

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)


ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, розчин для ін'єкцій, 150 мг/1 мл
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите дослідження одноразової дози у паралельних групах на здорових суб'єктах для визначення біоеквівалентності рідкої форми АСЗ885 (канакінумаб) щодо ліофілізованої форми АСЗ885 після підшкірного введення 150 мг АСЗ885А2104
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1

7. Період проведення клінічного випробування	з Вересня 2010 по Липень 2011
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	130
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою було продемонструвати біоеквівалентність одноразової підшкірної дози розчину для ін'єкцій ACZ885 150 мг у попередньо наповненому шприці до зареєстрованого ліофілізату по 150 мг у розчині для ін'єкцій.</p> <p>Вторинними цілями були оцінка безпеки та переносимості після прийому однієї підшкірної дози розчину для ін'єкцій ACZ885, упакованого у попередньо наповнений шприц, а також оцінка фармакодинаміки ACZ885 на основі загальної кількості IL-1β після одноразової підшкірної дози розчину для ін'єкцій ACZ885, упакованого у попередньо наповнений шприц і після одноразової підшкірної дози порошку для розчину для ін'єкцій ACZ885.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Розподіл: рандомізований</p> <p>Модель втручання: призначення паралельним групам</p> <p>Маскування: відсутнє</p> <p>Основна мета: оцінка біоеквівалентності</p>
12. Основні критерії включення	Здорові волонтери
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розчин для ін'єкцій, 150 мг. Одноразова підшкірна ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Порошок для розчину для ін'єкцій, 150 мг. Одноразова підшкірна ін'єкція
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>AUC_{last} - площа під кривою «концентрація у плазмі-час» від нуля до часу останнього можливого вимірювання концентрації</p> <p>AUC_{inf} - теоретичний показник загального впливу препарату на організм від введення до виведення всього препарату</p> <p>C_{max} - максимальна (пікова) концентрація лікарського засобу у плазмі крові</p>
17. Критерії оцінки безпеки	конфіденційно
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дослідження проводили на здорових дорослих добровольцях
20. Результати ефективності	Визначення усіх зазначених критеріїв оцінки ефективності (AUC_{last} , AUC_{inf} , C_{max}) показав їх схожість в межах 90%, що задовольняє межі біоеквівалентності (0,8-1,25).
21. Результати безпеки	конфіденційно
22. Висновок (заключення)	Розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці (PFS) 150 мг та порошком для розчину для ін'єкцій є біоеквівалентним після однократного введення дози 150 мг підшкірно.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Засудована О.Я.

(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, порошок для розчину для ін'єкцій, по 150 мг
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, однодозове дослідження для оцінки початкової ефективності канакінумабу (ACZ885) з урахуванням адаптованих педіатричних критеріїв ACR 30 у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом (SJIA) та активними системними проявами (CACZ885G2305)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3

7. Період проведення клінічного випробування	з Липень 2009 по Січень 2011
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Бельгія, Бразилія, Канада, Данія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нідерланди, Норвегія, Перу, Польща, ПАР, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	84
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінити початкову ефективність та безпеку використання канакінумабу протягом 4 тижнів у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом (SJIA), із запаленням. Відповідь на лікування буде відповідати адаптованим педіатричним критеріям 30 Американського коледжу ревматології (ACR) на 15 день.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: паралельне призначення Маскування: четверо (учасник, постачальник медичних послуг, дослідник, оцінювач результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Підтверджений діагноз системного ювенільного ідіопатичного артрити згідно з визначенням ILAR, який повинен був статися принаймні за 2 місяці до зарахування з початком захворювання <16 років - Письмова інформована згода батьків або опікуна та згода дитини, якщо це доречно, або інформована згода пацієнта віком ≥ 18 років - Пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці від ≥ 2 до <20 років. - Активне захворювання на момент зарахування визначається таким чином: <ul style="list-style-type: none"> Принаймні 2 суглоби з активним артритом Документована стрибкоподібна, періодична лихоманка (температура тіла $> 38^{\circ} \text{C}$) протягом принаймні 1 доби протягом періоду скринінгу протягом 1 тижня до першої дози канакінумабу / плацебо C-реактивний білок (CRP) $> 30 \text{ мг / л}$ (нормальний діапазон $< 10 \text{ мг / л}$) - Можуть застосовуватися інші критерії включення, визначені протоколом

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препарат: канакінумаб Канакінумаб для підшкірних ін'єкцій в окремому флаконі 6 мл, який містив 150 мг канакінумабу (у вигляді ліофілізованої таблетки) та розводився в 1 мл води для ін'єкцій. Пацієнти отримували разову дозу підшкірної ін'єкції канакінумабу (4 мг / кг) на 1-й день. Максимальна загальна дозволена разова доза канакінумабу становила 300 мг. Будь-який пацієнт, який потребував дози більше 150 мг (пацієнти > 37,5 кг), отримував дві ін'єкції.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо, в окремому флаконі 6 мл, який містив 150 мг плацебо (у вигляді порошку) та розводився в 1 мл води для ін'єкцій. Учасники отримували плацебо на 1 день дослідження.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Відсутня.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Відсоток пацієнтів, які відповідають педіатричним критеріям Адаптованого Американського коледжу ревматології (ACR) [Часові рамки: базовий рівень, день 15, день 29]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Адаптовані ACR 30 педіатричні критерії визначали респондентів (покращення порівняно з вихідним рівнем щонайменше на 30% принаймні 3 змінних відповіді 1-6 та відсутність періодичної лихоманки за попередній тиждень [змінна 7], не більше ніж одна змінна 1-6 погіршення > 30%). <p>Глобальна оцінка активності хвороби лікарем: 0-100 мм VAS. Глобальна оцінка загального самопочуття пацієнта: 0-100 мм VAS в опитувальнику для оцінки стану здоров'я дітей . Функціональна здатність: CHAQ. Кількість суглобів з активним артритом. Кількість суглобів з обмеженою рухливістю. Лабораторне вимірювання запалення СРБ (мг / л)</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • несприятливі події (побічні реакції)
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Було дотримано рекомендації Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) щодо звітування про дослідження LTE та дотримано постанови щодо Зведених стандартів звітування. Категоричні змінні</p>

	були узагальнені за абсолютними частотами та відсотками, тоді як безперервні змінні були узагальнені за медіаною та нижніми й верхніми квантилями. Критерії aJIA-ACR використовували день початку застосування канакінумабу як вихідний рівень. Аналізи ефективності проводились двома способами: (1) для первинного аналізу: у популяції, яка має намір лікувати (ITT), на основі спостережуваних даних з усіма припиненнями в різні моменти часу, що вважаються зниклими та (2) з відсутніми даними, врахованими з використанням останнього спостереження, перенесеного наперед (LOCF).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать допущена для дослідження: Усі Від 2 до 19 років (дитина, дорослий)
20. Результати ефективності	На кінець дослідження 37 пацієнтів з групи канакінумабу продемонстрували відповідність критеріям оцінки ефективності (86 %), 6 пацієнтів не завершили лікування у зв'язку з відсутністю ефекту. При цьому, з групи плацебо 37 з 41 пацієнта не завершили лікування у зв'язку з відсутністю ефекту.
21. Результати безпеки	Загальна частота серйозних побічних реакцій склала 4,65% та 4,88% у групі канакінумабу та у групі плацебо відповідно. При цьому не було зареєстровано летальних випадків.
22. Висновок (заключення)	Канакінумаб продемонстрував стійкий позитивний ефект у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом (SJIA) та активними системними проявами з урахуванням адаптованих педіатричних критеріїв ACR 30. За час дослідження не було зареєстровано нових серйозних побічних реакцій.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

О. Д.

(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, порошок для розчину для ін'єкцій по 150 мг
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, відмінне дослідження профілактики запалень канакінумабом (ACZ885) у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом (SJIA) та активними системними проявами (CACZ885G2301)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3

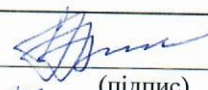
7. Період проведення клінічного випробування	з Липень 2009 по Вересень 2011
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Бельгія, Бразилія, Канада, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нідерланди, Норвегія, Перу, Польща, ПАР, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Туреччина, США
9. Кількість досліджуваних	177
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінити ефективність канакінумабу.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: паралельне призначення Маскування: четверо (учасник, постачальник медичних послуг, дослідник, оцінювач результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Критерії включення: <ul style="list-style-type: none"> • Підтверджений діагноз системного ювенільного ідіопатичного артриту згідно з визначенням Міжнародної ліги проти ревматизму (ILAR), який повинен був статися щонайменше за 2 місяці до зарахування з початком захворювання <16 років. • Артрит в одному або декількох суглобах з лихоманкою тривалістю щонайменше 2 тижні або перед нею, яка, як підтверджується, щодня протягом щонайменше 3 днів із супутніми симптомами <p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 4 років на момент скринінгового візиту.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активне захворювання на момент зарахування визначається таким чином: <ul style="list-style-type: none"> - Щонайменше 2 суглоби з активним артритом (з використанням Американського коледжу ревматологів) ACR визначення активного суглоба) - Документована стрибкоподібна, періодична лихоманка (температура тіла > 38°C) принаймні 1 день протягом періоду скринінгу протягом 1 тижня до першої дози досліджуваного препарату - С-реактивний білок > 30 мг / л (нормальний діапазон <10 мг / л)

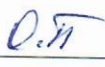
	<ul style="list-style-type: none"> • Не дозволяється одночасне застосування засобів другої лінії, таких як модифікуючі захворювання та / або імунодепресанти, за винятком: <ul style="list-style-type: none"> - Стабільна доза метотрексату принаймні за 8 тижнів до скринінгового візиту та / або фолієвої / фолінової кислоти за стандартною медичною практикою - Стабільна доза не більше одного нестероїдного протизапального препарату принаймні за 2 тижні до скринінгового візиту - Стабільна доза лікування стероїдами < або = до 1,0 мг / кг / день у 1-2 дози на день перорального преднізолону або еквівалента
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат: канакінумаб</p> <p>Канакінумаб у дозі 4 мг / кг для підшкірних ін'єкцій, поставляється у скляних флаконах по 6 мл, кожен з яких містить 150 мг канакінумабу у вигляді ліофілізованої таблетки.</p> <p>У Частині I учасники отримували відкриту підшкірну ін'єкцію канакінумабу 4 мг / кг кожні 4 тижні протягом 32 тижнів. Потім учасники були рандомізовані для отримання або підшкірної ін'єкції канакінумабу 4 мг / кг, або плацебо у Частині II і залишалися на стабільній дозі перорального стероїду протягом 24 тижнів. Через 24 тижні в Частині II учасники із дозою > 0,2 мг / кг та ≤ 0,5 мг / кг і відсутністю запалення могли відновити зменшення стероїдів. Якщо доза стероїдів була менше 0,2 мг / кг, учасники продовжували підтримувати свою поточну дозу до кінця Частини II.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Порошок плацебо, що відповідає канакінумабу, постачається у скляних флаконах по 6 мл, кожен з яких містить ліофілізовану таблетку для підшкірних ін'єкцій.</p> <p>Учасники II частини отримували плацебо, що відповідає підшкірній ін'єкції канакінумабу кожні 4 тижні.</p>
15. Супутня терапія	<p>Протягом перших 8 тижнів частини Ia (4 тижні) та Ib (4 тижні) пацієнти підтримували стабільну пероральну дозу стероїдів (преднізон або еквівалент), а потім Ic - до 20 тижнів, що зменшується, і дорівнювали 4 тижні стабільної дози</p>

	стероїдів. Подальше застосування стероїдів було індивідуальне та описане у п. 13.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частина I: Відсоток пацієнтів, які були на стероїдах при вході в Частину I і які мали змогу зменшувати стероїди відповідно до протоколу принаймні 25% пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, приймаючи стероїд [Часові рамки: 32 тижні].</p> <p>- Здатність зменшувати дозу пероральних стероїдів: якщо дозу зменшити з початку частини I до кінця частини Ic з $> 0,8$ мг / кг / день до $\leq 0,5$ мг / кг / день, або з $\geq 0,5$ мг / кг / день та $\leq 0,8$ мг / кг / добу принаймні $0,3$ мг / кг або від будь-якої початкової дози до $\leq 0,2$ мг / кг / добу, зберігаючи мінімальний адаптований педіатричний критерій ACR 30.</p> <p>Частина II: Оцінка часу до запалання [Часові рамки: Частина II визначалася подіями. Дослідження було припинено, коли відбулася необхідна кількість 37 спалахів (88 тижнів)]</p> <p>Оцінка Каплана Мейера щодо ймовірності виникнення спалаху. Запалення було визначене як 1 із наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Повторна поява лихоманки ($> 38^{\circ} \text{C}$, що триває щонайменше 2 дні поспіль) не через інфекції - Запалення відповідно до педіатричних критеріїв ЛА щодо запалень (всі критерії повинні бути виконані): - $\geq 30\%$ погіршення принаймні 3 з перших 6 змінних відповіді - $\geq 30\%$ поліпшення не більше 1 з перших 6 змінних відповіді <p>Пацієнти, які припинили дослідження, перебуваючи в Частині II, вважалися такими що мали запалення, якщо їх не припинили через неактивне захворювання протягом щонайменше 24 тижнів у Частині II.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	• несприятливі події (побічні реакції)
18. Статистичні методи	Випробування слідували рекомендаціям Зведених стандартів звітних випробувань (CONSORT). Базові характеристики були узагальнені з використанням описової статистики. Адаптований рівень поліпшення ACR ЛА розраховували з урахуванням дня першої ін'єкції канакінумабу, тоді як запалення

	оцінювали з урахуванням основних змінних у день рандомізації на етапі відміни дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать допущена для дослідження: Усі Від 2 до 19 років (дитина, дорослий)
20. Результати ефективності	На 15 день дослідження 36 пацієнтів у групі канакінумабу (84%), порівняно з 4 у групі плацебо (10%), мали адаптовану відповідь ЛІА АСR 30, яка була підтримана на 29 день (P <0,001). Загалом 100 із 177 пацієнтів (56%) пережили звуження глюкокортикоїдів і мали принаймні адаптовану відповідь ЛІА АСR 30.
21. Результати безпеки	Жоден пацієнт не припинив дослідження через несприятливу подію. Ще троє пацієнтів із групи плацебо відмовились через несерйозні побічні явища (блювота, висип та увеїти).
22. Висновок (заключення)	Реакція на лікування канакінумабом тривала і була пов'язана із значним зменшенням або припиненням прийому глюкокортикоїдів та відносно низьким рівнем утримання від лікування. Нових даних з безпеки не зареєстровано при тривалому застосуванні канакінумабу.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)


 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

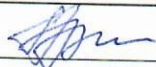
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, розчин для ін'єкцій, 150 мг/1 мл
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження канакінумабу у пацієнтів із спадковою періодичною лихоманкою (TRAPS, HIDS або crFMF), з подальшим рандомізованим зменшенням частоти відміни / дозування та періодами тривалого лікування (CACZ885N2301)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3

7. Період проведення клінічного випробування	з Червень 2014 по Липень 2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Канада, Франція, Німеччина, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Японія, Нідерланди, Російська Федерація, Іспанія, Швейцарія, Туреччина, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	203
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є визначити, чи здатний канакінумаб викликати та підтримувати клінічно значуще зниження активності захворювання у учасників із спадковою періодичною лихоманкою (ВПЧ) порівняно з плацебо.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: паралельне призначення Маскування: четверо (учасник, постачальник медичних послуг, дослідник, оцінювач результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Письмова інформована згода пацієнта (або письмова інформована згода батьків у випадку педіатричного пацієнта) на скринінг - Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 2 років на момент скринінгового візиту. Пацієнти чоловічої та жіночої статі > 28 днів, але < 2 років, мають право лише на відкрите лікування. - Підтверджений діагноз та активне запалення при рандомізації - СРБ > 10 мг / л при рандомізації
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат: канакінумаб</p> <p>Розчин канакінумабу для підшкірних ін'єкцій у флаконі, який містив 150 мг / мл канакінумабу в 1 мл розчину.</p> <p>Учасники отримували канакінумаб 150 мг (або 2 мг / кг для учасників вагою ≤ 40 кг) протягом 16 тижнів. Якщо учасникам дозволялось, вони отримували одну додаткову дозу канакінумабу (150 мг або 2 мг / кг для учасників з вагою ≤ 40 кг) між 8 і 28 днем, а потім отримували сліпе підняття до 300 мг від 29 по 112 день. Якщо пацієнти з максимально дозволеною дозою канакінумабу 300 мг (або 4 мг / кг для пацієнтів з масою тіла ≤ 40 кг) повторно мали запалення</p>

	(PGA \geq 2 та CRP \geq 30 мг / л) доза їм не підвищувалась.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Порошок плацебо, що відповідає канакінумабу, розчину канакінумабу для підшкірних ін'єкцій. Учасники отримували плацебо, що відповідає канакінумабу 150 мг. Учасники, які потребували сліпого введення, отримували одну додаткову дозу канакінумабу (150 мг або 2 мг / кг для учасників вагою \leq 40 кг) між 8-м днем і 28-м днем, а потім отримували одну дозу плацебо та одну дозу канакінумабу з дня 29 по день 112. Якщо після прийому канакінумабу 150 мг все-таки спостерігалось запалення або повторне запалення, учасники отримували підвищену дозу канакінумабу 300 мг.
15. Супутня терапія	Відсутня.
16. Критерії оцінки ефективності	Відсоток учасників із запаленням на початку та з відсутністю запалень до кінця рандомізованого лікування (16 тижнів) [Часові рамки: 16 тижнів] <ul style="list-style-type: none"> - Початкове запалення визначається як: Загальна оцінка лікарем активності захворювання (PGA) $<$2 та С-реактивного білка (CRP) у межах норми (\leq 10 мг / л) або зменшення щонайменше на 70% від вихідного рівня. PGA оцінювався дослідником на основі 5-бальної шкали: 0 = відсутність (відсутність) захворювання, пов'язаного з клінічними ознаками та симптомами; 1 = мінімальні ознаки та симптоми захворювання; 2 = легкі ознаки та симптоми захворювання; 3 = помірно виражені ознаки та симптоми захворювання; і 5 = важкі ознаки та симптоми захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	• несприятливі події (побічні реакції)
18. Статистичні методи	Базові демографічні та клінічні характеристики були зведені з описовою статистикою.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать допущена для дослідження: Усі Від 1 місяця (дитина, дорослий, літній дорослий)

20. Результати ефективності	На кінець дослідження 174 пацієнти продемонстрували відповідність критеріям оцінки ефективності (85,7%).
21. Результати безпеки	Загальна частота побічних реакцій склала 12,83%, при цьому не було зареєстровано летальних випадків. 4 пацієнти припинило лікування у зв'язку із побічними реакціями.
22. Висновок (заключення)	Канакінумаб продемонстрував стійкий позитивний ефект у пацієнтів із спадковою періодичною лихоманкою (TRAPS, HIDS або crFMF), з низьким рівнем побічних реакцій.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Мухомова *О.Т.*

(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

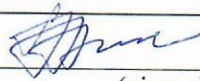
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, розчин для ін'єкцій, 150 мг/1 мл
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономним досьом)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження ефективності та безпеки ACZ885 у пацієнтів з активним періодичним або хронічним асоційованим періодичним синдромом TNF-рецепторів (TRAPS) (CACZ885D2203)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	з Жовтня 2010 по Червень 2014

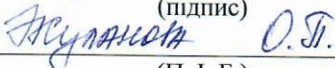
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Ірландія, Італія, Великобританія
9. Кількість досліджуваних	20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінити безпеку та ефективність ACZ885 у пацієнтів з активним періодичним рецидивуючим або хронічним періодичним синдромом, пов'язаним з рецепторами TNF (TRAPS)..
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: відсутній Модель втручання: призначення однієї групи Маскування: відсутнє Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Письмова інформована згода пацієнта для віку > або = 18 років перед проведенням будь-якої оцінки. Письмова згода батьків та опікуна та згода дитини, якщо це доречно, потрібні перед тим, як проводити будь-яку оцінку для пацієнтів <18 років. • Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 4 років на момент скринінгового візиту. • Пацієнти з клінічним діагнозом TRAPS та мутацією гена TNFRSF1A. Пацієнти з мутаціями з низьким проникненням, такі як R92Q або P46L, можуть бути включені за взаємною згодою дослідника та Novartis. • Пацієнти з діагнозом повторних TRAPS повинні мати більше 6 епізодів на рік до отримання ефективної біологічної терапії, і тривалість кожного епізоду тривала щонайменше 8 днів. Для пацієнтів, які отримують біологічну терапію, цей критерій застосовується до отримання біологічної терапії. • Пацієнти, які отримували анакінру, повинні продемонструвати часткову або повну клінічну відповідь із пов'язаним зниженням їх маркерів запалення (СРБ та SAA). • Активні TRAPS, про що свідчать клінічні ознаки та симптоми активних TRAPS (Глобальна оцінка лікаря > або = 2) та підвищений СРБ > 10 мг / л (нормальний діапазон СРБ < або = 10 мг / л) та / або SAA > 10

	мг / л (Нормальний діапазон SAA < або = 10 мг / л) під час першого лікування канакінумабом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	щомісяця канакінумаб 150 мг (2 мг / кг для пацієнта ≤ 40 кг) підшкірні ін'єкції у пацієнтів з активними рецидивуючими або хронічними TRAPS.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	відсутній
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Повна / майже повна відповідь у пацієнтів з активним TRAPS, визначеним за результатами Глобальної оцінки лікаря, результатами С-реактивного білка (CRP) та амілоїду А (SAA) у сироватці крові [Часові рамки: День 15 та протягом усього періоду лікування].</p> <p>Повна відповідь визначалася як клінічна ремісія та серологічна ремісія. Клінічна ремісія була визначена як Глобальна оцінка лікарем активності TRAPS відсутня або мінімальна, а серологічна ремісія була визначена як С реактивний білок (СРБ) та / або білок амілоїду А сироватки крові (SAA) менше ніж ($<$) 10 міліграм на літр (мг / L). Майже повну відповідь визначали як клінічну ремісію та часткову серологічну ремісію (що дорівнює або перевищує \geq 70% зниження вихідного рівня СРБ та / або SAA).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	• несприятливі події (побічні реакції)
18. Статистичні методи	конфіденційно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать допущена для дослідження: Усі 4 роки і старше (дитина, дорослий, літній дорослий)
20. Результати ефективності	Первинна кінцева точка ефективності повної або майже повної відповіді на 15 день була досягнута 19 із 20 пацієнтів (95%; 95% ДІ від 75,1% до 99,9%). Інший пацієнт досяг повної відповіді на 8 день, але втратив серологічну відповідь на 15 день,

	<p>незважаючи на триваючу клінічну ремісію. Загалом, 16 пацієнтів (80%) досягли повної відповіді на 8 день, а 2 додаткових пацієнтів (n = 18; 90%) пережили повну клінічну ремісію (тобто показник PGA ≤1) на 8 день, незважаючи на те, що серологічної відповіді ще не було. Усі пацієнти залишались у клінічній ремісії протягом 4-місячного періоду лікування, за винятком одного пацієнта, який пройшов PGA оцінку легкої активності TRAPS на 85-й день прийому препарату. Медіана часу до клінічної ремісії становила 4 дні (95% ДІ від 3 до 8 днів). Канакіnumаб покращив кожен з ключових ознак та симптомів TRAPS. Шість педіатричних пацієнтів реагували подібно до дорослих, причому всі досягли повної або майже повної відповіді на 15 день.</p>
21. Результати безпеки	<p>Лікування канакіnumабом переносилось добре; усі пацієнти повідомляли про принаймні одну побічну подію (АЕ), найчастіше назофарингіт, біль у животі, головний біль та біль у ротоглотці (таблиця 2). Більшість НЕ були легкого та середнього ступеня тяжкості, і жоден з них не призвів до припинення дослідження. Серйозні побічні явища, включаючи перикардит, біль у животі, діарею, кишкову непрохідність, блювоту, інфекцію верхніх дихальних шляхів, пошкодження меніска, гіпертригліцеридемія, гіперкаліємія, стан, пов'язаний з вагітністю (тобто вагітність дружини пацієнта), деформація стопи та погіршення стану у семи пацієнтів. Жодна з цих подій не підозрювалася як пов'язана із дослідженням. Під час дослідження не було суттєвих змін у гематології, клінічній хімії та життєво важливих показниках, а також не було виявлено нейтралізуючих антиканакіnumабних антитіл.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Канакіnumаб дає швидкі та надійні клінічні та серологічні реакції, паралельно покращуючи показник HRQo, у пацієнтів з активним TRAPS та має прийнятний профіль безпечності.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)


(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

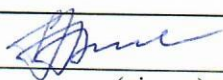
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, порошок для розчину для ін'єкцій по 150 мг
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите розширене дослідження канакінумабу (ACZ885) у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом (SJIA) та активними системними проявами, які брали участь у дослідженнях ACZ885G2301 та ACZ885G2305; та дослідження характеристик відповіді у пацієнтів, які не отримували лікування канакінумабом з активною SJIA з лихоманкою та без неї (CACZ885G2301)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3

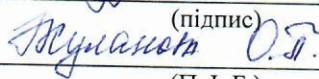
7. Період проведення клінічного випробування	з Вересень 2009 по Грудень 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нідерланди, Перу, Польща, Російська Федерація, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	270
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінити можливу ефективність канакінумабу у пацієнтів які не могли продовжити лікування відповідно критеріїв оцінки ефективності досліджень SACZ885G2305 та SACZ885G2301.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: відсутній Модель втручання: призначення в одній групі Маскування: відсутнє Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Критерії включення: <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти з дослідження SACZ885G2305 або SACZ885G2301, які досягли адаптованої педіатричної відповіді на ACR через 15 днів після початкової дози канакінумабу, але після цього клінічно погіршилися, або спостерігалась мінімальна відповідь на ACR у дітей після 15 дня. У дослідженні SACZ885G2301, пацієнти які не мають права входити до частини II (частина відміни), оскільки вони не відповідали критеріям введення кортикостероїдів, або пацієнти-респонденти у частині I або частині II, в яких не було запалення при зупинці SACZ885G2301, або пацієнти SACZ885G2301 у яких спостерігалась відповідь у Частині I, але було запалаення у Частині II. • Підтверджений діагноз системного ювенільного ідіопатичного артрити згідно з визначенням ILAR, який повинен був статися принаймні за 2 місяці до зарахування з початком захворювання <16 років • Пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці від ≥ 2 до <20 років

	<ul style="list-style-type: none"> • Активне захворювання на момент зарахування визначається таким чином: <ul style="list-style-type: none"> - Щонайменше 2 суглоби з активним артритом (з використанням Американського коледжу ревматологів) ACR визначення активного суглоба) - Документована стрибкоподібна, періодична лихоманка (температура тіла > 38°C) принаймні 1 день протягом періоду скринінгу протягом 1 тижня до першої дози досліджуваного препарату - С-реактивний білок > 30 мг / л (нормальний діапазон <10 мг / л)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат: канакінумаб</p> <p>Канакінумаб у дозі 4 мг / кг для підшкірних ін'єкцій, поставляється у скляних флаконах по 6 мл, кожен з яких містить 150 мг канакінумабу у вигляді ліофілізованої таблетки.</p> <p>Ін'єкції канакінумабу 4 мг / кг робились кожні 4 тижні. Канакінумаб 2 мг / кг вводили учасникам, яким вдалося зменшити дозу стероїдів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	відсутній
15. Супутня терапія	Пацієнти в індивідуальному порядку отримували стероїди, залежно від прогресування хвороби.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <p>Кількість учасників з несприятливими подіями, серйозними побічними явищами, АЕ за ступенем тяжкості, АЕ, що ведуть до припинення лікування, АЕ, що ведуть до припинення лікування, пов'язані з лікуванням АЕ та SAE [Часові рамки: З початку лікування (День 1) до кінця періоду спостереження]</p> <p>Кількість учасників з клінічно значущими місцевими реакціями в місцях ін'єкції [Часові рамки: Від початку лікування (день 1) до кінця періоду спостереження]</p> <p>Кількість учасників з антитілами анти-ACZ885 під час будь-якого відвідування протягом дослідження [Часові рамки: Від початку лікування (день 1) до кінця періоду спостереження]</p>

	<p>Вторинні:</p> <p>Кількість пацієнтів, які змогли зменшити застосування стероїдів відповідно до протоколу. [Часові рамки: дні з 1 по 728]</p> <p>Кількість пацієнтів, які досягли режиму без стероїдів. [Часові рамки: дні з 1 по 728]</p> <p>Кількість пацієнтів, яким вдалося зменшити дозу канакінумабу до 2 мг / кг / 4 тижні [Часові рамки: дні з 1 по 728]</p> <p>Відсоток пацієнтів, які відповідатимуть визначенню неактивного захворювання при прийомі ліків та можливої клінічної ремісії від прийому ліків [Часові рамки: дні з 1 по 728]</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • несприятливі події (побічні реакції)
18. Статистичні методи	<p>Випробування слідували рекомендаціям Зведених стандартів звітних випробувань (CONSORT). Базові характеристики були узагальнені з використанням описової статистики. Адаптований рівень поліпшення ACR JIA розраховували з урахуванням дня першої ін'єкції канакінумабу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать допущена для дослідження: Усі</p> <p>Від 2 до 20 років (дитина, дорослий)</p>
20. Результати ефективності	<p>184 завершили дослідження та продемонстрували відповідність хоча б одному критерію оцінки ефективності, що складає 68% від вибірки.</p>
21. Результати безпеки	<p>23 пацієнти припинили лікування у зв'язку із побічними реакціями, що складає 8,5% від вибірки.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження показує ефективність канакінумабу при системному ЮІА з активними системними ознаками</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)


 (П. І. Б.)

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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Іларіс, порошок для розчину для ін'єкцій, 150 мг; Іларіс, розчин для ін'єкцій, 150 мг/1 мл;
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень первинної фармакодинаміки. Були надані літературні дані щодо ролі ІЛ-1β в окремих випадках синдрому періодичної лихоманки.</p> <p>Існуючі дослідження <i>In vitro</i> показують, що канакінумаб специфічно зв'язується з ІЛ-1β людини за допомогою KaD 30-60 пМ.</p> <p>Канакінумаб перехресно не реагував з ІЛ-1а, ІЛ-1Ra або будь-яким іншим членом сімейства ІЛ-1, включаючи ІЛ-18 та ІЛ-33. За допомогою сайт-спрямованого мутагенезу рекомбінантного ІЛ-1β людини епітоп канакінумабу точно нанесено на карту. За допомогою рентгенівської кристалографії ІЛ-1β, зв'язаного з фрагментом Fab канакінумабу, було встановлено, що епітоп частково перекривається сайтом зв'язування ІЛ-1β з рецептором ІЛ-1. Отже, розчинний рецептор ІЛ-1 (як тип I, так і тип II) залежно від дози</p>

	<p>пригнічує зв'язування ІЛ-1β з канакінумабом в аналізах ВІАscore. В клітинному аналізі <i>in vitro</i> було встановлено, що канакінумаб пригнічує активність природного та рекомбінантного людського ІЛ-1β з ІС50 приблизно 50 пМ. Важливо, що в цьому аналізі було виявлено, що інгібуючий ефект канакінумабу та ІЛ-1Ra є аддитивним. Таким чином, канакінумаб не порушує біологічну активність ІЛ-1Ra, важливого ендogenousного інгібітора активності ІЛ-1.</p> <p>Існуючі дослідження <i>In vivo</i> показали, що у всіх трьох моделях канакінумаб пригнічував індуковані ІЛ-1β ефекти. Оскільки канакінумаб не реагує з ІЛ-1β гризунів, активність канакінумабу <i>in vivo</i> була продемонстрована на моделях запалення, викликаного людським ІЛ-1β у гризунів (тобто запалення суглобів мишей, лихоманка щурів, проникнення нейтрофілів у повітряний мішечок миші).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень вторинної фармакодинаміки. В існуючих дослідженнях було показано, що канакінумаб не блокує проліферацію Т-клітин при змішаній лейкоцитарній реакції людини <i>in vitro</i>, що вказує на те, що канакінумаб не є гостро імуносупресивним <i>in vivo</i>. Зв'язування канакінумабу з рецепторами Fcγ визначали за допомогою поверхневого плазмонного резонансу і, як очікувалося, для людських антитіл IgG1. Однак канакінумаб не зв'язувався з поверхнею клітин, що продукують ІЛ-1β, антигензалежним чином і не завербував компонент комплементу C1q. Таким чином, не очікується, що канакінумаб опосередковує антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC) та комплементзалежну цитотоксичність (CDC).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Окремих фармакологічних досліджень безпеки з канакінумабом не проводилось. Однак серцево-судинну систему аналізували в рамках токсикологічних досліджень. Протягом періодів лікування та відновлення не спостерігалось</p>

	жодного впливу лікування на дані електрокардіографії.
4) фармакодинамічні взаємодії	Фармакодинамічних досліджень взаємодії лікарських засобів не проводилось.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень фармакокінетики. В існуючих дослідженнях були застосовані наступні методи.</p> <p>Фармакокінетика канакінумабу визначалася після одноразового внутрішньовенного введення мармозетам, резус-мавпам і мишам та після одноразового введення СК мармозетам.</p> <p>Фармакокінетика після багаторазового введення була визначена в рамках токсикологічних досліджень. Рівні канакінумабу в сироватці мармозетів визначались за допомогою конкурентного ІФА, який спочатку був розроблений для системи людини, а згодом підтверджений для матриці мармозету. Для виявлення сурогату 01BSUR в мишачій системі був використаний порівняльний конкурентний ІФА. Антитіла проти канакінумабу та 01BSUR вимірювали за допомогою аналізу на основі ViaCore, кваліфікованого для використання в матриці мармозету та мишей.</p>
2) всмоктування	<p>Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень всмоктування. В існуючих дослідженнях, фармакокінетичні параметри були подібними у мармозет обох статей. Пропорційне дозі збільшення Стах спостерігалось між 5 та 50 мг / кг та трохи менш пропорційно дозі між 50 та 150 мг / кг. В середньому, Стах досягався через 2-3 дні після введення СК. Після багаторазового дозування відбулося 2-3-кратне накопичення. Біодоступність після введення СК складала 60% та була визначена на основі перехресного дослідження порівняння з одноразовим в/в дослідженням.</p>

3) розподіл	Ніяких додаткових досліджень даного типу не проводилось
4) метаболізм	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень метаболізму. Для проведення змін у процесі виробництва канакінумабу було проведено два мостових дослідження ПК. Використовуючи перехресну конструкцію після одноразової ін'єкції СК у мармозет, було виявлено, що канакінумаб із процесу А проти В та процесу В проти С є порівнянним з огляду на його фармакокінетичні характеристики. Також, було показано, що на фармакокінетику не впливав тип олігосахаридів, приєднаних до важкого ланцюга IgG.
5) виведення	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень виведення. В існуючих дослідженнях спостерігалось дозозалежне збільшення C_{max} та AUC. T_{max} становив приблизно 24 години після дозування, а період напіввиведення був у межах від 1 до 17 днів. Слід зазначити, що на 4-7 день, період напіввиведення канакінумабу у мармозетів був коротшим, ніж у мавп-резусів (17,4 дня), мишей (14,5 днів) та людей (26 днів). *Раніше спостерігався коротший період напіввиведення для людського IgG у мармозет.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ніяких додаткових досліджень даного типу не проводилось
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ніяких додаткових досліджень даного типу не проводилось
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Жодних досліджень токсичності одноразової дози канакінумабу не проводилось, що прийнятно з огляду на дані досліджень токсичності повторних доз.
2) токсичність у разі повторних введень	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу. У двох існуючих

	<p>дослідженнях з повторними дозами внутрішньовенно, канакінумаб вводили двічі на тиждень у дозах 0, 10, 30 та 100 мг/кг. У першому дослідженні 4-тижневий період лікування супроводжувався 8 тижнями відновлення. У другому дослідженні 26 тижнів лікування супроводжувались 6 тижнями відновлення. В обох дослідженнях смертей не було. Змін щодо клінічних ознак, споживання їжі, маси тіла, офтальмології, ЕКГ, гематології, клінічної біохімії, аналізу сечі, ваги органів та гістопатології не було. В обох дослідженнях NOEL становив 100 мг/кг, вводили внутрішньовенно два рази на тиждень. Загалом було проведено три дослідження повторних доз СК з канакінумабом. У першому дослідженні жінок-мармозет лікували 0, 5, 50 і 150 мг/кг на 1-й день і 43-й день, термінальний розтин був на 44-й день. У другому дослідженні мармозетів лікували 0, 15, 50 і 150 мг/кг двічі на тиждень протягом 13 тижнів з наступним періодом відновлення 8 тижнів. Під час цих досліджень не спостерігалось жодної смерті, пов'язаної з тестом. Жодних змін, пов'язаних із тестом, не спостерігалось щодо клінічних ознак, маси тіла, споживання їжі, офтальмології, ЕКГ, макроскопічної та мікроскопічної оцінки та клінічної хімії. У гематології не було змін, імунофенотипування крові та селезінки. В обох дослідженнях NOEL становив 150 мг/кг з урахуванням СК. Було проведено третє дослідження повторних доз СК. У цьому дослідженні мармозети отримували зазначену дозу двічі на тиждень протягом 13 тижнів. У цьому дослідженні мікроскопічні ураження та зміни клінічної патології спостерігались у всіх групах, включаючи контрольних. Одного мармозета чоловічого роду принесли в жертву вмираючим через септицемію. Через п'ятнадцять днів кагемат був знайдений мертвим без істотних клінічних ознак. Інші патологічні зміни включали ураження нирок та кишечника як у лікуваних, так і у контрольних тварин. Враховуючи поганий стан здоров'я у контрольних тварин, заявник не визнав допустимим дослідження.</p>
--	--

	У всіх інших дослідженнях токсичності, проведених з канакінумабом у мармозет, таких змін не спостерігалось. Таким чином, результати цього дослідження повторних доз СК не викликають занепокоєння щодо токсичності канакінумабу.
3) генотоксичність: in vitro	Жодних досліджень генотоксичності з канакінумабом не проводили, оскільки він є білком. Це прийнятно згідно з керівництвом ICH S6.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	Досліджень канцерогенності з канакінумабом не проводилось. Відповідно до настанови ICH S6 дослідження канцерогенності, як правило, не потрібні для моноклональних антитіл. Крім того, фармакодинаміка канакінумабу не гарантує проведення досліджень канцерогенності, Оскільки прозапальні цитокіни, такі як IL-1, причетні до розвитку пухлини, тому не очікується, що їх пригнічення сприятиме розвитку пухлини.
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу. Існуючі дослідження репродуктивної токсичності у мармозет обмежувались оцінкою фертильності чоловіків (частина 26-тижневого дослідження токсичності повторних доз) та дослідженням розвитку ембріо-плода. На репродуктивну систему чоловіків не спостерігалось жодного ефекту, пов'язаного з канакінумабом. У дослідженні ембріонально-


	<p>фетального розвитку вагітних мармозет лікували СК, двічі на тиждень, 0, 15, 50 або 150 мг/кг від 25 до 10 GD. Кесарів розтин було проведено на GD112-114. Не було ознак токсичності для матері. Єдиною знахідкою, пов'язаною з лікуванням канакінумабом, було незначне зменшення кількості плодів у групі 150 мг/кг, що корелювало з незначною тенденцією до зниження маси плаценти. Обидва висновки були статистично незначущими. У сукупності дослідження репродуктивної токсичності у мармозет і мишей не виявили сигналу репродуктивної токсичності шляхом нейтралізації IL-1b.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Було проведено повну панель досліджень репродуктивної токсичності із сурогатним mAb 01BSUR у мишей. У цих дослідженнях 01BSUR вводили один раз на тиждень шляхом ін'єкції у дозах 0, 15, 50 або 150 мг/кг. На фертильність обох статей лікування 01BSUR не впливало. У дослідженні ембріо-фетального розвитку на функції матері не впливало лікування за допомогою 01BSUR. Щодо плода, 01BSUR не впливав на вагу плода та загальну частоту вад розвитку та аномалій плода. Однак, у групах із високими дозами спостерігалася підвищена частота послідів та плодів із неповним окостенінням тім'яної та лобової кісток, що було статистично значущим. Ці висновки вважали тимчасовою затримкою окостеніння і не мали тератологічного значення, оскільки не було змін на інших кістках.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Ефектів на розвиток плода, пов'язаних із лікуванням, не було. У GD112-114 підтверджено плацентарний перенос IgG. Однак, враховуючи, що перенесення IgG через плаценту починається пізно під час гестації, малоймовірно, що плід піддавався дії канакінумабу протягом періоду органогенезу.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>У дослідженні до/післяродового розвитку миші піддавались дії 01BSUR протягом гестації та лактації. Таке лікування не призвело до ознак</p>

	токсичності для матері. Крім того, не було токсичного впливу на розвиток пабів та їх виживання, фізичний розвиток, поведінку та репродуктивні показники.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Було проведено дослідження неповнолітніх тварин із сурогатним mAb 01BSUR. Мишам вводили один раз на тиждень 01BSUR з 7 по 70 день після пологів. Не було ніякого впливу лікування на розвиток до та після відлучення. У групі 150 мг/кг в середньому день розвитку вагінального отвору наступав пізніше, ніж у контрольній групі. Впливу лікування на фертильність не було.
б) місцева переносимість	Місцеву толерантність до канакінумабу в місцях ін'єкції SC та IV оцінювали в ході досліджень токсичності повторних доз у мармозету. Іноді спостерігалися помірні реакції, які були подібними у контрольних тварин і, отже, не стосувались досліджуваних виробів. У спеціальному місцевому дослідженні толерантності одноразова внутрішньосуглобова ін'єкція канакінумабу (10 мг/кг) мармозетам добре переносилась.
7) додаткові дослідження токсичності:	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
антигенність (утворення антитіл)	Відповідно до існуючої інформації – лікування мишей 01BSUR шляхом ін'єкції SC раз на тиждень протягом 9 тижнів призводило до загальних мінімальних запальних реакцій у місцях ін'єкції. Вони були оборотними протягом 4-тижневого періоду відновлення.
імунотоксичність	Що стосується імунної системи, то в існуючих дослідженнях не було різниці в кількості загальних лімфоцитів та підгруп лімфоцитів у крові, селезінці та тимусі. Однак, функціональні дослідження імунної системи не проводились.
дослідження механізмів дії	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.

лікарська залежність	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
токсичність метаболітів	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
токсичність домішок	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
інше	<p>Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.</p> <p>Щодо існуючих досліджень: було проведено три дослідження перехресної реактивності тканин з канакінумабом, кожне з канакінумабом, отриманим за іншим процесом (А, В, С). У сукупності результати вказують на те, що лікарська речовина канакінумаб, вироблена в різних виробничих процесах, має однакові профілі перехресної реактивності тканин. У кожному дослідженні використовувались повні панелі людських тканин (3 донори) та тканин бабаків (2 донори). Загалом дані відповідали відомій експресії ІІ-1b у тканинах людини. Реакційна здатність канакінумабу з тканиною мармозета була якісно подібною, але кількісно знижена порівняно з реакційною здатністю для тканин людини. Найбільш помітна різниця в реакційній здатності тканин полягає в тому, що у мармозета фолікулярні та зародкові клітини були виявлені у яєчниках й у прекурсорах Лейдіга, Сертолі та гаметогенних речовин, але не були виявлені у тканинах людини. Однак за відсутності впливу на репродуктивну систему мармозета (див. Дослідження токсичності повторних доз) та за відсутності фарбування репродуктивних тканин людини, фарбування репродуктивних тканин бабака не вважається токсикологічно значущим.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.</p> <p>Лікування мармозет канакінумабом та мишей сурогатним mAb 01BSUR переносилось добре. У всіх дослідженнях NOEL або NOAEL були</p>

	<p>найвищою введеною дозою (100 мг/кг/доза IV або 150 мг/кг/доза SC). Сигналів щодо загальної токсичності та репродуктивної токсичності виявлено не було. Щодо ефектів нейтралізації IL-1β на імунну систему, лікування неповнолітніх тварин протягом 9 тижнів та дорослих тварин протягом 4 тижнів не виявило негативних наслідків. Не було ознак того, що сприйнятливність до інфекції підвищена.</p>
--	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Мушанова О.Я.

(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

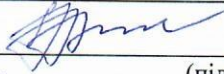
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІЛАРІС, розчин для ін'єкцій, 150 мг/1 мл
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономним досьом)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Трицентрове, багатоцентрове дослідження з рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, виведенням препарату в частині II для оцінки ефективності, безпеки та переносимості ACZ885 (моноклональне антитіло до анти-інтерлейкіну-1бета) у пацієнтів із синдромом Макла-Уелла (CACZ885D2304)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3

7. Період проведення клінічного випробування	з Квітень 2007 по Жовтень 2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Німеччина, Індія, Іспанія, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є отримати дані щодо ефективності та безпеки для ACZ885 (повністю людське анти-інтерлейкін-1бета (анти-IL-1бета) моноклональне антитіло), що вводиться у вигляді ін'єкції підшкірно (під впливом) пацієнтам із синдромом Макла-Уелла.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: паралельне призначення Маскування: четверо (учасник, постачальник медичних послуг, дослідник, оцінювач результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Молекулярна діагностика мутацій NALP3 та клінічна картина, що нагадує синдром Макла-Веллса. - Пацієнти з синдромом Макла-Веллса, які брали участь у дослідженні SACZ885A2102, та мають можливість брати участь у цьому дослідженні після загострення захворювання. - Пацієнти із синдромом Макла-Веллса, які потребують медичного втручання (тобто з використанням ACZ885, анакірою або будь-якою іншою досліджуваною терапією, що блокує IL-1).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат: канакінумаб</p> <p>Розчин канакінумабу для підшкірних ін'єкцій у флаконі, який містив 150 мг / мл канакінумабу в 1 мл розчину.</p> <p>Учасники отримували підшкірні ін'єкції по 150 мг або 2 мг / кг, залежно від маси тіла, кожні 8 тижнів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, що відповідає розчину канакінумабу для підшкірних ін'єкцій.</p> <p>Учасники отримували плацебо кожні 8 тижнів.</p>
15. Супутня терапія	Відсутня.

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Відсоток учасників із загостренням захворювання у Частині II (Через 24 тижні подвійної сліпої частини) [Часові рамки: 32 тижні після початку дослідження]</p> <p>Визначається загальною оцінкою лікаря щодо активності аутозапальних захворювань, оцінкою шкірних захворювань та маркерами запалення. Дані, виражені у відсотках учасників, які пережили загострення до кінця Частини II.</p> <p>Кількість учасників, які пережили загострення захворювання у Частині II [Часові рамки: 32 тижні після початку дослідження]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загострення захворювання визначається загальною оцінкою лікарем активності аутозапальних захворювань, оцінкою захворювань шкіри та маркерів запалення. Загострення захворювання = С-реактивний білок та / або сироватковий амілоїд А (SAA) > 30 мг / л, або PGA > мінімальний, або PGA, рівний мінімальному та > мінімальному SD.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • несприятливі події (побічні реакції)
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Базові демографічні та клінічні характеристики були зведені з описовою статистикою.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать допущена для дослідження: Усі</p> <p>Від 4 до 75 років (дитина, дорослий, літній дорослий)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>На кінець дослідження 31 пацієнт продемонстрував відповідність критеріям оцінки ефективності (88,57%), 4 пацієнти не завершили лікування у зв'язку з відсутністю ефекту. При цьому, з групи плацебо (у фазі 2) 12 з 16 пацієнтів не завершили лікування у зв'язку з відсутністю ефекту.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна частота серйозних побічних реакцій склала 5,71% (у 2 із 35 пацієнтів були зареєстровані серйозні побічні реакції). При цьому не було зареєстровано летальних випадків.</p>

22. Висновок (заключення)	Канакінумаб продемонстрував стійкий позитивний ефект у пацієнтів із синдромом Макла-Уелла, з низьким рівнем побічних реакцій.
---------------------------	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


_____ (підпис)
Муланда О.І.
_____ (П. І. Б.)