФІ з вільною основою) після сніданку з високим вмістом жирів / висококалорійного сніданку.</p> <p>Частина 3 проведена згідно з перехресним дизайном з двома режимами та двома періодами. Суб'єкти (n = 10) були випадковим чином розподілені до однієї з двох послідовностей, по п'ять суб'єктів на кожен послідовність. Формулу препарату для Частини 3 обрали після аналізу фармакокінетичних профілів, оцінених у Частині 1. Режими для Частини 3 були такими:</p> <p>Режим G: формула 2 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце.</p> <p>Режим H: формула 2 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) після сніданку з високим вмістом жирів / висококалорійного сніданку.</p> <p>Зразки крові для кількісного визначення АВТ-494 збирали шляхом венепункції перед застосуванням препарату (0 год) та через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 та 48 годин після застосування препарату в кожному періоді дослідження.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років (включно станом на дату надання згоди). Суб'єкти повинні були мати загалом нормальний стан здоров'я за результатами вивчення анамнезу, фізикального обстеження, оцінки основних показників життєдіяльності, лабораторних досліджень та електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Спосіб застосування: оральний 24 мг</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Не стосується.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Побічні явища, основні показники життєдіяльності, фізикальні обстеження, ЕКГ, лабораторні дослідження.</p>

<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p>Частина 1:</p> <p>На основі лінійної моделі змішаних ефектів проведено аналіз для визначення <math>T_{max}</math>, константи елімінації термінальної фази (<math>\beta</math>), натуральних логарифмів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, а також <math>AUC_{\infty}</math> за допомогою програми SAS®, версія 9.3 PROC MIXED. У цій моделі враховано вплив послідовності, періоду та режиму лікування. При формуванні змішаної моделі кожен з режимів – Досліджуваний режим В, С або D (АВТ-494 у формі таблеток з уповільненим вивільненням по 24 мг) порівнювали з Еталонним режимом А (2 × АВТ-494 по 12 мг (сіть тартрату) у формі капсул з негайним вивільненням) за критерієм з рівнем значущості 0,05.</p> <p>Біодоступність кожного Досліджуваного режиму відносно біодоступності Режиму А оцінювали за процедурою з двома односторонніми критеріями з 90% довірчими інтервалами для різниці середніх, визначених методом найменших квадратів, в ході аналізу натуральних логарифмів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math>, а також <math>AUC_{\infty}</math>.</p> <p>Частина 2 та Частина 3</p> <p>Наступні аналізи були проведені окремо для фармакокінетичних параметрів Частини 2 та Частини 3. З метою оцінки впливу їжі на фармакокінетику досліджуваних режимів препарату АВТ-494 проведено аналіз на основі лінійної моделі змішаних ефектів для визначення <math>T_{max}</math>, <math>\beta</math>, а також натуральних логарифмів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> та <math>AUC_{\infty}</math> за допомогою тієї самої моделі, яку використовували у Частині 1. Однак при цьому застосовували структуру симетрії варіацій та коваріацій сполуки, оскільки лише два режими були використані в цьому аналізі. При формуванні змішаної моделі формула препарату з уповільненим вивільненням після їжі (Режим F у Частині 2 та Режим H у Частині 3) порівнювали з цією формулою у стані натщесерце (Режим E у Частині 2 та Режим G у Частині 3) за критерієм з рівнем значущості 0,05.</p> <p>Біодоступність формули препарату з уповільненим вивільненням після їжі (Режим F у Частині 2 та Режим H у Частині 3) відносно цієї формули у стані натщесерце (Режим E у Частині 2 та Режим G у Частині 3) оцінювали за процедурою з двома односторонніми критеріями з 90% довірчим інтервалом, який отримали за результатами аналізу натуральних логарифмів <math>C_{max}</math> та <math>AUC</math>. Ці довірчі інтервали отримано за процедурою, яку застосовували у Частині 1.</p>																								
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середнє ± SD</th> <th>Мінімум – максимум</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Частина 1 (N = 10)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>37,8 ± 11,0</td> <td>21 – 52</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>76,5 ± 13,3</td> <td>60,5 – 95,9</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>173 ± 9,12</td> <td>162 – 185</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>25,3 ± 2,92</td> <td>20,7 – 28,9</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">5 чоловіків (50%), 5 жінок (50%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">7 представників негроїдної раси (70%), 3 представника європеїдної раси (30%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середнє ± SD	Мінімум – максимум		Частина 1 (N = 10)		Вік (роки)	37,8 ± 11,0	21 – 52	Вага (кг)	76,5 ± 13,3	60,5 – 95,9	Зріст (см)	173 ± 9,12	162 – 185	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,3 ± 2,92	20,7 – 28,9	Стать	5 чоловіків (50%), 5 жінок (50%)		Раса	7 представників негроїдної раси (70%), 3 представника європеїдної раси (30%)	
	Середнє ± SD	Мінімум – максимум																							
	Частина 1 (N = 10)																								
Вік (роки)	37,8 ± 11,0	21 – 52																							
Вага (кг)	76,5 ± 13,3	60,5 – 95,9																							
Зріст (см)	173 ± 9,12	162 – 185																							
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,3 ± 2,92	20,7 – 28,9																							
Стать	5 чоловіків (50%), 5 жінок (50%)																								
Раса	7 представників негроїдної раси (70%), 3 представника європеїдної раси (30%)																								



		Частина 2 (N = 10)																																																											
	Вік (роки)	38,7 ± 9,81	23 – 54																																																										
	Вага (кг)	78,4 ± 9,47	62,2 – 95,8																																																										
	Зріст (см)	172 ± 8,38	158 – 182																																																										
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,4 ± 2,06	23,1 – 29,1																																																										
	Стать	7 чоловіків (70%), 3 жінки (30%)																																																											
	Раса	3 представника негроїдної раси (30%), 6 представників європеїдної раси (60%), 1 представник змішаної расової групи (10%)																																																											
		Частина 3 (N = 10)																																																											
	Вік (роки)	30,2 ± 6,32	23 – 41																																																										
	Вага (кг)	83,0 ± 9,40	67,4 – 96,5																																																										
	Зріст (см)	176 ± 6,05	164 – 183																																																										
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,8 ± 2,60	21,6 – 29,9																																																										
	Стать	9 чоловіків (90%), 1 жінка (10%)																																																											
	Раса	4 представника негроїдної раси (40%), 4 представника європеїдної раси (40%), 2 представника змішаної расової групи (20%)																																																											
ІМТ = індекс маси тіла																																																													
<b>20. Результати ефективності</b>	Не стосується, оскільки основна кінцева точка Фази 1 – це фармакокінетика. Результати фармакокінетичного дослідження представлені нижче.																																																												
	<p><b>Резюме / висновки</b></p> <p><b>Результати фармакокінетичного дослідження</b></p> <p><b>Частина 1:</b> Розрахунок точок і відповідних 90% довірчих інтервалів для визначення біодоступності представлені у наступній таблиці.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Режими досліджуваній vs. еталон</th> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>Еталон</th> <th>Розрахунок точок</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">B vs. A</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>49,0</td> <td>186</td> <td>0,263</td> <td>0,216 – 0,319</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>408</td> <td>587</td> <td>0,696</td> <td>0,618 – 0,783</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>420</td> <td>589</td> <td>0,714</td> <td>0,634 – 0,803</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">C vs. A</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>43,5</td> <td>186</td> <td>0,233</td> <td>0,192 – 0,284</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>395</td> <td>587</td> <td>0,673</td> <td>0,597 – 0,758</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>406</td> <td>589</td> <td>0,689</td> <td>0,612 – 0,776</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">D vs. A</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>37,3</td> <td>186</td> <td>0,200</td> <td>0,165 – 0,243</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>311</td> <td>587</td> <td>0,529</td> <td>0,470 – 0,596</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>334</td> <td>589</td> <td>0,566</td> <td>0,503 – 0,637</td> </tr> </tbody> </table> <p>Режим А: 2 × препарат АВТ-494 по 12 мг, капсули з негайним вивільненням (АФІ у формі солі тартрату) в стані натщесерце (еталон).                      Режим В: формула 1 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (ДЛЗ).                      Режим С: формула 2 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (ДЛЗ).                      Режим D: формула 3 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (ДЛЗ)..</p>				Режими досліджуваній vs. еталон	Фармакокінетичний параметр	Центральне значення		Відносна біодоступність		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал	B vs. A	C <sub>max</sub>	49,0	186	0,263	0,216 – 0,319	AUC <sub>t</sub>	408	587	0,696	0,618 – 0,783	AUC <sub>∞</sub>	420	589	0,714	0,634 – 0,803	C vs. A	C <sub>max</sub>	43,5	186	0,233	0,192 – 0,284	AUC <sub>t</sub>	395	587	0,673	0,597 – 0,758	AUC <sub>∞</sub>	406	589	0,689	0,612 – 0,776	D vs. A	C <sub>max</sub>	37,3	186	0,200	0,165 – 0,243	AUC <sub>t</sub>	311	587	0,529	0,470 – 0,596	AUC <sub>∞</sub>	334	589	0,566
Режими досліджуваній vs. еталон	Фармакокінетичний параметр	Центральне значення		Відносна біодоступність																																																									
		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал																																																								
B vs. A	C <sub>max</sub>	49,0	186	0,263	0,216 – 0,319																																																								
	AUC <sub>t</sub>	408	587	0,696	0,618 – 0,783																																																								
	AUC <sub>∞</sub>	420	589	0,714	0,634 – 0,803																																																								
C vs. A	C <sub>max</sub>	43,5	186	0,233	0,192 – 0,284																																																								
	AUC <sub>t</sub>	395	587	0,673	0,597 – 0,758																																																								
	AUC <sub>∞</sub>	406	589	0,689	0,612 – 0,776																																																								
D vs. A	C <sub>max</sub>	37,3	186	0,200	0,165 – 0,243																																																								
	AUC <sub>t</sub>	311	587	0,529	0,470 – 0,596																																																								
	AUC <sub>∞</sub>	334	589	0,566	0,503 – 0,637																																																								

<p><b>20. Результати ефективності (продовження)</b></p>	<p><b>Частина 2:</b> Розрахунок точок і відповідних 90% довірчих інтервалів для визначення біодоступності представлені у наступній таблиці.</p> <table border="1" data-bbox="579 405 1417 651"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Співвідношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th>Режим F після жирної їжі</th> <th>Режим E в стані натщесерце</th> <th>Розрахунок точок</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>66,8</td> <td>55,7</td> <td>1,200</td> <td>1,011 – 1,425</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>479</td> <td>386</td> <td>1,240</td> <td>1,120 – 1,372</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>487</td> <td>400</td> <td>1,220</td> <td>1,113 – 1,338</td> </tr> </tbody> </table> <p>Режим E: формула 1 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (еталон). Режим F: формула 1 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) після сніданку з високим вмістом жирів / висококалорійного сніданку (ДЛЗ).</p> <p><b>Частина 3:</b> Розрахунок точок і відповідних 90% довірчих інтервалів для визначення біодоступності представлені у наступній таблиці.</p> <table border="1" data-bbox="579 909 1417 1155"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Співвідношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th>Режим H після жирної їжі</th> <th>Режим G в стані натщесерце</th> <th>Розрахунок точок</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>85,4</td> <td>47,5</td> <td>1,800</td> <td>1,306 – 2,482</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>487</td> <td>400</td> <td>1,219</td> <td>1,057 – 1,407</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>497</td> <td>418</td> <td>1,189</td> <td>1,054 – 1,342</td> </tr> </tbody> </table> <p>Режим G: формула 2 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) в стані натщесерце (еталон). Режим H: формула 2 – препарат АВТ-494 в формі таблеток з уповільненим вивільненням в однократній дозі 24 мг (гемігідрат АФІ з вільною основою) після сніданку з високим вмістом жирів / висококалорійного сніданку (ДЛЗ).</p>	Фармакокінетичні параметри	Центральне значення		Співвідношення центральних значень		Режим F після жирної їжі	Режим E в стані натщесерце	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал	$C_{max}$	66,8	55,7	1,200	1,011 – 1,425	$AUC_t$	479	386	1,240	1,120 – 1,372	$AUC_{\infty}$	487	400	1,220	1,113 – 1,338	Фармакокінетичні параметри	Центральне значення		Співвідношення центральних значень		Режим H після жирної їжі	Режим G в стані натщесерце	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал	$C_{max}$	85,4	47,5	1,800	1,306 – 2,482	$AUC_t$	487	400	1,219	1,057 – 1,407	$AUC_{\infty}$	497	418	1,189	1,054 – 1,342
Фармакокінетичні параметри	Центральне значення		Співвідношення центральних значень																																														
	Режим F після жирної їжі	Режим E в стані натщесерце	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал																																													
$C_{max}$	66,8	55,7	1,200	1,011 – 1,425																																													
$AUC_t$	479	386	1,240	1,120 – 1,372																																													
$AUC_{\infty}$	487	400	1,220	1,113 – 1,338																																													
Фармакокінетичні параметри	Центральне значення		Співвідношення центральних значень																																														
	Режим H після жирної їжі	Режим G в стані натщесерце	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал																																													
$C_{max}$	85,4	47,5	1,800	1,306 – 2,482																																													
$AUC_t$	487	400	1,219	1,057 – 1,407																																													
$AUC_{\infty}$	497	418	1,189	1,054 – 1,342																																													
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Протестовані режими загалом добре переносилися суб'єктами. Окрім одного пацієнта з підвищенням рівнів КФК, які були тяжкими і потенційно мали загрозу для життя відповідно до застосованої класифікації, клінічно значущих результатів основних показників життєдіяльності або лабораторних досліджень у період дослідження не спостерігали. Про летальні випадки або серйозні побічні явища у цьому дослідженні не повідомляли.</p>																																																
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>У цьому дослідженні при вивченні формул 1, 2 та 3 препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням по 24 мг, центральні значення для площі АUC препарату АВТ-494 становили 71%, 69% та 57%, а центральні значення для <math>C_{max}</math> препарату АВТ-494 становили 26%, 23% та 20%, відповідно, порівняно з формулою препарату АВТ-494 у формі капсул з негайним вивільненням по 24 мг. Їжа з високим вмістом жирів збільшувала площу АUC формул 1 та 2 препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням приблизно на 20%. Їжа з високим вмістом жирів подовжувала <math>C_{max}</math> формул 1 та 2 препарату АВТ-494 з уповільненим вивільненням приблизно на 20% та 80%, відповідно, відносно стану натщесерце.</p>																																																

	Протестовані режими загалом добре переносилися суб'єктами, і нових проблем безпеки в цьому дослідженні виявлено не було.
--	--

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази III для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) з плацебо та адалімумабом у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію метотрексатом (МТХ) та не досягли адекватної відповіді на неї. М14-465 Тиждень 26 28 серпня 2018 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 01 грудня 2015 року Останній візит останнього досліджуваного: 02 лютого 2018 року (Тиждень 26)
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Аргентина, Австралія, Білорусь, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Бразилія, Болгарія, Канада, Чилі, Колумбія, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Франція, Німеччина, Греція, Гонконг, Угорщина, Ізраїль, Італія, Казахстан, Республіка Корея, Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Пуерто-Рико, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Тайвань (провінція Китаю), Туреччина, Україна, Великобританія, Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 1500 досліджуваних Фактична: 1629 досліджуваних
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Цілі у Період 1 цього дослідження: 1. Порівняти ефективність упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу з ефективністю плацебо, а також з ефективністю адалімумабу при лікуванні ознак і симптомів ревматоїдного артриту (РА) у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом (РА) в активній формі, які отримують

	<p>стабільну базисну терапію метотрексатом (МТХ) та не досягли адекватної відповіді на неї.</p> <p>2. Порівняти ефективність упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу з ефективністю плацебо при профілактиці прогресування структурних порушень у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію МТХ та не досягли адекватної відповіді на неї.</p> <p>3. Оцінити безпеку та переносимість упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу у порівнянні з плацебо та у порівнянні з адалімумабом у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію МТХ та не досягли адекватної відповіді на неї.</p> <p>Мета дослідження у Період 2 – оцінити довгострокову безпеку, переносимість й ефективність упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1.</p> <p>Датою зрізу даних для підготовки цього звіту про клінічне випробування є 02 лютого 2018 року, коли всі досліджувані мали пройти свій візит на Тижні 26 (впорядковані ключові радіографічні кінцеві точки дослідження). Тиждень 26 – це закінчення плацебо-контрольованої фази дослідження, включаючи дані для контрольованого на множинність аналізу основної кінцевої точки та впорядкованих ключових другорядних кінцевих точок оцінки ефективності. У цьому звіті про клінічне випробування представлено дані, отримані до моменту проведення кожним пацієнтом візиту на Тижні 26 у Період 1, за винятком наступних даних, які не були наявні до дати зрізу даних для підготовки цього звіту: всі дані на Тижні 26 стосовно 1 пацієнта, який пропустив свій плановий візит на Тижні 26, а також радіографічні дані на Тижні 26 стосовно ще двох пацієнтів.</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Це багатоцентрове дослідження фази III, що складається з двох періодів. Період 1 є 48-тижневим рандомізованим, подвійним сліпим періодом дослідження у паралельних групах, що контролюється плацебо та активним препаратом порівняння та проводиться з метою порівняння безпеки й ефективності упадацитинібу у дозі 15 мг один раз на добу з плацебо та з адалімумабом при лікуванні ознак і симптомів РА у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію МТХ та не досягли адекватної відповіді на неї. Період 1 також був запланований для порівняння ефективності упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу з плацебо при профілактиці прогресування структурних порушень.</p> <p>Період 2 є довготривалим розширеним періодом дослідження для оцінки безпеки, переносимості й ефективності упадацитинібу у дозі 15 один раз на добу у пацієнтів з РА, які завершили Період 1.</p> <p>Тривалість дослідження передбачатиме 35-денний скринінговий періоду; 48-тижневий рандомізований, подвійний сліпий період</p>

	лікування у паралельних групах, контрольований плацебо та активним препаратом порівняння (Період 1); довготривалий розширений період (який залишатиметься сліпим, до поки останній пацієнт не завершить Період 1) (до 5 років) (Період 2); 30-денний період подальшого спостереження (розмова по телефону або візит); а також розмова по телефону через 70 днів спостереження.
<b>12. Основні критерії включення</b>	Дорослі чоловіки та жінки, включені в це дослідження, повинні бути віком щонайменше 18 років, мати діагноз ревматоїдного артрити $\geq 3$ місяці, що також відповідає класифікаційним критеріям Американської колегії ревматології (ACR) / Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року для діагностики ревматоїдного артрити, та мати неадекватну відповідь на терапію МТХ. Можуть застосовуватися локальні інструкції стосовно дозування МТХ. Пацієнти, придатні до участі у цьому дослідженні, повинні мати $\geq 6$ набряклих суглобів (серед 66 оцінюваних суглобів) та $\geq 6$ хворобливих суглобів (серед 68 оцінюваних суглобів) під час візитів на етапі скринінгу та оцінки початкового стану; рівень високочутливого С-реактивного білка на етапі скринінгу має становити $\geq 5$ мг/л (за даними центральної лабораторії, при цьому верхня межа норми (ВМН) становить 2,87 мг/л). На етапі скринінгу пацієнти повинні мати також щонайменше одне явище: $\geq 3$ ерозій кісток за результатами рентгенографії; або $\geq 1$ ерозії кістки та позитивний ревматоїдний фактор; або $\geq 1$ ерозії кістки та наявність аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	Упадацитиніб 15 мг, таблетки з уповільненим вивільненням для перорального застосування
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Адалімумаб 40 мг/0,8 мл розчин для підшкірних ін'єкцій для підшкірного введення Відповідне плацебо адалімумабу розчину для підшкірних ін'єкцій для підшкірного введення Відповідне плацебо упадацитинібу таблеток для перорального застосування
<b>15. Супутня терапія</b>	Пацієнти повинні продовжувати призначену їм базисну терапію МТХ у стабільній дозі.

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Основною кінцевою точкою згідно з вимогами США/Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) є частка пацієнтів, які на Тижні 12 досягли відповіді ACR на рівні 20% (ACR20), а згідно з вимогами ЄС/Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) – частка пацієнтів, які на Тижні 12 досягли клінічної ремісії (CR) (що визначається за оцінкою активності захворювання за 28 пунктами (DAS28) [C-реактивний білок, СРБ] на рівні &lt; 2,6).</p> <p>Згідно з регуляторними вимогами США/FDA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками (упадацитиніб порівняно з плацебо, якщо не вказано іншого) стали: 1) зміна кількості балів за шкалою DAS28 (СРБ) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 2) зміна кількості балів за шкалою загальної оцінки Шарпа (mTSS) на Тижні 26 відносно початкової оцінки; 3) зміна кількості балів за Опитувальником для оцінки стану здоров'я – індексом інвалідності (HAQ-DI) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 4) показник відповіді ACR на рівні 50% (ACR50) на Тижні 12 (упадацитиніб є не гіршим за адаліумаб); 5) зміна кількості балів за короткою анкетною (SF-36) при оцінці фізичного компонента (PCS) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 6) частка пацієнтів, які досягли низької активності захворювання (LDA) за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні ≤ 3,2 на Тижні 12; 7) частка пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія за оцінкою DAS28 (СРБ) на Тижні 12; 8) частка пацієнтів, які досягли LDA за оцінкою CDAI на Тижні 12; 9) зміна ранкової скутості (тривалість) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 10) зміна результату оцінки втоми за шкалою для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (FACIT-F) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 11) показник відповіді ACR50 на Тижні 12 (упадацитиніб є кращим за адаліумаб); 12) зміна Оцінки пацієнтом болю на Тижні 12 відносно початкової оцінки (упадацитиніб є кращим за адаліумаб); а також 13) зміна оцінки за шкалою HAQ-DI на Тижні 12 відносно початкової оцінки (упадацитиніб є кращим за адаліумаб).</p> <p>Згідно з регуляторними вимогами ЄС/EMA впорядкованими ключовими другорядними кінцевими точками (упадацитиніб порівняно з плацебо, якщо не вказано іншого) стали: 1) зміна кількості балів за шкалою mTSS на Тижні 26 відносно початкової оцінки; 2) частка пацієнтів, які досягли LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні ≤ 3,2 на Тижні 12; 3) зміна оцінки за шкалою DAS28 (СРБ) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 4) зміна кількості балів за анкетною HAQ-DI на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 5) показник відповіді ACR20 на Тижні 12; 5) частка пацієнтів, у яких досягається LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні ≤ 3,2 на Тижні 12 (упадацитиніб не є гіршим за адаліумаб); 7) зміна кількості балів за анкетною SF-36 PCS на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 8) частка пацієнтів, які досягли LDA за оцінкою CDAI на Тижні 12; 9) зміна ранкової скутості (тривалість) на Тижні 12 відносно початкової оцінки; 10) зміна результату оцінки FACIT-F на Тижні</p>
--	---

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності (продовження)</b></p>	<p>12) частка пацієнтів без рентгенологічних ознак прогресування (визначається як зміна кількості балів на <math>\leq 0</math> за шкалою mTSS відносно початкової оцінки) на Тижні 26.</p> <p>11) частка пацієнтів без рентгенологічних ознак прогресування (визначається як зміна кількості балів на <math>\leq 0</math> за шкалою mTSS відносно початкової оцінки) на Тижні 26.</p> <p>Інші ключові другорядні кінцеві точки (упадацитиніб порівняно з плацебо) згідно з регуляторними вимогами США/FDA: 1) відповідь ACR50 на Тижні 12; 2) відповідь ACR на рівні 70% (ACR70) на Тижні 12; а також 3) частка пацієнтів без рентгенологічних ознак прогресування (визначається як зміна кількості балів на <math>\leq 0</math> за шкалою mTSS відносно початкової оцінки) на Тижні 26. Інші ключові другорядні кінцеві точки (упадацитиніб порівняно з плацебо) згідно з регуляторними вимогами ЄС/EMA: 1) відповідь ACR50 на Тижні 12; 2) відповідь ACR70 на Тижні 12.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>У період проведення дослідження оцінювали побічні явища (ПЯ), дані фізикального обстеження, результати лабораторних досліджень, електрокардіограми (ЕКГ), а також основні показники життєдіяльності.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p>Основна кінцева точка: Порівняння основної кінцевої точки проведено між групою упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу та групою плацебо з використанням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля з корегуванням на фактор стратифікації – застосування в анамнезі біологічних протиревматичних препаратів, які змінюють перебіг захворювання bDMARD (так/ні). Первинний аналіз проведено з підстановкою даних за відсутності відповіді на лікування (NRI). Допоміжний аналіз був також проведений в демографічних підгрупах з урахуванням віку, статі, ваги, індексу маси тіла, раси і географічного регіону з метою оцінки узгодженості лікувального ефекту. Також проведено додаткові аналізи в підгрупах на основі характеристик захворювання на момент оцінки початкового стану пацієнтів з урахуванням факторів стратифікації.</p> <p>Другорядні кінцеві точки: Для бінарних кінцевих точок повідомляли частоти та відсотки для кожної групи лікування. Проведено аналіз, аналогічний аналізу основної кінцевої точки. Окрім того, для показника відповіді ACR50 проведено аналіз з метою перевірки того, що упадацитиніб є не гіршим за адаліумаб з використанням 95% довірчого інтервалу (ДІ) для відмінності в лікуванні при маржі не меншої ефективності на рівні 10% згідно з регуляторними вимогами FDA/США. Подібний аналіз не меншої ефективності був проведений для показника LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) при 10% маржі згідно з регуляторними вимогами EMA/ЄС. Переваги упадацитинібу відносно адаліумабу тестували з використанням критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля з корегуванням на фактор стратифікації та застосування bDMARD в анамнезі. Для основних безперервних кінцевих точок, пов'язаних з РА (зміни оцінки DAS28 та HAQ-DI відносно початкового рівня), проведено</p>



**18. Статистичні методи  
(продовження)**

статистичну оцінку методом коваріаційного аналізу (ANCOVA) у поєднанні з підстановкою множинних даних (MI) для опрацювання відсутніх даних. Зокрема, в моделі ANCOVA лікування використовували як фіксований фактор, а значення відповідного показника на момент оцінки початкового стану пацієнта та фактор стратифікації (застосування bDMARD в анамнезі – так/ні) – як коваріати. Для інших безперервних кінцевих точок статистичний аналіз проводили з використанням моделі змішаних ефектів з повторними вимірюваннями (MMRM), де застосування bDMARD в анамнезі (так/ні) було основним фактором стратифікації. При застосуванні методів MI та MMRM повідомляли середнє, визначене методом найменших квадратів, і 95% ДІ для кожної групи рандомізованого лікування; різницю в лікуванні, визначену методом найменших квадратів, а також відповідні 95% ДІ та *p*-значення повідомляли при порівнянні групи упадацитинібу та групи плацебо. Для визначення зміни загальної оцінки пацієнтом болю відносно початкового рівня та зміни HAQ-DI відносно початкової оцінки перевіряли переваги упадацитинібу відносно адалімумабу.

Вторинні кінцеві точки, пов'язані з оцінкою mTSS: Лінійну екстраполяцію застосовували до всіх кінцевих точок, пов'язаних з оцінкою mTSS. Також був проведений аналіз даних за принципом «як спостерігали». При проведенні аналізу методом лінійної екстраполяції дані на Тижні 26 підставляли шляхом лінійної екстраполяції, використовуючи дані рентгенографії за період з моменту оцінки початкового стану до Тижня 14 для таких груп пацієнтів: досліджувані, яких перевели на інший досліджуваний препарат на Тижні 14, досліджувані, яким відмінили досліджуваний препарат до Тижня 18, та інші досліджувані (тобто ті, яких не перевели на інший досліджуваний препарат на Тижні 14, яким остаточно не відмінили досліджуваний препарат до Тижня 18), стосовно яких бракує даних рентгенографії до Тижня 26, проте щодо яких наявні дані до Тижня 14. Щодо частки пацієнтів без ознак прогресії захворювання за даними рентгенографії були представлені дані по частоті випадків та відсотки за кожною групою лікування. Був проведений аналіз, аналогічним тому, який застосовували по відношенню до основної кінцевої точки, за винятком використання лінійної екстраполяції при підстановці даних. Для характеристики змін в оцінці mTSS відносно початкової оцінки проведено статистичний аналіз з використанням моделі ANCOVA, де лікування та застосування bDMARD в анамнезі (так/ні) були фіксованими факторами, а відповідне значення на момент початкової оцінки – коваріатами. У випадку суттєвого відхилення даних від нормального розподілу, могли враховувати непараметричні методи аналізу, наприклад критерій суми рангів Вілкоксона, при порівнянні видів лікування. На основі аналізу з лінійною екстраполяцією представлено розрахунок точок і 95% ДІ за кожною групою рандомізованого лікування. Розрахунок точок,

<p><b>18. Статистичні методи (продовження)</b></p>	<p>95% ДІ та <i>p</i>-значення мали повідомляти, порівнюючи групу упадацитинібу з групою плацебо.</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Аналіз параметрів безпеки проводили на основі фактично отриманого лікування. Представлено 2 основних підгрупи для аналізу безпеки:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аналіз безпеки до Тижня 14 – дані безпеки до отримання терапії «спасіння».</li> <li>2. Аналіз безпеки до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) – дані безпеки до Тижня 26, окрім даних безпеки, одержаних після отримання пацієнтами терапії «спасіння» (тобто переведення на інше лікування).</li> </ol> <p>Аналіз безпеки до Тижня 26 (включаючи дані, отримані від пацієнтів, яких перевели з початково призначеного лікування на терапію «спасіння») був проведений за обраними параметрами. Безпеку оцінювали за ПЯ, даними фізикального обстеження, результатами лабораторних досліджень, ЕКГ та основними показниками життєдіяльності у період. За групами лікування були сформовані таблиці частоти ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (TEAE). Ці дані представлені за класом систем органів, ступенем важкості та взаємозв'язком з досліджуваним препаратом, який оцінював дослідник, а також терміном переважного вжитку відповідно до Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA). Були проаналізовані зміни основних показників життєдіяльності та результатів лабораторних досліджень відносно показників на момент початкової оцінки стану пацієнтів. Зміни лабораторних параметрів відносно початкового стану у визначені моменти часу представлені в формі таблиць. Відсутні дані не підставляли.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики були загалом збалансовані між групами рандомізованого лікування.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>До Тижня 26 Періоду 1 упадацитиніб в дозі 15 мг один раз на добу виявився більш ефективним за плацебо та адаліумаб з точки зору лікування ознак і симптомів РА та покращення фізичної функції у пацієнтів з помірно або сильно вираженим РА в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію МТХ та не досягли адекватної відповіді на неї. Упадацитиніб також виявився більш ефективним за плацебо з точки зору гальмування структурних пошкоджень. У цьому дослідженні досягнуто основних кінцевих точок на Тижні 12. При цьому відсоток пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 (основна кінцева точка за вимогами США/FDA) та клінічної ремісії за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні &lt; 2,6 (основна кінцева точка за вимогами ЄС/EMA), був вищим з більш високою статистичною значущістю в групі застосування упадацитинібу</p>

<p><b>20. Результати ефективності (продовження)</b></p>	<p>порівняно з групою плацебо. Дослідження також досягло всіх впорядкованих ключових вторинних кінцевих точок (із контролем множинності) зі статистичною значущістю в групі застосування упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу порівняно з групою плацебо. Усі попередньо визначені впорядковані кінцеві точки (із контролем множинності), які оцінювали не меншу ефективність та порівнювали переваги упадацитинібу відносно адалімумабу (зміна загальної оцінки пацієнтом болю відносно початкової оцінки [перевага] та оцінки HAQ-DI [перевага]; частка пацієнтів, які досягли LDA за оцінкою DAS28 (СРБ) на рівні <math>\leq 3,2</math> [не менша ефективність] та показника відповіді ACR50 [не менша ефективність і перевага] також були досягнуті на користь упадацитинібу. Інші ключові вторинні кінцеві точки також досягли номінальної статистичної значущості порівняно з плацебо. Швидке досягнення ефективності відмічали при застосуванні дози упадацитинібу. При цьому за всіма складовими відповіді ACR статистичну значущість спостерігали починаючи з Тижня 2, а для більшості інших змінних ефективності – вже на Тижні 2; покращення зберігалось до Тижня 12 і або зберігалось, або ще підвищилось після Тижня 12.</p>
<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>У цьому сліпому, контрольованому плацебо та активним препаратом порівняння періоді постійне лікування упадацитинібом упродовж 26 тижнів у дозі 15 мг один раз на добу загалом добре переносилося, що оцінювали за частотою появи ПЯ, які з'явилися на тлі лікування (TEAE), включаючи серйозні ПЯ (СПЯ), ПЯ, що призвели до відміни досліджуваного препарату, ПЯ, які представляють особливий інтерес (AESI), значення клінічних лабораторних досліджень та значення основних показників життєдіяльності.</p> <p>До Тижня 26 повідомили про 4 летальних випадки: 1 суб'єкт у групі адалімумабу помер через черепно-мозкову травму, 1 суб'єкт у групі плацебо помер внаслідок раптової смерті (зовнішнім комітетом з оцінки серцево-судинних явищ [САС] цей випадок підтверджено як серцево-судинна смерть), ще один суб'єкт у групі плацебо помер через пневмоцистну пневмонію, а ще один у групі адалімумабу помер через недостатність лівого шлуночка (цей випадок підтверджено САС як серцево-судинна смерть). Пневмоцистна пневмонія була єдиним випадком, що призвів до смерті і був оцінений дослідником як такий, що міг мати обґрунтовану можливість бути пов'язаним з досліджуваним препаратом. У групі упадацитинібу випадків смерті не зафіксовано.</p> <p>До Тижня 14 (до моменту можливого переходу на терапію «спасіння») жодного випадку TEAE не виявлено у <math>\geq 5\%</math> досліджуваних у будь-якій групі лікування. До Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) у <math>\geq 5\%</math> досліджуваних у будь-якій групі лікування повідомляли лише про інфекцію верхніх дихальних шляхів та назофарингіт.</p>

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>До Тижня 14 відсоток досліджуваних з ТЕАЕ, що призвели до відміни досліджуваного препарату, був вищим у групі адалімумабу (16 суб'єктів [4,9%]) порівняно з упадацитинібом (18 суб'єктів [2,8%]) та плацебо (12 суб'єктів [1,8%]). Відсоток досліджуваних з СПЯ був порівнюваним в усіх групах лікування (18 суб'єктів [2,8%] у групі упадацитинібу, 8 суб'єктів [2,4%] у групі адалімумабу та 14 суб'єктів [2,1%] у групі плацебо). Взагалі СПЯ спостерігали рівномірно у всіх групах лікування. Подібні результати спостерігали на Тижні 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) стосовно: ТЕАЕ, що призводили до відміни лікування (20 суб'єктів [6,1%] у групі адалімумабу порівняно 23 суб'єктами [3,5%] в групі упадацитинібу та 15 суб'єктів [2,3%] у групі плацебо) та СПЯ (24 суб'єкти [3,7%] в групі упадацитинібу, 14 суб'єктів [4,3%] у групі адалімумабу та 19 суб'єктів [2,9%] у групі плацебо).</p> <p>До Тижня 14 відсоток досліджуваних з АЕСІ був загалом порівнюваним у групах лікування, за винятком порушення функції печінки, нейтропенії та підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), про які повідомляли у більшій кількості суб'єктів у групі упадацитинібу порівняно з групою адалімумабу та плацебо, а також серйозних інфекцій, про які повідомляли в аналогічних відсотках у групах упадацитинібу та адалімумабу, які були вище, ніж у групі плацебо. Подібні результати спостерігали до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування).</p> <p>До Тижня 14 серйозні інфекції виявлено у 10 суб'єктів (1,5%) у групі упадацитинібу, у 4 суб'єктів – в групі адалімумабу (1,2%) та у 5 суб'єктів (0,8%) в групі плацебо. Повідомляли про несерйозний оперізуючий герпес у 5 суб'єктів (0,8%) у групі упадацитинібу та 1 суб'єкта (0,3%) у групі адалімумабу. Повідомлені опортуністичні інфекції включали кандидоз стравоходу (1 суб'єкт у групі упадацитинібу), оральний кандидоз (2 суб'єкти в групі упадацитинібу та 1 суб'єкт у групі адалімумабу) та пневмоцистну пневмонію (2 суб'єкти у групі плацебо). Отримано повідомлення про злоякісні новоутворення, що виникли на тлі лікування, лише у групах адалімумабу та плацебо. Йшлося про 2 базальноклітинні карциноми (по одному суб'єкту в групі адалімумабу та в групі плацебо) та 1 карциному шийки матки у групі плацебо. Отримано повідомлення про 2 випадки базальноклітинної карциноми в День 48 та День 59, а також про карциному шийки матки у День 82 відносно застосування першої дози досліджуваного препарату. На думку дослідника, жодне з цих злоякісних утворень не мало обґрунтованої можливості бути пов'язаним з досліджуваним препаратом. Жоден суб'єкт у будь-якій групі лікування не мав лімфоми, яка виникла на тлі лікування.</p> <p>До Тижня 14 повідомляли про підтверджені серйозні побічні серцево-судинні явища (МАСЕ) лише у групах адалімумабу та плацебо, включаючи не смертельний інсульт (1 суб'єкт у групі</p>
--	---

**21. Результати безпеки  
(продовження)**

адаліумабу), серцево-судинну смерть (1 суб'єкт у групі плацебо) та нелетальний інфаркт міокарда (2 суб'єкти у групі плацебо). Підтверджені випадки венозної тромбоемболії включали тромбоз глибоких вен (1 суб'єкт у групі упадацитинібу) та легеневу емболію (3 особи в групі адаліумабу та 1 суб'єкт у групі плацебо). Усі підтверджені серцево-судинні явища були, на думку дослідника, такими, що не мають обґрунтованої можливості бути пов'язаними з досліджуваним препаратом, за винятком легеневої емболії в 1 суб'єкта в групі адаліумабу.

До Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) повідомляли про серйозні інфекції у 12 суб'єктів (1,8%) у групі упадацитинібу, 5 суб'єктів (1,5%) у групі адаліумабу та 5 суб'єктів (0,8%) у групі плацебо. З Тижня 14 по Тиждень 26 ще 2 суб'єкти в групі плацебо повідомили про несерйозний оперізуючий герпес під час отримання ними початкового рандомізованого лікування. Опортуністичні інфекції, про які повідомляли, включали кандидоз ротової порожнини (1 суб'єкт у групі упадацитинібу та 1 суб'єкт у групі плацебо) та грибовий езофагіт (1 суб'єкт у групі плацебо). Про додаткові злоякісні новоутворення не повідомляли. Також повідомлено про ще один підтверджений випадок МАСЕ у формі серцево-судинної смерті (1 суб'єкт у групі адаліумабу) та ще один випадок венозної тромбоемболії у формі легеневої емболії (1 суб'єкт у групі упадацитинібу) з відомими факторами ризику. Обидва підтверджених серцево-судинних явища були, на думку дослідника, такими, що не мають обґрунтованої можливості бути пов'язаними з досліджуваним препаратом.

В обох підгрупах аналізу – до Тижня 14 та до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) більшість порушень функції печінки мали легкий або помірний ступінь тяжкості і здебільшого представляли собою підвищення рівнів ферментів печінки. Про них частіше повідомляли досліджувані з групи упадацитинібу порівняно з групами адаліумабу та плацебо. Загалом, група упадацитинібу мала більш високий відсоток пацієнтів з АЕСІ у формі нейтропенії або підвищення рівнів КФК порівняно з групами адаліумабу та плацебо. Жоден суб'єкт не припинив лікування досліджуваним препаратом через ТЕАЕ у формі підвищення рівнів КФК крові. До Тижня 14 жоден суб'єкт не припиняв досліджуваний препарат через ТЕАЕ у формі нейтропенії; 1 суб'єкт припинив досліджуваний препарат (упадацитиніб) в період з Тижня 14 по Тиждень 26 під час початкового рандомізованого лікування.

Загалом, середні групові значення ключових змінних, пов'язаних з гематологічними показниками (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити та імуноглобулін М та імуноглобулін G), знаходилися в межах нормального референтного діапазону на момент оцінки початкового стану пацієнтів та при проведенні всіх візитів у всіх групах лікування в обох підгрупах аналізу: і до Тижня

<p><b>21. Результати безпеки (продовження)</b></p>	<p>14, і до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування). Хоча відсоток суб'єктів зі зменшенням значень нейтрофілів ступеня 3 був порівняним у групах, у 3-х суб'єктів (усі в групі упадацитинібу та всі – на перших 14 тижнів дослідження) відмічали зниження рівня нейтрофілів ступеня 4; 2 з 3 суб'єктів повідомили про інфекційне ПЯ, що виникло на тлі лікування (абсцес зуба, уросепсис), що з'явилося безпосередньо перед початком нейтропенії. Відсоток досліджуваних зі зниженням рівня гемоглобіну ступеня 3 був порівнюваним в групі упадацитинібу (16 суб'єктів [2,5%]) та в групі плацебо (18 суб'єктів [2,8%]), але дещо нижчим у групі адаліумабу (4 суб'єкти [1,2%]); подібні спостереження відмічали і стосовно зниження ступеня 4 до Тижня 14 (у 4 суб'єктів [0,6%] і в групі упадацитинібу, і в групі плацебо, і 1 суб'єкт [0,3%] у групі адаліумабу) та зниження ступеня 3 до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) (24 суб'єкти [3,7%] у групі упадацитинібу та 19 суб'єктів [2,9%] у групі плацебо порівняно з 6 суб'єктами [1,8%] у групі адаліумабу). До Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) відсоток суб'єктів зі зниженням рівнів гемоглобіну ступеня 4 був порівняним серед усіх груп лікування (5 суб'єктів [0,8%] у групі упадацитинібу, 2 суб'єкти [0,6%] у групі адаліумабу та 6 суб'єктів [0,9%] у групі плацебо).</p> <p>До Тижня 14 підвищення рівнів КФК крові ступеня 3 спостерігали лише в групах упадацитинібу та плацебо. При цьому відсоток таких пацієнтів був аналогічним (3 суб'єкти [0,5%] в групі упадацитинібу та 2 суб'єкти [0,3%] у групі плацебо). Повідомляли про підвищення рівнів КФК крові ступеня 4 в 1 суб'єкта в групі упадацитинібу та в 1 суб'єкта в групі адаліумабу. До Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) 5 пацієнтів (0,8%) у групі упадацитинібу, 3 суб'єкти (0,5%) в групі плацебо та 1 суб'єкт в групі адаліумабу (0,3%) повідомляли про підвищення рівнів КФК крові. За період з Тижня 14 по Тиждень 26 ще в 1 пацієнта (група упадацитинібу) виявлено підвищення рівнів КФК крові ступеня 4 під час отримання ним початкового рандомізованого лікування. Жоден з суб'єктів, які мали підвищення рівнів КФК крові ступенів 3 або 4, не припинив застосування досліджуваного препарату через підвищені значення КФК і не мав рабдоміолізу. Усі суб'єкти не мали симптомів окрім одного пацієнта з групи упадацитинібу, в якого спостерігали один епізод підвищення рівнів КФК крові ступеня 3 протягом перших 14 тижнів дослідження, що було пов'язано з тимчасовою слабкістю м'язів.</p> <p>До Тижня 14 відсоток суб'єктів зі збільшенням рівня АЛТ ступеня 3 був вищим у групі упадацитинібу (16 суб'єктів [2,5%]) порівняно з адаліумабом (4 суб'єкти [1,2%]) та плацебо (9 суб'єктів [1,4%]) групи. Аналогічні результати спостерігали до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид</p>
--	--

	<p>лікування): (25 суб'єктів [3,8%] у групі упадацитинібу порівняно з 4 суб'єктами [1,2%] у групі адаліумабу та 13 суб'єктами [2,0%] у групі плацебо). До Тижня 14 відсоток досліджуваних зі збільшенням рівня АСТ ступеня 3 був порівняним у групах лікування (10 суб'єктів [1,5%] у групі упадацитинібу, 4 суб'єкти [1,2%] у групі адаліумабу та 3 суб'єкти [0,5%] у групі плацебо). До Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) відсоток суб'єктів з підвищенням рівнів АСТ ступеня 3 був найвищим у групі упадацитинібу (13 суб'єктів [2,0%]), яким поступається група адаліумабу (4 суб'єкти [1,2%]) та група плацебо (4 суб'єкти [0,6%]). До Тижня 14 відсоток суб'єктів зі збільшенням рівня АЛТ ступеня 4 був порівняним серед груп лікування (3 суб'єкти [0,5%] у групі упадацитинібу, 2 суб'єкти [0,6%] у групі адаліумабу та 1 суб'єкт [0,2%] у групі плацебо). Подібні результати спостерігали до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування): 3 суб'єкти [0,5%] у групі упадацитинібу, 2 суб'єкти [0,6%] у групі адаліумабу та 2 суб'єкти [0,3%] у групі плацебо. Повідомляли про підвищення рівнів АСТ ступеня 4 у 2-х суб'єктів (0,3%) у групі упадацитинібу та в 1 суб'єкта (0,3%) у групі адаліумабу (усі протягом перших 14 тижнів дослідження).</p> <p>До Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування) підвищення рівня креатиніну в сироватці крові ступеня 3 було нечастим явищем. Про нього повідомляли лише в 1 суб'єкта в групі упадацитинібу та 1 суб'єкта в групі адаліумабу (обидва протягом перших 14 тижнів дослідження); жоден суб'єкт у жодній групі лікування не мав підвищення рівня креатиніну в сироватці крові ступеня 4. До Тижня 14 лікування упадацитинібом забезпечило середнє збільшення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЩ) та холестерину відносно початкових рівнів порівняно з адаліумабом та плацебо. Однак співвідношення загальний холестерин : ХЛВЩ та співвідношення ХЛНЩ : ХЛВЩ залишалися без змін з моменту оцінки початкового стану до Тижня 14 в групах застосування упадацитинібу 15 мг, упадацитинібу, адаліумабу та плацебо. Аналогічні результати спостерігалися до Тижня 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування).</p> <p>Середні зміни основних показників життєдіяльності (систоличний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, пульс, частота дихання, температура тіла) на Тижні 14 відносно початкової оцінки були незначними у групі упадацитинібу і не вважалися клінічно значущими. Подібні результати спостерігали в період до Тижні 26 (за даними, цензурованими на момент переведення пацієнтів на інший вид лікування).</p>
<b>22. Висновок</b>	<p>При проведенні дослідження M14-465 до Тижня 26 в Період 1 у досліджуваних з помірно або сильно вираженим ревматоїдним</p>

	<p>артритом в активній формі, які отримують стабільну базисну терапію метотрексатом та не досягли адекватної відповіді на неї, упадацитиніб в дозі 15 мг один раз на добу узгоджено демонстрував переваги відносно плацебо та адаліумабу при лікуванні ознак і симптомів РА та покращенні фізичної функції. Упадацитиніб також виявився більш ефективним за плацебо з точки зору уповільнення прогресування структурних уражень за результатами аналізів даних методом лінійної екстраполяції та даних, зібраних за принципом «як спостерігали». Безпека упадацитинібу загалом є порівнюваною з безпекою адаліумабу. За результатами вивчення ефективності та безпеки в період до Тижня 26 цього дослідження співвідношення користі та ризику упадацитинібу в дозі 15 мг один раз на добу оцінюється як сприятливе.</p>
--	---

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні

  
(підпис)

Наталія Азьмук





### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК (RINVOQ) Таблетки пролонгованої дії по 15 мг
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ» (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH), Швейцарія
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айленд НЛ Б.В.» (AbbVie Ireland NL B.V.), Ірландія; «ЕббВі Інк.» (AbbVie Inc.), США; «ЕббВі С.р.л.» (AbbVie S.r.l.), Італія.
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження фази 1 для оцінки впливу багаторазових доз препарату АВТ-494 на фармакокінетику та безпеку субстратів цитохрому Р450 – мідазоламу, кофеїну, варфарину, омепразолу та декстрометорфану у здорових дорослих. Дослідження М14-624, Версія 1, 29 серпня 2017 року
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший візит першого досліджуваного: 02 червня 2016 року Останній візит останнього досліджуваного: 03 жовтня 2016 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована: 20; Фактична: 20; Завершили дослідження: 20; Оцінені за параметрами безпеки: 20; Оцінені за параметрами фармакокінетики: 20.
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Оцінити вплив повторних доз препарату АВТ-494 на фармакокінетику визначених субстратів ферментів цитохрому Р450 (СYP).
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Це відкрите дослідження фази 1, проведене в одному центрі та в одній групі, під час якого оцінювали вплив супутнього застосування багаторазових доз препарату АВТ-494 на визначені модельні субстрати різних ферментів СYP у здорових добровольців. Це дослідження передбачало два періоди. У Період 1 досліджувані отримували одноразову пероральну дозу мідазоламу у День 1, а кофеїн, варфарин, вітамін К, омепразол і декстрометорфан у День 2 в стані натщесерце. У Період 2 досліджувані отримували одноразову пероральну дозу мідазоламу в День 11, а кофеїн, варфарин, вітамін К, омепразол і декстрометорфан у День 12 в стані натщесерце. Пацієнти отримували пероральні дози препарату АВТ-

	494 після стандартного сніданку в Дні 1 – 10 та Дні 13 – 15 та в стані натщесерце у Дні 11 та 12. Після застосування препаратів у досліджуваних брали серію зразків крові для визначення модельних СYP та метаболітів. Сечу для кількісного аналізу декстрометорфану та декстрорфану брали упродовж 12 годин після застосування декстрометорфану.
<b>12. Основні критерії включення</b>	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	АВТ-494 таблетки з уповільненим вивільненням по 30 мг Кофеїн таблетка, вкрита оболонкою, по 200 мг Варфарин натрію таблетка по 10 мг Вітамін К (фитонадион) таблетка по 10 мг, 5 мг Омепразол капсула з повільним вивільненням по 40 мг Мідазолам НСІ сироп по 5 мг, 2 мг/мл Декстрометорфан НВr рідина по 30 мг, 15 мг/15 мл Досліджувані препарати приймали перорально.
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Не стосується.
<b>15. Супутня терапія</b>	Не стосується.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Не стосується.
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Побічні явища, основні показники життєдіяльності, фізикальні обстеження, ЕКГ, лабораторні дослідження.
<b>18. Статистичні методи</b>	<b>Фармакокінетика:</b> З метою оцінки ефекту супутнього застосування багаторазових доз препарату АВТ-494 на субстрати СYP проведено аналіз з повторними вимірюваннями для визначення $C_{max}$ , $AUC_t$ та $AUC_{\infty}$ . Подібний аналіз проведено для визначення співвідношення площі $AUC$ 5-гідрокси-омепразолу до $AUC$ омепразолу та молярного відношення декстрометорфану до декстрорфану в сечі. <b>Безпека:</b> Усі досліджувані, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені в аналіз безпеки. Побічні явища кодували за допомогою Медичного словника термінів регуляторної діяльності (MedDRA), версія 19.1, Кількість та відсоток пацієнтів, які повідомляли про побічні явища, що з'явилися на тлі лікування, були представлені у формі таблиць за основним класом систем органів (SOC) та терміном переважного вжитку MedDRA з розподілом за сегментами часу, передбаченими у дослідженні. Відповідно до попередньо визначених критеріїв встановлені потенційно клінічно значущі значення лабораторних досліджень та основних показників життєдіяльності.

<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</b></p>	<p>Для всіх досліджуваних:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">Середнє ± SD (Мін. – макс.)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Вік (роки)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(N = 20)</td> <td>32,6 ± 6,98 (21,0 – 54,0)</td> <td>78,3 ± 9,75 (64,3 – 96,0)</td> <td>176,0 ± 9,41 (156,5 – 200,9)</td> <td>25,4 ± 3,17 (19,6 – 29,3)</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="4">1 жінка (5%), 19 чоловіків (95%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="4">9 представників європеїдної раси (45%), 10 представників негроїдної раси (50%), 1 американський індіанець/представник корінного населення Аляски (5%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середнє ± SD (Мін. – макс.)					Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	(N = 20)	32,6 ± 6,98 (21,0 – 54,0)	78,3 ± 9,75 (64,3 – 96,0)	176,0 ± 9,41 (156,5 – 200,9)	25,4 ± 3,17 (19,6 – 29,3)	Стать	1 жінка (5%), 19 чоловіків (95%)				Раса	9 представників європеїдної раси (45%), 10 представників негроїдної раси (50%), 1 американський індіанець/представник корінного населення Аляски (5%)																																																																																																																																																																								
	Середнє ± SD (Мін. – макс.)																																																																																																																																																																																														
	Вік (роки)	Вага (кг)	Зріст (см)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																																																																																																																																																																																											
(N = 20)	32,6 ± 6,98 (21,0 – 54,0)	78,3 ± 9,75 (64,3 – 96,0)	176,0 ± 9,41 (156,5 – 200,9)	25,4 ± 3,17 (19,6 – 29,3)																																																																																																																																																																																											
Стать	1 жінка (5%), 19 чоловіків (95%)																																																																																																																																																																																														
Раса	9 представників європеїдної раси (45%), 10 представників негроїдної раси (50%), 1 американський індіанець/представник корінного населення Аляски (5%)																																																																																																																																																																																														
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Не стосується, оскільки первинною кінцевою точкою фази 1 є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики представлені нижче.</p> <p><b>Результати оцінки фармакокінетики:</b> Нижче представлено розрахунки точок та відповідних 90% довірчих інтервалів відносної біодоступності.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Режими порівняння з еталоном</th> <th rowspan="2">ДЛЗ з Фармако-кінетичний параметр</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>Еталон</th> <th>Розрахунок точок</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Мідазолам (модельний субстрат CYP3A)</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>a</sup> vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>22,2</td> <td>30,1</td> <td>0,737</td> <td>0,680 – 0,799</td> </tr> <tr> <td>Застосування без ABT-494<sup>b</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>58,3</td> <td>78,9</td> <td>0,738</td> <td>0,683 – 0,798</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>59,4</td> <td>80,8</td> <td>0,735</td> <td>0,680 – 0,795</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Кофеїн (модельний субстрат CYP1A2)</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>c</sup> vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>4640</td> <td>4100</td> <td>1,131</td> <td>1,051 – 1,216</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>39700</td> <td>32700</td> <td>1,212</td> <td>1,147 – 1,282</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>40700</td> <td>33400</td> <td>1,216</td> <td>1,149 – 1,286</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>S-варфарин (модельний субстрат CYP2C9)</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>e</sup> vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>665</td> <td>624</td> <td>1,065</td> <td>1,018 – 1,114</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>19900</td> <td>18300</td> <td>1,090</td> <td>1,058 – 1,124</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>25000</td> <td>22600</td> <td>1,105</td> <td>1,066 – 1,146</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Декстрометорфан (модельний субстрат CYP2D6)</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>f</sup> vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>2,76</td> <td>2,54</td> <td>1,086</td> <td>0,978 – 1,206</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>34,6</td> <td>31,5</td> <td>1,101</td> <td>0,974 – 1,246</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>41,4</td> <td>38,6</td> <td>1,073</td> <td>0,947 – 1,217</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Омепразол</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>g</sup> vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>580</td> <td>667</td> <td>0,870</td> <td>0,719 – 1,052</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1440</td> <td>1650</td> <td>0,874</td> <td>0,770 – 0,992</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1510</td> <td>1830</td> <td>0,824</td> <td>0,720 – 0,944</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>5-гідрокси-омепразол</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>h</sup> vs.</td> <td>C<sub>max</sub></td> <td>374</td> <td>405</td> <td>0,922</td> <td>0,798 – 1,066</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td>AUC<sub>t</sub></td> <td>1130</td> <td>1220</td> <td>0,919</td> <td>0,852 – 0,991</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC<sub>∞</sub></td> <td>1140</td> <td>1240</td> <td>0,922</td> <td>0,857 – 0,993</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Молярне співвідношення відновленого в сечі декстрометорфану до декстрорфану (маркер активності CYP2D6)</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>i</sup> vs.</td> <td>Спів-відношення</td> <td>0,361</td> <td>0,309</td> <td>1,171</td> <td>0,972 – 1,410</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Співвідношення AUC 5-гідрокси-омепразолу до омепразолу (маркер активності CYP2C19)</b></td> </tr> <tr> <td>Застосування з ABT-494<sup>j</sup> vs.</td> <td>Спів-відношення AUC<sub>t</sub></td> <td>0,851</td> <td>0,808</td> <td>1,053</td> <td>0,974 – 1,138</td> </tr> <tr> <td>застосування без ABT-494<sup>d</sup></td> <td>Спів-відношення AUC<sub>∞</sub></td> <td>0,834</td> <td>0,764</td> <td>1,091</td> <td>0,998 – 1,192</td> </tr> </tbody> </table> <p>Період 2, День 11 (P2D11): мідазолам 5 мг + ABT-494 30 мг один раз на добу (ДЛЗ) Період 1, День 1 (P1D1): мідазолам 5 мг (еталон) Період 2, День 11 (P2D12): коктейль CYP (кофеїн 200 мг + омепразол 40 мг + варфарин 10 мг +</p>	Режими порівняння з еталоном	ДЛЗ з Фармако-кінетичний параметр	Центральне значення		Відносна біодоступність		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал	<b>Мідазолам (модельний субстрат CYP3A)</b>						Застосування з ABT-494 <sup>a</sup> vs.	C <sub>max</sub>	22,2	30,1	0,737	0,680 – 0,799	Застосування без ABT-494 <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub>	58,3	78,9	0,738	0,683 – 0,798		AUC <sub>∞</sub>	59,4	80,8	0,735	0,680 – 0,795	<b>Кофеїн (модельний субстрат CYP1A2)</b>						Застосування з ABT-494 <sup>c</sup> vs.	C <sub>max</sub>	4640	4100	1,131	1,051 – 1,216	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	39700	32700	1,212	1,147 – 1,282		AUC <sub>∞</sub>	40700	33400	1,216	1,149 – 1,286	<b>S-варфарин (модельний субстрат CYP2C9)</b>						Застосування з ABT-494 <sup>e</sup> vs.	C <sub>max</sub>	665	624	1,065	1,018 – 1,114	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	19900	18300	1,090	1,058 – 1,124		AUC <sub>∞</sub>	25000	22600	1,105	1,066 – 1,146	<b>Декстрометорфан (модельний субстрат CYP2D6)</b>						Застосування з ABT-494 <sup>f</sup> vs.	C <sub>max</sub>	2,76	2,54	1,086	0,978 – 1,206	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	34,6	31,5	1,101	0,974 – 1,246		AUC <sub>∞</sub>	41,4	38,6	1,073	0,947 – 1,217	<b>Омепразол</b>						Застосування з ABT-494 <sup>g</sup> vs.	C <sub>max</sub>	580	667	0,870	0,719 – 1,052	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	1440	1650	0,874	0,770 – 0,992		AUC <sub>∞</sub>	1510	1830	0,824	0,720 – 0,944	<b>5-гідрокси-омепразол</b>						Застосування з ABT-494 <sup>h</sup> vs.	C <sub>max</sub>	374	405	0,922	0,798 – 1,066	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	1130	1220	0,919	0,852 – 0,991		AUC <sub>∞</sub>	1140	1240	0,922	0,857 – 0,993	<b>Молярне співвідношення відновленого в сечі декстрометорфану до декстрорфану (маркер активності CYP2D6)</b>						Застосування з ABT-494 <sup>i</sup> vs.	Спів-відношення	0,361	0,309	1,171	0,972 – 1,410	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>						<b>Співвідношення AUC 5-гідрокси-омепразолу до омепразолу (маркер активності CYP2C19)</b>						Застосування з ABT-494 <sup>j</sup> vs.	Спів-відношення AUC <sub>t</sub>	0,851	0,808	1,053	0,974 – 1,138	застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	Спів-відношення AUC <sub>∞</sub>	0,834	0,764	1,091	0,998 – 1,192
Режими порівняння з еталоном	ДЛЗ з Фармако-кінетичний параметр			Центральне значення		Відносна біодоступність																																																																																																																																																																																									
		ДЛЗ	Еталон	Розрахунок точок	90% довірчий інтервал																																																																																																																																																																																										
<b>Мідазолам (модельний субстрат CYP3A)</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>a</sup> vs.	C <sub>max</sub>	22,2	30,1	0,737	0,680 – 0,799																																																																																																																																																																																										
Застосування без ABT-494 <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub>	58,3	78,9	0,738	0,683 – 0,798																																																																																																																																																																																										
	AUC <sub>∞</sub>	59,4	80,8	0,735	0,680 – 0,795																																																																																																																																																																																										
<b>Кофеїн (модельний субстрат CYP1A2)</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>c</sup> vs.	C <sub>max</sub>	4640	4100	1,131	1,051 – 1,216																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	39700	32700	1,212	1,147 – 1,282																																																																																																																																																																																										
	AUC <sub>∞</sub>	40700	33400	1,216	1,149 – 1,286																																																																																																																																																																																										
<b>S-варфарин (модельний субстрат CYP2C9)</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>e</sup> vs.	C <sub>max</sub>	665	624	1,065	1,018 – 1,114																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	19900	18300	1,090	1,058 – 1,124																																																																																																																																																																																										
	AUC <sub>∞</sub>	25000	22600	1,105	1,066 – 1,146																																																																																																																																																																																										
<b>Декстрометорфан (модельний субстрат CYP2D6)</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>f</sup> vs.	C <sub>max</sub>	2,76	2,54	1,086	0,978 – 1,206																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	34,6	31,5	1,101	0,974 – 1,246																																																																																																																																																																																										
	AUC <sub>∞</sub>	41,4	38,6	1,073	0,947 – 1,217																																																																																																																																																																																										
<b>Омепразол</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>g</sup> vs.	C <sub>max</sub>	580	667	0,870	0,719 – 1,052																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	1440	1650	0,874	0,770 – 0,992																																																																																																																																																																																										
	AUC <sub>∞</sub>	1510	1830	0,824	0,720 – 0,944																																																																																																																																																																																										
<b>5-гідрокси-омепразол</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>h</sup> vs.	C <sub>max</sub>	374	405	0,922	0,798 – 1,066																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	AUC <sub>t</sub>	1130	1220	0,919	0,852 – 0,991																																																																																																																																																																																										
	AUC <sub>∞</sub>	1140	1240	0,922	0,857 – 0,993																																																																																																																																																																																										
<b>Молярне співвідношення відновленого в сечі декстрометорфану до декстрорфану (маркер активності CYP2D6)</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>i</sup> vs.	Спів-відношення	0,361	0,309	1,171	0,972 – 1,410																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>																																																																																																																																																																																															
<b>Співвідношення AUC 5-гідрокси-омепразолу до омепразолу (маркер активності CYP2C19)</b>																																																																																																																																																																																															
Застосування з ABT-494 <sup>j</sup> vs.	Спів-відношення AUC <sub>t</sub>	0,851	0,808	1,053	0,974 – 1,138																																																																																																																																																																																										
застосування без ABT-494 <sup>d</sup>	Спів-відношення AUC <sub>∞</sub>	0,834	0,764	1,091	0,998 – 1,192																																																																																																																																																																																										

	декстрометорфан 30 мг) + АВТ-494 30 мг один раз на добу (ДЛЗ) Період 1, День 2 (P1D2): коктейль СYP (кофеїн 200 мг + омепразол 40 мг + варфарин 10 мг + декстрометорфан 30 мг) (еталон)
<b>21. Результати безпеки</b>	Протестовані режими загалом добре переносилися пацієнтами. В період дослідження не спостерігали клінічно значущих основних показників життєдіяльності або результатів лабораторних досліджень. Під час дослідження не встановлено певної закономірності в повідомлюваних побічних явищ, а також нових проблем безпеки.
<b>22. Висновок</b>	Застосування багаторазових доз препарату АВТ-494 30 мг один раз на добу призвело лише до обмеженого ефекту на експозиції мідазоламу, дуже чутливого субстрату СYP3A (26% зниження AUC та C <sub>max</sub> ), і не чинило відповідного впливу на експозицію чутливих <i>in vivo</i> модельних субстратів/маркерів СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 та СYP2D6.

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
**Наталія Азьмук**



### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айеленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
<b>4. Проведені дослідження</b>	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження I фази для оцінки впливу багаторазового введення АВТ-494 на фармакокінетику етинілестрадіолу та левоноргестрелу М14-625 Версія 1 03 січня 2018 р.
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 09 січня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 29 березня 2017 р.
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 20 Фактична кількість пацієнтів, включених у дослідження: 22 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 22 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 22 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 22
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Метою цього дослідження була оцінка впливу багаторазового введення упадацитинібу на фармакокінетику етинілестрадіолу та левоноргестрелу у здорових жінок

<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	<p>Це дослідження було відкритим, одноцентровим дослідженням I фази, спланованим для оцінки впливу багаторазового введення упадацитинібу на фармакокінетику етинілестрадіолу та левоноргестрелу. Відповідно до критеріїв відбору для участі у цьому дослідженні вибирали дорослих жінок (N = 22), які мали гарний загальний стан здоров'я.</p> <p>Під час першого періоду дослідження жінки у День 1 приймали етинілестрадіол / левоноргестрел (0,03 / 0,15 мг) у стані натще після мінімум 10-годинного стримування від їжі та за 4 години до обіду. Під час Періоду 2 жінки у Дні 1 - 11 та 13 - 14 приймали упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу (форма випуску ER8) в умовах не натще – через 30 хвилин після початку стандартизованого сніданку. У День 12 Періоду 2 жінки приймали одноразову дозу етинілестрадіолу / левоноргестрелу (0,03 / 0,15 мг) у комбінації з упадацитинібом у дозі 30 мг один раз на добу (форма випуску ER8) вранці у стані натще після мінімум 10-годинного стримування від їжі та за 4 години до обіду. Кожну таблетку жінки запивали приблизно 240 мл води.</p> <p>Проби крові для кількісного аналізу етинілестрадіолу та левоноргестрелу брали у День 1 Періоду 1 та у День 12 Періоду 2 перед введенням досліджуваного препарату, а також в період до 96 годин після введення досліджуваного препарату.</p>
<b>12. Основні критерії включення</b>	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 55 років.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення Діапазон дози: 30 мг</p>
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Не є застосовним
<b>15. Супутня терапія</b>	Не є застосовним
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Не є застосовним
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.
<b>18. Статистичні методи</b>	Відносну біодоступність комбінованої схеми (упадацитиніб + етинілестрадіол і левоноргестрел) порівняли з введенням одного етинілестрадіолу та левоноргестрелу оцінювали на підставі 90%-х довірчих інтервалів для різниці середньоквадратичних величин, отриманих при проведенні аналізу повторних вимірювань для натуральних логарифмів $C_{max}$ та AUC.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні показники учасниць цього дослідження наводяться нижче:					
		Середня величина ± стандартне відхилення (N=22)	Мінімальна величина – максимальна величина			
	Вік (роки)	41,1 ± 9,43	21 - 53			
	Маса тіла (кг)	72,7 ± 8,06	58 - 84			
	Зріст (см)	165,2 ± 5,11	156 - 174			
	Стать	22 жінки (100%)				
	Раса	6 європеїдів (27%), 16 афроамериканців (73%)				
SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум						
20. Результати ефективності	Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:					
	Препарат	Схеми лікування Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень
Тест				Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал
Етинілестрадіол	День 12 періоду 2 порівняно з днем 1 періоду 1*	$C_{max}$	55,3	57,9	0,955	0,893; 1,022
		$AUC_0$	390	348	1,121	1,043; 1,205
		$AUC_{\infty}$	445	402	1,108	1,036; 1,186
Левоноргестрел	День 12 періоду 2 порівняно з днем 1 періоду 1*	$C_{max}$	3,59	3,74	0,961	0,873; 1,059
		$AUC_0$	36,3	39,6	0,916	0,828; 1,014
		$AUC_{\infty}$	45,5	47,6	0,955	0,851; 1,071
День 12 Періоду 2: упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу + етинілестрадіол / левоноргестрел у дозі 0,03/0,15 мг (тест) День 1 Періоду 1: етинілестрадіол / левоноргестрел у дозі 0,03/0,15 мг (контроль)						
21. Результати безпеки	Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися учасницями. Протягом усього періоду дослідження у жінок не виникали клінічно значущі зміни життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.					
22. Висновок	Багаторазове введення упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу не призводило до зміни системного впливу етинілестрадіолу або левоноргестрелу у плазмі крові. Співвідношення 90%-х довірчих інтервалів для величин $AUC$ і $C_{max}$ для етинілестрадіолу та левоноргестрелу при введенні у день 12 під час 14-денного введення упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу та відповідних довірчих інтервалів, визначених при введенні одного етинілестрадіолу / левоноргестрелу, знаходилося у межах діапазону еквівалентності від 0,8 до 1,25, встановленого для відсутності впливу.					

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмБХ  
в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук

### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айеленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
<b>4. Проведені дослідження</b>	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази 2b/3 для порівняння упадацитинібу (ABT-494) з плацебо у пацієнтів-японців з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводили лікування стандартними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, у стабільній дозі та у яких відмічалася неадекватна відповідь на такі препарати. M14-663 Тиждень 60 19 жовтня 2018 р.
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 2b / 3
<b>7. Період клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 22 березня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 12 липня 2018 р. (Тиждень 60)
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Японія
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 192 Кількість пацієнтів, для яких провели аналіз: 197



<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	<p>Цілями Періоду 1 цього дослідження було наступне: (1) підтвердити залежність відповіді від дози для параметрів ефективності упадацитинібу при його введенні у дозі 7,5 мг один раз на добу, 15 мг один раз на добу та 30 мг один раз на добу, та порівняти ефективність упадацитинібу з плацебо для усунення ознак і симптомів у пацієнтів-японців з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводили лікування стандартними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, у стабільній дозі та у яких відмічалася неадекватна відповідь на такі препарати; (2) порівняти безпеку та переносимість упадацитинібу у дозі 7,5 мг один раз на добу, 15 мг один раз на добу та 30 мг один раз на добу порівняно з плацебо у пацієнтів-японців з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводили лікування стандартними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, у стабільній дозі та у яких відмічалася неадекватна відповідь на такі препарати.</p> <p>Мета Періоду 2 цього дослідження полягала в оцінці довгострокової безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 7,5 мг один раз на добу, 15 мг один раз на добу та 30 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили перший період дослідження.</p> <p>Станом на дату відсікання бази даних для складання цього проміжного звіту (12 липня 2018 р.) перший період було завершено (тобто всі пацієнти завершили або припинили участь у дослідженні під час Періоду 1), і всі пацієнти завершили візит у Тиждень 60 у дослідженні. Період 2 ще триває. У цьому звіті про клінічне дослідження наводяться результати оцінки ефективності в період до Тижня 60, а також результати оцінки безпеки в період після Тижня 60 до дати відсікання бази даних 12 липня 2018 р.</p>
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	<p>Це дослідження було багатоцентровим дослідженням фази 2b/3, яке включало два періоди. Під час Періоду 1 проводилося 12-тижневе, рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване лікування в паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності упадацитинібу у дозі 7,5 мг один раз на добу, 15 мг один раз на добу та 30 мг один раз на добу порівняно з плацебо для усунення ознак та симптомів у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводили лікування стандартними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, у стабільній дозі та у яких відмічалася неадекватна відповідь на такі препарати. Період 2 дослідження є сліпим тривалим періодом подальшого лікування для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 7,5 мг один раз на добу, 15 мг один раз на добу та 30 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили перший період дослідження.</p>
<b>12. Основні критерії включення</b>	<p>У це дослідження включали дорослих пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком не менше 18 років; з діагнозом ревматоїдного артриту, поставленим мінімум 3 місяці тому на підставі класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматології (ACR), переглянутих у 2010 р., або класифікаційних критеріїв Ліги Європи проти ревматизму (EULAR). У придатних для участі пацієнтів повинно було відмічатися <math>\geq 6</math> набряклих суглобів [серед 66 суглобів для оцінки] та <math>\geq 6</math> хворобливих суглобів (серед 68 суглобів для оцінки) під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, підвищення концентрації високочутливого С-реактивного білка до величини, яка під час скринінгових обстежень становить <math>\geq 3</math> мг/л (при визначенні у центральній лабораторії). Пацієнтам повинно проводитися лікування стандартними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, протягом <math>\geq 3</math> місяців, а доза повинна залишатися стабільною протягом <math>\geq 4</math> тижнів перед введення першої дози досліджуваного препарату.</p>

<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб у дозі 7,5 мг, таблетки зі швидким вивільненням активної речовини для перорального введення Упадацитиніб у дозі 15 мг, таблетки зі швидким вивільненням активної речовини для перорального введення Упадацитиніб у дозі 30 мг, таблетки зі швидким вивільненням активної речовини для перорального введення</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Відповідне плацебо, таблетки для перорального введення</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Пацієнти повинні були продовжувати лікування стандартним синтетичним протиревматичним препаратом, що модифікує перебіг захворювання, у стабільній дозі</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p><u>Період 1:</u> Основними кінцевими параметрами ефективності для оцінки протягом Періоду 1 була відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR20 у Тиждень 12. Головними другорядними кінцевими параметрами ефективності для оцінки у Тиждень 12 були такі показники: 1) зміна порівняно з початковим періодом результату оцінки активності захворювання в 28 суглобах на підставі концентрації С-реактивного білка (шкала DAS28-С-реактивний білок); 2) зміна порівняно з початковим періодом результату оцінки стану здоров'я з визначенням індексу недієздатності (шкала HAQ-DI); 3) частота досягнення відповіді ACR50; 4) частота досягнення відповіді ACR70; 5) зміна порівняно з початковим періодом загального результату оцінки фізичного стану за допомогою короткої анкети для оцінки якості життя, що складається з 36 пунктів (анкета SF-36); 6) відносна кількість пацієнтів, у яких досягався низька активність захворювання на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок); 7) відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок); 8) частота відповіді ACR20 у Тиждень 1; 9) зміна порівняно з початковим періодом кількості балів при оцінці втоми за допомогою анкети для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (анкета FACIT-F); 10) зміна порівняно з початковим періодом кількості балів за шкалою для оцінки нестабільності роботи при ревматоїдному артриті (RA-WIS); 11) зміна порівняно з початковим періодом ранкової ригідності суглобів (ступеня тяжкості).</p> <p><u>Період 2 (довгострокове лікування):</u> Для оцінки ефективності лікування протягом Періоду 2 проводили аналіз таких показників, визначених у Тижні 16, 20, 24, 36, 48, а потім кожні 12 тижнів до закінчення дослідження: частота відповіді ACR20/50/70; зміна порівняно з початковим періодом окремих компонентів відповіді за критеріями ACR; зміна порівняно з початковим періодом кількості балів за шкалою DAS28 (С-реактивний білок); зміна порівняно з початковим періодом кількості балів за шкалою DAS28 (швидкість осідання еритроцитів); зміна порівняно з початковим періодом ранкової ригідності суглобів (ступеня тяжкості та тривалості); відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася низька активність захворювання, та відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія на підставі критеріїв, визначених за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок); шкалою DAS28 (швидкість осідання еритроцитів), і за результатами визначення індексу клінічної активності хвороби пацієнтом (SDAI) і клініцистом (CDAI); відносна кількість пацієнтів, які не застосовують супутні кортикостероїдні засоби (серед пацієнтів, які застосовували кортикостероїдні засоби на початку дослідження). Для оцінки довгострокової ефективності лікування проводили аналіз таких показників, визначених у Тижні 4, 12, 24 і 48: зміна порівняно з початковим</p>

	<p>періодом кількості балів за європейською шкалою для оцінки якості життя, що складається з 5 категорій та 5 рівнів (EQ-5D-5L); порівняно з початковим періодом кількості балів за шкалою для оцінки втоми FACIT-F; зміна порівняно з початковим періодом кількості балів за шкалою для оцінки нестабільності роботи при ревматоїдному артриті (RA-WIS); зміна порівняно з початковим періодом загального результату оцінки фізичного стану за допомогою короткої анкети SF-36.</p>
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	<p>Протягом усього дослідження проводили оцінку побічних явищ, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження, а також визначали параметри електрокардіограми (ЕКГ) та життєво важливі показники.</p>
<b>18. Статистичні методи</b>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p><u>Період 1:</u></p> <p>Основний кінцевий параметр: порівняння основного кінцевого параметру проводили між кожною групою дозування упадацитинібу та об'єднаними групами застосування плацебо проводили за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля при корекції за факторами стратифікації. Для первинного аналізу використовували набір даних, в якому для поповнення відсутніх даних застосовували методику внесення даних, що відповідають відсутності відповіді (методика NRI). Аналіз повторювали при використанні набору даних на підставі спостережуваних випадків (методика OC). Крім того, для набору даних для аналізу, що відповідають протоколу, був проведений підтримуючий аналіз із застосуванням методики NRI для поповнення відсутніх даних. Для оцінки послідовності ефекту лікування також проводили аналіз основного параметру ефективності у різних підгрупах у залежності від демографічних характеристик, включаючи вік, стать, масу тіла та індекс маси тіла. Крім того, проводилися додаткові аналізи у підгрупах у залежності від початкових характеристик захворювання та факторів стратифікації.</p> <p>Другорядні кінцеві параметри ефективності: для бінарних параметрів узагальнювали частоту та відносну кількість пацієнтів у кожній групі. При цьому проводилися такі самі аналізи, як і для основного кінцевого параметру. Для головних безперервних показників ревматоїдного артриту та для зміни кількості балів за шкалами DAS28 та HAQ-DI порівняно з початковим періодом проводили статистичний аналіз для складання логічного висновку за допомогою моделі для коваріаційного аналізу (ANCOVA), а для поповнення відсутніх даних використовували методику множинного внесення даних (методика MI). Модель для коваріаційного аналізу включала лікування, як фактор постійного впливу, а коваріатами вважалися початкова величина відповідного параметру та фактор стратифікації стосовно попереднього застосування біологічного протиревматичного засобу, що модифікує перебіг захворювання (так / ні). Для інших неперервних кінцевих параметрів статистичний аналіз для складання логічного висновку проводили за допомогою змішаної моделі ефектів для повторних вимірювань (MMRM) при використанні основного фактору стратифікації – попереднього застосування біологічного протиревматичного засобу, що модифікує перебіг захворювання (так / ні). Як при аналізі з множинним внесенням даних, так і при аналізі за допомогою моделі MMRM визначали середньоквадратичні величини та 95%-і довірчі інтервали, а потім розраховували величину P при порівнянні кожної групи дозування упадацитинібу з об'єднаною групою плацебо.</p> <p><u>Тривале лікування (Період 2):</u></p> <p>Для поповнення відсутніх даних не вносили жодних даних. Аналіз всіх параметрів ефективності базувався на аналізі спостережуваних величин.</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Аналіз всіх параметрів безпеки поводити у залежності від лікування, яке фактично проводилося пацієнту. Безпеку оцінювали на підставі побічних явищ, результатів фізикального обстеження, лабораторних досліджень, параметрів ЕКГ</p>

	<p>та життєво важливих показників. Наводилися таблиці частот та списки пацієнтів для побічних явищ, що з'явилися під час лікування, при їх класифікації у залежності від переважного терміну на підставі медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA), а також у залежності від класу системних органів, ступеня тяжкості та у залежності від зв'язку з досліджуванним препаратом за результатом оцінки дослідником.</p> <p>Перевіряли зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників порівняно з початковим періодом. Наводили таблиці змін лабораторних параметрів у період від початку лікування до певного визначеного моменту часу. Поповнення відсутніх даних про безпеку не проводили.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики пацієнтів у групах введення упадацитинібу у різних дозах та у групі введення плацебо загалом були збалансованими. Більшість учасників склали жінки, які не палили тютюнові вироби, мали індекс маси тіла менше 25 кг/м<sup>2</sup> і вік від 40 до 64 років. Половина учасників вживали алкогольні напої.</p>
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Під час сліпого, плацебо-контрольованого періоду дослідження (Період 1) упадацитиніб у дозах 7,5 мг, 15 мг та 30 мг один раз на добу при застосуванні протягом 12 тижнів на фоні терапії стандартним синтетичним протиревматичним препаратом, що модифікує перебіг захворювання, виявився ефективним засобом при лікуванні пацієнтів-японців з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь на стандартні синтетичні протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання. У цьому дослідженні у Тиждень 12 досягалася відповідність основному кінцевому критерію ефективності зі статистично значущою зміною відповіді у залежності від дози для показника АCR20, і в усіх трьох групах дозування упадацитинібу відмічалася значно більша частота відповіді порівняно з групою застосування плацебо. У цьому дослідженні також досягалася відповідність всім головним другорядним кінцевим критеріям ефективності зі статистично значущими змінами всіх показників у групах застосування упадацитинібу порівняно з групою застосування плацебо, за винятком кількості балів при оцінці втоми за шкалою FACIT-F та кількості балів при оцінці нестабільності роботи при ревматоїдному артриті за шкалою RA-WIS; для яких різниця була статистично значущою лише у групі введення дози 7,5 мг. У групах введення упадацитинібу у дозах 15 мг і 30 мг відмічалася значно більша кількість відповідей для більш жорстких показників ефективності порівняно з групою введення дози 7,5 мг один раз на добу. При застосуванні упадацитинібу прояви ефективності починалися швидко, а зміни декількох інших показників ефективності досягали статистичної значущості вже у Тиждень 1, і таке покращення було стійким, триваючи протягом усіх 12 тижнів.</p> <p>У період до Тижня 60 під час сліпого, тривалого розширеного періоду лікування (Період 2) упадацитиніб у дозах 7,5 мг, 15 мг та 30 мг один раз на добу при застосуванні на фоні терапії стандартним синтетичним протиревматичним препаратом, що модифікує перебіг захворювання, був ефективним засобом для усунення ознак і симптомів та покращенні фізичної функції при всіх схемах послідовності лікування. Результати для пацієнтів, які постійно приймали упадацитиніб до Тижня 60, загалом вказували на постійне покращення ефективності в період до Тижня 60. У пацієнтів, яких перевели на лікування упадацитинібом у Тиждень 12 після застосування плацебо, загалом відмічалася швидке зменшення ознак і симптомів, активності захворювання та покращення фізичної функції вже під час першого чи другого візиту після переведення на інше лікування. У пацієнтів, яких перевели на лікування упадацитинібом у Тиждень 12 після застосування плацебо, зміни параметрів ефективності до Тижня 60 були зіставними зі змінами, які досягались у пацієнтів у групі постійного лікування упадацитинібом.</p>

<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Під час сліпого, плацебо-контрольованого періоду дослідження (Період 1) та під час сліпого, тривалого розширеного періоду лікування (Період 2) до моменту відсікання бази даних для аналізу пацієнти загалом добре переносили упадацитиніб у дозах 7,5 мг, 15 мг та 30 мг, про що свідчать результати оцінки побічних явищ, які з'явилися під час лікування, включаючи серйозні побічні явища, результати оцінки побічних явищ, які становлять особливий інтерес, а також результати оцінки клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників.</p> <p>Протягом періоду до Тижня 12 (Період 1) найчастішим повідомленим побічним явищем, яке з'явилося під час лікування, був назофарингіт. Протягом Тижня 12 побічні явища, які з'явилися під час лікування та призводили до відміни досліджуваного препарату, виникали лише у групах застосування упадацитинібу у дозах 15 мг і 30 мг, а відносна кількість пацієнтів з такими побічними явищами у групі введення упадацитинібу у дозі 30 мг (14,0%) була більшою, ніж у групі введення упадацитинібу у дозі 15 мг (2,0%). На підставі об'єднаних даних, отриманих протягом тривалого часу, найчастішим повідомленим побічним явищем, яке з'являлося під час лікування, також був назофарингіт. Частота побічних явищ, які з'явилися під час лікування та призводили до відміни лікування у дослідженні, виявилася залежною від дози: 3,8 випадків / 100 пацієнто-років при дозі 7,5 мг; 11,0 випадків / 100 пацієнто-років при дозі 15 мг і 22,8 випадків / 100 пацієнто-років при дозі 30 мг.</p> <p>Протягом періоду до Тижня 12 (Період 1) про серйозні побічні явища повідомлялося лише у групах застосування упадацитинібу, і відносна кількість пацієнтів з серйозними побічними явищами у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг (10,0%) була більшою, ніж у групах застосування упадацитинібу у дозах 7,5 мг та 15 мг (2,0% у кожній групі). На підставі об'єднаних даних, отриманих протягом тривалого часу, частота серйозних побічних явищ у групах пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 15 мг (22,9 випадків / 100 пацієнто-років) або у дозі 30 мг (22,8 випадків / 100 пацієнто-років), була вищою, ніж у групі пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 7,5 мг (13,4 випадків / 100 пацієнто-років).</p> <p>Протягом періоду до Тижня 12 (Період 1) не було задокументовано випадків смерті. Після Тижня 12 було повідомлено про 2 випадки смерті, і обох цих пацієнтів під час рандомізації спочатку розподілили до групи застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. Причиною смерті одного пацієнта дослідник вказав дихальну недостатність як побічне явище, що з'явилося під час лікування (цей випадок був підтверджений на підставі рішення експертного комітету з серцево-судинних явищ як випадок смерті внаслідок серцево-судинного захворювання). Дослідник повідомив, що цей випадок дихальної недостатності має обґрунтовану можливість зв'язку з досліджуваним препаратом. Причиною смерті другого пацієнта був розрив аневризми аорти, який не розцінювався як побічне явище під час лікування. Дослідник повідомив, що існує можливість зв'язку цього випадку з базисною терапією стероїдним засобом, який пацієнт отримував з приводу інтерстиційної пневмонії, як побічного явища, яке з'явилося під час лікування.</p> <p>Протягом періоду до Тижня 12 частота більшості побічних явищ, які становлять особливий інтерес, у групах застосування упадацитинібу була у кількісному відношенні вищою порівняно з групою застосування плацебо, і для більшості побічних явищ, які становлять особливий інтерес, частота була найвищою у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. Протягом періоду до Тижня 12 у жодного пацієнта у жодній групі лікування не відмічалися випадки появи під час лікування злоякісного захворювання, перфорації у шлунково-кишковому тракті, порушення функції нирок, туберкульозу в активній / прихованій формі, випадки підтвердженого тяжкого небажаного серцево-судинного явища або випадки підтвердженого явища венозної тромбоемболії.</p>
--------------------------------------	--

**21. Результати безпеки (продовження)**

На підставі об'єднаних даних, отриманих протягом тривалого часу, частота більшості побічних явищ, які становлять особливий інтерес, найвищою була у групі пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 30 мг, і у жодного пацієнта, який отримував лікування упадацитинібом, не виникав в період лікування немеланомний рак шкіри або туберкульоз в активній / прихованій формі. Залежність від дози відмічалася для частоти появи під час лікування серйозних інфекцій, умовно-патогенних інфекцій, оперізуючого лишая, лімфопенії та підвищення концентрації креатинфосфокінази. Для частоти серйозних інфекцій, які з'явилися під час лікування відмічалася чітка залежність від дози упадацитинібу (7,5 мг, 15 мг, 30 мг): 4 випадки (3,8 явищ / 100 пацієнто-років), 6 випадки (6,0 явищ / 100 пацієнто-років) та 11 випадків (12,5 явищ / 100 пацієнто-років).

Середні групові величини основних показників крові (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити та імуноглобулін М та імуноглобулін G) загалом знаходились у межах діапазону норми як на початку дослідження, так і під час усіх візитів в усіх групах застосування упадацитинібу (в період до Тижня 12 і протягом періоду до Тижня 60), а також у групі застосування плацебо (лише до Тижня 12).

На рівні пацієнтів у період до Тижня 12 і протягом періоду до дати відсікання бази даних відносна кількість пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг, у яких відбувалося зниження концентрації гемоглобіну чи кількості лімфоцитів 3-го ступеня або 4-го ступеня, була більшою порівняно з іншими групами лікування. Приблизно половина випадків зниження концентрації гемоглобіну 3-го та 4-го ступеня були окремими випадками, зареєстрованими лише в один момент часу протягом періоду до дати відсікання бази даних. Жодний випадок зниження концентрації гемоглобіну 3-го та 4-го ступеня не призводив до відміни досліджуваного препарату. Протягом періоду до Тижня 12 зниження кількості нейтрофілів 4-го ступеня не відмічалася у жодного пацієнта. У період до дати відсікання бази даних зниження кількості нейтрофілів 4-го ступеня відбулося у 1 пацієнта (у групі застосування упадацитинібу у дозі 7,5 мг); у цього пацієнта приблизно в момент появи нейтропенії з'явився назофарингіт (приблизно через 5 днів), і цей пацієнта не припинив застосування досліджуваного препарату через зменшення кількості нейтрофілів. Протягом періоду до Тижня 12 серед 3 пацієнтів зі зменшенням кількості лімфоцитів 4-го ступеня одному пацієнту (у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг) відмінили досліджуваний препарат через зменшення кількості лімфоцитів, а у іншого пацієнта (у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг) приблизно на початку появи лімфопенії з'явилася інфекційне захворювання (пнеумоцистна пнеумонія) (приблизно через 5 днів). У період до дати відсікання бази даних серед 9 пацієнтів зі зменшенням кількості лімфоцитів 4-го ступеня 3 пацієнти припинили застосування досліджуваного препарату через зменшення кількості лімфоцитів, а у 3 пацієнтів з'явилася інфекційне захворювання (пнеумонія, інфекційний ентерит і пнеумоцистна пнеумонія – по одному захворюванню у кожного пацієнта) приблизно на початку появи лімфопенії (приблизно від 5 до 16 днів).

Протягом періоду до Тижня 12 і періоду до дати відсікання бази даних у декількох пацієнтів відбувалося підвищення концентрації аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази, яке мало 3-й або 4-й ступінь. Подібним чином, у декількох пацієнтів відбувалося підвищення концентрації креатинфосфокінази 3-го або 4-го ступеня. У жодного пацієнта не розвивався рабдоміоліз, а один пацієнт у групі введення упадацитинібу у дозі 15 мг припинив застосування досліджуваного препарату протягом періоду спостереження через підвищення концентрації креатинфосфокінази у крові. У жодного пацієнта не відбувалося підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові, яке мало 3-й або 4-й ступінь.

<b>21. Результати безпеки (продовження)</b>	<p>Лікування упадацитинібом у дозі 7,5 мг, 15 мг та 30 мг порівняно з застосуванням плацебо у період від початку дослідження до Тижня 12 призводило до збільшення середніх величин вмісту холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПВЩ та загального холестерину. Проте співвідношення загального холестерину та холестерину ЛПВЩ, а також співвідношення холестерину ЛПНЩ і холестерину ЛПВЩ протягом періоду до Тижня 12 залишалися незмінним у групах застосування упадацитинібу та плацебо.</p> <p>Середні зміни вмісту загального холестерину, холестерину ЛПВЩ і холестерину ЛПНЩ, а також вмісту тригліцеридів у період від початку дослідження до Тижня 60 у пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб та які продовжували приймати упадацитиніб протягом другого періоду дослідження, як правило, були такими самими, як і у пацієнтів, яких у Тиждень 12 перевели на лікування упадацитинібом після застосування плацебо. Для співвідношення загального холестерину та холестерину ЛПВЩ, а також співвідношення холестерину ЛПНЩ та холестерину ЛПВЩ не відмічалася будь-якої чіткої залежності від дози для випадків збільшення чи зменшення, які спостерігалися при різних схемах послідовності лікування. Загальне співвідношення залишалось загалом стабільним, і в період від початку дослідження до Тижня 60 відмічалися лише невеликі зміни, які не вважалися клінічно значущими.</p> <p>У групах застосування упадацитинібу у дозі 7,5 мг, 15 мг та 30 мг середні зміни життєво важливих показників (систоличний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, пульс, частота дихання, температура тіла) у період від початку дослідження до Тижня 12 не вважалися клінічно значущими порівняно з групою застосування плацебо. Подібним чином, протягом періоду до Тижня 60 середні зміни життєво важливих показників не вважалися клінічно значущими при всіх схемах послідовності лікування.</p>
<b>22. Висновок</b>	<p>У дослідженні М14-663 протягом періоду до Тижня 12 (Періоду 1) були продемонстровані послідовні переваги застосування упадацитинібу у дозах 7 мг, 15 мг та 30 мг один раз на добу порівняно з застосуванням плацебо для таких показників, як клінічна відповідь (ознаки та симптоми), фізична активність та повідомлені пацієнтами результати оцінки стану здоров'я, у пацієнтів-японців з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводили лікування стандартними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, у стабільній дозі та у яких відмічалася неадекватна відповідь на такі препарати. Протягом періоду до Тижня 60 під час Періоду 2 упадацитиніб у дозах 7,5 мг, 15 мг та 30 мг і надалі чинив ефективну дію для усунення ознак і симптомів ревматоїдного артриту, а також для покращення фізичної активності та повідомлених пацієнтами результатів оцінки стану здоров'я. На підставі результатів оцінки ефективності в період до Тижня 60 та результатів оцінки безпеки в період до дати відсікання бази даних у цьому дослідженні профіль співвідношення переваг і ризиків при застосуванні упадацитинібу у дозі 7,5 мг, 15 мг та 30 мг був розцінений як сприятливий.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні

  
(підпис)  
Наталія Азьмук

### ЗВІТ про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Айєленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
<b>4. Проведені дослідження</b>	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Дослідження для порівняння біодоступності та впливу їжі для різних форм випуску АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини у здорових дорослих людей М14-677 Версія 1 15 лютого 2016 р.
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 1
<b>7. Період клінічного випробування</b>	Перший візит першого пацієнта: 12 березня 2015 р. Останній візит останнього пацієнта: 01 травня 2015 р.
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Запланована кількість пацієнтів: 24 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 24 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 24 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 24 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 24
<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Це дослідження мало такі цілі: <ul style="list-style-type: none"> <li>Основна мета: оцінити відносну біодоступність двох прототипів таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта; тест) порівняно з біодоступністю капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (тарtratна сіль активного фармацевтичного інгредієнта; контроль) у стані натще.</li> <li>Другорядна мета: оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику прототипів таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта).</li> </ul>



<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням I фази з одноразовим введенням, яке проводилося за дизайном чотирьох періодів, восьми послідовностей і неповного переходу.</p> <p>Проби крові для кількісного аналізу АВТ-494 брали перед введенням і в період до 48 годин після введення у День 1 кожного періоду дослідження.</p>																					
<b>12. Основні критерії включення</b>	Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років.																					
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення Таблетки по 24 мг зі швидким вивільненням активної речовини – Формула 1 Таблетки по 24 мг зі швидким вивільненням активної речовини – Формула 2 2 капсули по 12 мг зі швидким вивільненням активної речовини</p>																					
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Не є застосовним																					
<b>15. Супутня терапія</b>	Не є застосовним																					
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Не є застосовним																					
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.</p>																					
<b>18. Статистичні методи</b>	<p>Біодоступність тестових форм випуску (схеми В і D) відносно біодоступності контрольної форми випуску (схема А) оцінювали за допомогою двох односторонніх критеріїв для 90%-х довірчих інтервалів для різниці середньоквадратичних величин, отриманих при аналізі натуральних логарифмів <math>C_{max}</math> та AUC.</p> <p>Для оцінки впливу їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику тестових форм випуску АВТ-494 за результатами визначення величин <math>C_{max}</math> та AUC проводили оцінку співвідношення центральних значень для тестових форм випуску при введенні після їжі (схеми С і E) та центральних значень для тестових форм випуску при введенні натще (схеми В і D) і розраховували відповідні 90%-і довірчі інтервали для співвідношення цих центральних значень. Висновок про відсутність впливу їжі на фармакокінетику тестових форм випуску робили у тому разі, якщо 90%-і довірчі інтервали для співвідношення центральних значень знаходились у межах діапазону від 0,80 до 1,25.</p>																					
<b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення (N=24)</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>39,2 ± 9,37</td> <td>22,0 - 55,0</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>79,9 ± 8,10</td> <td>63,3 - 95,4</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>175,5 ± 6,62</td> <td>166,0 - 194,4</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>26,0 ± 2,92</td> <td>20,8 - 29,4</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">22 чоловіки (92%), 2 жінки (8%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">11 європейців (46%), 11 афроамериканців (46%), 2 – змішана раса (8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD = стандартне відхилення; BMI = індекс маси тіла</p>		Середня величина ± стандартне відхилення (N=24)	Мінімальна величина – максимальна величина	Вік (роки)	39,2 ± 9,37	22,0 - 55,0	Маса тіла (кг)	79,9 ± 8,10	63,3 - 95,4	Зріст (см)	175,5 ± 6,62	166,0 - 194,4	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	26,0 ± 2,92	20,8 - 29,4	Стать	22 чоловіки (92%), 2 жінки (8%)		Раса	11 європейців (46%), 11 афроамериканців (46%), 2 – змішана раса (8%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення (N=24)	Мінімальна величина – максимальна величина																				
Вік (роки)	39,2 ± 9,37	22,0 - 55,0																				
Маса тіла (кг)	79,9 ± 8,10	63,3 - 95,4																				
Зріст (см)	175,5 ± 6,62	166,0 - 194,4																				
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	26,0 ± 2,92	20,8 - 29,4																				
Стать	22 чоловіки (92%), 2 жінки (8%)																					
Раса	11 європейців (46%), 11 афроамериканців (46%), 2 – змішана раса (8%)																					

Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схема А: капсули IR, натще (N=24)	Схема В: таблетки IR, Формула 1, натще (N=24)	Схема С:	Схема D:	Схема E:
			таблетки IR, Формула 1, після їжі з високим вмістом жирів (N=12)	таблетки IR, Формула 2, натще (N=24)	таблетки IR, Формула 2, після їжі з високим вмістом жирів (N=12)
$C_{max}$ (нг/мл)	162 ± 55,7	145 ± 38,1	103 ± 27,3	169 ± 51,9	109 ± 25,8
$T_{max}$ (год.)	0,96 ± 0,50	0,84 ± 0,35	2,3 ± 0,78	0,79 ± 0,30	2,0 ± 0,81
$T_{1/2}$ (год.)	6,7 ± 2,8	8,0 ± 3,2	8,4 ± 2,9	7,7 ± 3,3	8,0 ± 4,2
AUC <sub>0-∞</sub> (нг х год./мл)	536 ± 117	527 ± 102	495 ± 85,1	541 ± 106	541 ± 86,4
AUC <sub>0-t</sub> (нг х год./мл)	539 ± 118	532 ± 103	501 ± 87,4	545 ± 107	550 ± 91,0

Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:

Схема А = одноразове застосування капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (тарtratна сіль активного фармацевтичного інгредієнта) у дозі 24 мг (2 капсули по 12 мг) при введенні натще (контроль для схем В і D).

Схема В = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 1) у дозі 24 мг при введенні натще (тест для схеми А, контроль для схеми С).

Схема С = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 1) у дозі 24 мг при введенні після висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (тест для схеми В).

Схема D = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 2) у дозі 24 мг при введенні натще (тест для схеми А, контроль для схеми E).

Схема E = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 2) у дозі 24 мг при введенні після висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (тест для схеми D).

IR = зі швидким вивільненням активної речовини  
а. Гармонічна середня величина ± псевдостандартне відхилення.

У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності тестових форм випуску АВТ-494 (схеми В і D) відносно біодоступності контрольної форми випуску АВТ-494 (схема А).

Тест проти контролю	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
В порівняно з А (АВТ-494, таблетки IR, Формула 1 порівняно з капсулами IR)	$C_{max}$	140,32	154,41	0,909	0,826 - 1,000
	AUC <sub>t</sub>	518,41	524,36	0,989	0,964 - 1,014
	AUC <sub>∞</sub>	523,07	527,11	0,992	0,967 - 1,018
D порівняно з А (АВТ-494, таблетки IR, Формула 2 порівняно з капсулами IR)	$C_{max}$	152,96	154,41	0,991	0,900 - 1,090
	AUC <sub>t</sub>	531,53	524,36	1,014	0,988 - 1,040
	AUC <sub>∞</sub>	535,68	527,11	1,016	0,991 - 1,042

Схема А = одноразове застосування капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (тарtratна сіль активного фармацевтичного інгредієнта) у дозі 24 мг (2 капсули по 12 мг) при введенні натще (контроль для схеми В).

Схема В = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 1) у дозі 24 мг при введенні натще (тест для схеми А).

Схема D = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 2) у дозі 24 мг при введенні натще (тест для схеми А).

IR = зі швидким вивільненням активної речовини

<p><b>20. Результати ефективності (продовження)</b></p>	<p>У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності тестових форм випуску АВТ-494 при введенні після їжі (схеми С і Е) відносно біодоступності при введенні натще (схеми В і D).</p> <table border="1" data-bbox="564 481 1461 701"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Тест проти контролю</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-ї довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">С порівняно з D (таблетки IR, Формула 1 при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натще)</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>98,49</td> <td>140,32</td> <td>0,702</td> <td>0,620 - 0,794</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>504,61</td> <td>518,41</td> <td>0,973</td> <td>0,942 - 1,006</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>510,33</td> <td>523,07</td> <td>0,976</td> <td>0,944 - 1,008</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Е порівняно з D (таблетки IR, Формула 2 при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натще)</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>107,86</td> <td>152,96</td> <td>0,705</td> <td>0,623 - 0,798</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_t</math></td> <td>518,60</td> <td>531,53</td> <td>0,976</td> <td>0,944 - 1,008</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\infty}</math></td> <td>526,36</td> <td>535,68</td> <td>0,983</td> <td>0,951 - 1,015</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема В = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 1) у дозі 24 мг при введенні натще (контроль для схеми С).</p> <p>Схема С = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 1) у дозі 24 мг при введенні після висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (тест для схеми В).</p> <p>Схема D = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 2) у дозі 24 мг при введенні натще (контроль для схеми Е).</p> <p>Схема Е = одноразове застосування таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта, Формула 2) у дозі 24 мг при введенні після висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (тест для схеми D).</p> <p>IR = зі швидким вивільненням активної речовини</p>	Тест проти контролю	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-ї довірчий інтервал	С порівняно з D (таблетки IR, Формула 1 при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натще)	$C_{max}$	98,49	140,32	0,702	0,620 - 0,794	$AUC_t$	504,61	518,41	0,973	0,942 - 1,006	$AUC_{\infty}$	510,33	523,07	0,976	0,944 - 1,008	Е порівняно з D (таблетки IR, Формула 2 при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натще)	$C_{max}$	107,86	152,96	0,705	0,623 - 0,798	$AUC_t$	518,60	531,53	0,976	0,944 - 1,008	$AUC_{\infty}$	526,36	535,68	0,983	0,951 - 1,015
Тест проти контролю	Параметр фармакокінетики			Центральні значення		Відносна біодоступність																																					
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-ї довірчий інтервал																																						
С порівняно з D (таблетки IR, Формула 1 при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натще)	$C_{max}$	98,49	140,32	0,702	0,620 - 0,794																																						
	$AUC_t$	504,61	518,41	0,973	0,942 - 1,006																																						
	$AUC_{\infty}$	510,33	523,07	0,976	0,944 - 1,008																																						
Е порівняно з D (таблетки IR, Формула 2 при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натще)	$C_{max}$	107,86	152,96	0,705	0,623 - 0,798																																						
	$AUC_t$	518,60	531,53	0,976	0,944 - 1,008																																						
	$AUC_{\infty}$	526,36	535,68	0,983	0,951 - 1,015																																						
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																										
<p><b>22. Висновок</b></p>	<p>При введенні натще прототипи таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини за Формулами 1 і 2 (гідрат С вільної основи активного фармацевтичного інгредієнта) є біоеквівалентними капсулам АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини, оскільки 90%-і довірчі інтервали для точкових величин відносної біологічної доступності знаходились у межах встановленого діапазону еквівалентності від 80% до 125% як для величини <math>C_{max}</math>, так і для величини AUC для препарату АВТ-494.</p> <p>Введення прототипів таблеток АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини за Формулами 1 і 2 після їжі з високим вмістом жирів призводило до зниження величини <math>C_{max}</math> для АВТ-494 на 30%, до затримки <math>T_{max}</math> приблизно на 1 годину і не впливало на величину AUC для АВТ-494.</p>																																										

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

  
(підпис)

Наталія Азьмук

