

ЗВІТ про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	Скайрізі, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі Біорісєрч Сєнєтер Інк. (AbbVie Bioresearch Center Inc.) ЕббВі Біотєкнолоджі ЛТД (AbbVie Biotechnology LTD) ЕббВі Дойчлєнд ГмбХ і Ко. КГ (AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG) Чєрлєз Рівєр Лєбєрєторієз Джємєні ГмбХ (Charles River Laboratories Germany GmbH)
4. Провєдєні досліджєння	Так
1) тип лікарського засобу, за яким провєдилєся або плєнуєтьєся рєєстрєціє	лїкарський засїб за повним досьє, новє дїючє рєчєвїнє
5. Повнє клінічнє випробувєння, кодовий номер клінічнє випробувєння	Рєндоєїзовєнє, подвійнє слїпє досліджєння ІІІ фєзї для порівнєння рїсєнкїзумєбу з плєцєбє у пєцїєнтїв з пєсєрїєтїчнїм єртрїтєм в єктивнїй фєрмї, вкљючєючї пєцїєнтїв з нєєдєквєтнєю вїдповїдїєю нє бїєлєгїчнєу тєрєпїєю або з нєпєрєносїєєтїєю тєкїх засєбїв (дєслїджєннє КЄЄРєАКЄ 2). M15-998, вєрсіє 6 вїд 3 лїстєпєдє 2021 р.
6. Фєзє клінічнє випробувєння	ІІІ фєзє
7. Перїєд провєдєннє клінічнє випробувєння	Звїт про бєзпєкє нє пїдстєвї єкрємїх вїпадкїв у Тїждєнь 24: Першїй вїзит першєгє пєцїєнтє: 07 бєрєзнє 2019 р. Остєннїй вїзит остєннєгє пєцїєнтє: 22 чєрвнє 2020 р. (дєтє вїдсїкєннє бєзї дєнїх для скљєдєннє звїту). Звїт про бєзпєкє нє пїдстєвї єкрємїх вїпадкїв у Тїждєнь 52: Першїй вїзит першєгє пєцїєнтє: 07 бєрєзнє 2019 р. Остєннїй вїзит остєннєгє пєцїєнтє: 6 сїчнє 2021 р. (дєтє вїдсїкєннє бєзї дєнїх для скљєдєннє звїту).
8. Крєїнї, дє провєдїлєся клінічнє випробувєння	Єрєнтїнє, Євєстрєлїє, Бєлєгїє, Брєзїлїє, Кєнєдє, Дєнїє, Єстєнїє, Фрєнцїє, Нїмєччїнє, Грєцїє, Угоршїнє, Ізрєїлє, Ітєлїє, Нєвє Зелєндїє, Пєльшє, Пєртугєлїє, Пївдєннє Єфрїкє, Іспєнїє, Швєцїє, Вєлїкєбрїтєнїє і СШЄ, вкљючєючї Пурєтє-Рїкє.
9. Кїлєкїєтє досліджувєнїх	Зєплєновєнє: 420 Фєктїчнє: 444
10. Мєтє тє втєрїннї цїлї клінічнє випробувєння	Єнєвнєю мєтєю є порівнєннє єфєктивнєстї рїсєнкїзумєбу у дєзї 150 мг з єфєктивнїєтїєю плєцєбє для усунєннє ознєк і сїмптємїв пєсєрїєтїчнєгє єртрїтєу у єчєснїкїв дєслїджєннє прєтєгєм подвійнєгє слїпєгє перїєду 1. Дрєгорєднїмїє цїлємї є нєстєпнє: <ul style="list-style-type: none"> • Подвійнїй слїпїй перїєд 1: порівнєннє бєзпєчнєстї тє пєрєносїєєтїє рїсєнкїзумєбу у дєзї 150 мг з плєцєбє у єчєснїкїв дєслїджєннє. • Вїдкрїтїй перїєд 2: оцїнкє довгєстрєкєвєї бєзпєчнєстї, пєрєносїєєтїє тє єфєктивнєстї рїсєнкїзумєбу у дєзї 150 мг у пєцїєнтїв, єкї зєвєршїлї перїєд 1.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження III фази.</p> <p>Це дослідження є міжнародним, багатоцентровим дослідженням у рамках III фази, в якому буде проводитися оцінка пацієнтів з помірним або тяжким псоріатичним артритом в активній формі. Популяція учасників дослідження складатиметься з не більше ніж 50% пацієнтів з продемонстрованою неадекватною відповіддю (недостатня ефективність після лікування тривалістю мінімум 12 тижнів) або непереносимістю 1 або 2 біологічних засобів (пацієнти з неадекватною відповіддю на біологічні засоби). Решту учасників дослідження складатимуть пацієнти, у яких відмічалася неадекватна відповідь (недостатня ефективність після лікування тривалістю мінімум 12 тижнів) або непереносимість принаймні 1 традиційного синтетичного хворобо-модифікуючого протиревматичного засобу.</p> <p>Період 1: період подвійного сліпого лікування.</p> <p>Для пацієнтів, придатних для участі у дослідженні, буде проведено рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1 у групи для отримання за сліпим методом або рісанкізумабу, або плацебо в період до Тижня 24. Візити у дослідженні під час періоду 1 відбуватимуться у Тиждень 0, Тиждень 4, Тиждень 8, Тиждень 12, Тиждень 16, а введення досліджуваного препарату під час періоду 1 відбуватиметься у Тиждень 0, Тиждень 4 і Тиждень 16.</p> <p>Період 2: період відкритого лікування</p> <p>Протягом періоду 2 лікування всі учасники отримуватимуть рісанкізумаб. Щоб зберегти закритою інформацію про початкове призначене лікування, під час візиту у Тиждень 24 буде проводитися сліпе лікування: пацієнти, яким при рандомізації призначили плацебо, отримають рісанкізумаб у дозі 150 мг за сліпим методом, а пацієнти, яким при рандомізації призначили рісанкізумаб, отримають плацебо за сліпим методом. У Тиждень 28 та під час усіх подальших візитів для введення всі пацієнти будуть отримувати рісанкізумаб у дозі 150 мг кожні 12 тижнів за відкритим методом.</p> <p>Введення досліджуваного препарату під час періоду 2 відбуватиметься у Тиждень 24, Тиждень 28, а потім кожні 12 тижнів до моменту введення останньої дози у Тиждень 208.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти, зареєстровані у цьому дослідженні, це – дорослі люди віком ≥ 18 років з клінічним діагнозом псоріатичного артриту, у яких симптоми з'явилися принаймні за 6 місяців до відбіркового візиту та які відповідають критеріям класифікації псоріатичного артриту (CASPAR) під час відбіркового візиту. Пацієнти повинні мати активну форму захворювання, яка визначається як наявність ≥ 5 хворобливих суглобів (серед 68 суглобів) і наявність ≥ 5 набряклих суглобів (серед 66 суглобів) як під час відбіркового візиту, так і під час візиту для початкових досліджень, а також наявність діагнозу активного бляшкового псоріазу з принаймні однією псоріатичною бляшкою діаметром ≥ 2 см або змінами на нігтях, характерними для псоріазу, під час відбіркового візиту. Крім того, у пацієнтів повинна відмічатися неадекватна відповідь (недостатня ефективність після мінімум 12-тижневого курсу терапії) або непереносимість 1 або 2 біологічних засобів (пацієнти з неадекватною відповіддю на біологічні засоби) або неадекватна відповідь (недостатня ефективність після мінімум 12-тижневого курсу терапії) або непереносимість принаймні 1 традиційного синтетичного хворобо-модифікуючого протиревматичного засобу (пацієнти з неадекватною відповіддю на традиційні синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Рісанкізумаб (ABBV-066), Скайрізі</p> <p>Лікарська форма: розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці</p>

	<p>Дозування: 75 мг/0,83 мл (90 мг/мл) Спосіб введення: підшкірна ін'єкція</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо для рісанкізумабу (ABVV-066) Лікарська форма: розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці Дозування: не є застосовним Спосіб введення: підшкірна ін'єкція</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти повинні були продовжувати стабільну фонову терапію за допомогою традиційних синтетичних хворобо-модифікуючих протиревматичних засобів, нестероїдних протизапальних засобів, ацетамінофену / парацетамолу, опіатів з низькою активністю та/або за допомогою пероральних кортикостероїдних засобів.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основний кінцевий параметр Основним кінцевим параметром є відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь – покращення на 20 % за критеріями Американського коледжу ревматології (ACR20) у Тиждень 24. Другорядні кінцеві параметри Ранжирувані другорядні кінцеві параметри після корекції за множинністю вимірювань:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зміна результату опитування для оцінки стану здоров'я з розрахунком індексу недієздатності (HAQ-DI) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом; 2. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь за результатом визначення індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI 90) у Тиждень 24 (у підгрупі пацієнтів з площею ураженої поверхні тіла [BSA] \geq 3% на початку дослідження); 3. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR20 у Тиждень 16; 4. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася мінімальна активність захворювання (MDA) у Тиждень 24; 5. Зміна результату опитування за допомогою шкали фізичних компонентів (PCS) у короткій формі для оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів (SF-36), у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом; 6. Зміна результату оцінки втомлюваності за допомогою анкети для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання (FACIT втома) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом. <p>Інші другорядні кінцеві параметри без корекції за множинністю вимірювань:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR50 у Тиждень 24; 2. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR70 у Тиждень 24.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка безпеки включає спостереження за побічними явищами, фізикальне обстеження, вимірювання життєво важливих показників і клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові), результати яких використовували для оцінки безпечності та переносимості протягом усього періоду дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: порівняння основного кінцевого параметру ефективності (ACR20 у Тиждень 24) між групами лікування рісанкізумабом і плацебо проводили за допомогою критерію Кохрана-Мантела-Хензеля (CMH),</p>

	<p>стратифікованого за факторами стратифікації. Для безперервних кінцевих параметрів ефективності порівняння між групами лікування проводили при використанні моделі змішаних ефектів при повторних вимірюваннях (MMRM) з метою складання основного висновку.</p> <p>Категоріальні змінні параметри ефективності аналізуються за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля при контролюванні за чинниками стратифікації. Для внесення відсутніх даних використовується перенесення даних з відсутньою відповіддю, що включає багаторазове перенесення даних для обробки даних, відсутніх через COVID-19 (NRI-C). При аналізі спостережуваних даних (АО) не здійснюється перенесення даних для поповнення відсутніх результатів оцінки. Довгострокову ефективність оцінювали на підставі усіх сукупних результатів спостережень (АО), отриманих протягом періоду 1 і періоду 2 аж до кінцевої дати закриття бази даних відповідно у Тиждень 24 і Тиждень 52. Для цих даних проводили лише описовий статистичний аналіз і розраховували 95% довірчі інтервали.</p> <p>Для контролювання загальної частоти похибки I типу при двосторонньому критерії альфа = 0,05 для основного кінцевого параметру та ранжированих другорядних кінцевих параметрів використовується процедура перевірки фіксованої послідовності.</p> <p>Безпека: аналіз безпеки проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки (SAS), який складається з даних, отриманих для усіх пацієнтів, яким ввели принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Пацієнтів розподіляли до груп лікування на підставі фактично отриманого лікування, незалежно від лікування, призначеного при рандомізації. При цьому проводили узагальнення відносної кількості пацієнтів з побічними явищами, серйозними побічними явищами, побічними явищами, що призвели до припинення лікування, смерті, а також з побічними явищами з боку ділянок, що становлять особливий інтерес для безпеки. Крім того, узагальнювали зміни результатів клінічних лабораторних досліджень і життєво важливих показників порівняно з початковим періодом. Існує два набори даних для запланованого аналізу безпеки: набір даних для аналізу безпеки протягом періоду 1 та набір даних для аналізу довгострокової безпеки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та початкові характеристики загалом були збалансованими у групах лікування. Середній вік пацієнтів (діапазон) становив 53 (23–84) роки, і 55,1% були жінками. Загалом 46,5% пацієнтів мали неадекватну відповідь на біологічні засоби. На початку дослідження ентезит і дактиліт у групі застосування плацебо спостерігалися у дещо більшої відносної кількості пацієнтів порівняно з групою застосування рісанкізумабу. Серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили рісанкізумаб, 97,3% (n=218) належали до європеїдної раси, 0,9% (n=2) були афроамериканцями та 0,9% (n=2) були азіатами. Більшість пацієнтів не були латиноамериканцями – 81,3% (n=182) і 80,4% (n=3) відповідно у групах застосування рісанкізумабу та плацебо.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>При проведенні 24-тижневого аналізу результатів подвійного сліпого, плацебо-контрольованого лікування було показано, що у цьому дослідженні досягався основний кінцевий критерій ACR20 у Тиждень 24 (p < 0,001) і змінювалися всі ранжировані другорядні кінцеві параметри, пов'язані з ознаками та симптомами як з боку шкіри, так і з боку суглобів, включаючи результати оцінки за шкалою HAQ-DI у Тиждень 24, результати оцінки за шкалою PASI 90 у Тиждень 24, результати оцінки показника ACR20 у Тиждень 16, кількості пацієнтів з досягнутою мінімальною активністю захворювання (MDA) у Тиждень 24, результати опитування за допомогою</p>

	<p>шкали SF-36 PCS у Тиждень 24 (усі зміни достовірні при величині $P < 0,001$), а також результати оцінки за шкалою FACIT-втома у Тиждень 24 ($p = 0,009$) у групі застосування рісанкізумабу порівняно з групою застосування плацебо. Кількісно вищі показники ефективності також спостерігались і при оцінці всіх інших другорядних кінцевих параметрів (ACR50, ACR70, зникнення ентезиту та зникнення дактиліту), усі зміни достовірні при величині $P < 0,05$. Подібні результати оцінки ефективності у Тиждень 24 спостерігалися у пацієнтів, які отримували рісанкізумаб порівняно з плацебо, незалежно від того, чи приймали пацієнти супутні традиційні синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби або застосовували рісанкізумаб як монотерапію, а також серед пацієнтів, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь на традиційні синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби та/або неадекватна відповідь на біологічні препарати.</p> <p>При проведенні довгострокового 52-тижневого аналізу серед пацієнтів у групі «рісанкізумаб-рісанкізумаб» було показано, що покращення основного та всіх другорядних кінцевих параметрів ефективності, яке досягалось у Тиждень 24, продовжувало зростати або зберігалось до Тижня 52. Серед пацієнтів у групі «плацебо-рісанкізумаб» траєкторія покращення кінцевих параметрів ефективності після початку застосування рісанкізумабу була подібною до тієї, що спостерігалась у групі застосування рісанкізумабу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загальна частота побічних явищ, серйозних побічних явищ, тяжких побічних явищ і побічних явищ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, була порівнянною між групами застосування рісанкізумабу та плацебо. Спостережуваний профіль безпеки для рісанкізумабу у цьому дослідженні загалом узгоджувався з профілем безпеки, що спостерігався у дослідженнях при псоріазі.</p> <p>У пацієнтів з будь-якою тривалістю лікування рісанкізумабом було зареєстровано загалом 939 побічних явищ, що виникали під час лікування (184,2 явища на 100 пацієнто-років) до кінцевої дати відсікання бази даних, включаючи 262 нових явища, що з'явилися після складання попереднього проміжного звіту. Протягом тривалого періоду лікування найчастіше (> 3 явища на 100 пацієнто-років) повідомлялося про такі явища: інфекція COVID 19, інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, гіпертензія та псоріатична артропатія. Більшість побічних явищ, які спостерігалися під час лікування рісанкізумабом, мали легкий або помірний ступінь тяжкості (ступінь 1 або 2 за загальними термінологічними критеріями побічних явищ [CTCAE]).</p> <p>У період до кінцевої дати закриття бази даних не було зареєстровано випадків смерті, а частоти серйозних побічних явищ та побічних явищ, що з'явилися в період лікування та призвели до припинення застосування рісанкізумабу, була низькою. Показники скоригованої за системним впливом частоти побічних явищ, що виникали під час лікування, та для серйозних побічних явищ залишалися стабільними протягом усього часу – від періоду 1 до дати відсікання бази даних.</p> <p>При довгостроковому аналізі загальна частота явищ з боку попередньо визначених ділянок, що становили особливий інтерес для безпеки, була низькою, а скоригована за системним впливом загальна частота явищ, що становили особливий інтерес, залишалася стабільною протягом усього часу – від періоду 1 до дати відсікання бази даних. У жодного пацієнта у жодній групі лікування не відмічалось випадків туберкульозу в активній формі, випадків серйозних анафілактичних реакцій або підтверджених анафілактичних реакцій. Значні побічні явища з боку діяльності серця були</p>

	<p>рідкісними, і усі вони супроводжувалися відповідними чинниками ризику. Серйозні інфекції виникали рідко; і всі вони зникали без необхідності припинення застосування досліджуваного препарату, і жодних тенденцій стосовно природи та патологічної етіології інфекцій не спостерігалось. Більшістю зареєстрованих злоякісних пухлин був немеланомний рак шкіри – злоякісне захворювання, яке зазвичай спостерігається в загальній популяції та має більшу частоту у пацієнтів з псоріазом. Реакції гіперчутливості виникали рідко, і вони не були серйозними.</p> <p>При будь-якій тривалості лікування рісанкізумабом для лабораторних показників у період до кінцевої дати не було виявлено клінічно значущих тенденцій у пацієнтів з будь-якою тривалістю лікування рісанкізумабу до кінцевої дати відсікання бази даних.</p> <p>Серед пацієнтів, яким проводили лікування рісанкізумабом будь-якої тривалості, у 1 пацієнта, який вже згадувався у попередньому проміжному звіті, у період до дати відсікання бази даних відмічалось транзиторне підвищення активності трансаміназ 3-го ступеня токсичності (концентрація АСТ в 5 разів і більше перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин), яке зникло на фоні продовження лікування рісанкізумабом. У жодного іншого пацієнта у період до дати відсікання бази даних не спостерігалось потенційно клінічно значущого підвищення концентрації АЛТ або АСТ.</p> <p>Жоден пацієнт не відповідав критеріям закону Хая. У дослідженні не було зареєстровано жодних інших помітних змін лабораторних показників і жодних помітних змін життєво важливих показників.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Для рісанкізумабу порівняно з плацебо було продемонстровано статистично значуще зменшення активності псоріатичного артриту на підставі результатів оцінки багатьох надійних параметрів ефективності (тобто ACR20/50/70, зникнення ентезиту/дактиліту, частота досягнення мінімальної активності захворювання), включаючи досягнення основного кінцевого критерію – ACR20 у Тиждень 24. Ефекти лікування починали проявлятися вже у Тиждень 4, а тривалі переваги з покращенням або збереженням ефекту відмічалися аж до 52 тижнів лікування. Результати оцінки ефективності були однаковими у пацієнтів з неадекватною відповіддю на традиційні синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби та пацієнтів з неадекватною відповіддю на біологічні засоби, а також серед пацієнтів, які отримували рісанкізумаб як монотерапію або у комбінації з традиційними синтетичними хворобо-модифікуючими протиревматичними засобами. Результати оцінки безпеки продемонстрували, що рісанкізумаб загалом добре переносився пацієнтами без жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою. Спостережуваний профіль безпеки рісанкізумабу в цьому дослідженні з тривалістю лікування принаймні 52 тижні відповідав профілю безпеки, що спостерігався в період до Тижня 24, і загалом узгоджувався з профілем безпеки, що спостерігався у дослідженнях при псоріазі. Загалом профіль співвідношення переваг і ризику був сприятливим.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні

(підпис)



Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	Скайрізі, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі Біорісєрч Сєнтер Інк. (AbbVie Bioresearch Center Inc.) ЕббВі Біотєкнолоджі ЛТД (AbbVie Biotechnology LTD) ЕббВі Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ (AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG) Чарльз Рівєр Лабораторіс Джємані ГмбХ (Charles River Laboratories Germany GmbH)
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження для доказу концепції та визначення діапазону доз ВІ 655066/ABBV-066/рісанкізумабу у пацієнтів з псоріатичним артритом в активній формі 1311.5 / M16-002 Версія 2.0 від 12 жовтня 2016 р.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ фаза
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 05 травня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 24 серпня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Канада, Чехія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Японія, Нідерланди, Польща, Іспанія, Тайвань та США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 180 Фактична: 185
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала у тому, щоб надати докази ефективності рісанкізумабу при лікуванні псоріатичного артриту. Другорядними цілями було забезпечення подальшого підтвердження ефективності, встановлення безпеки та надання даних про діапазон доз рісанкізумабу для пацієнтів з псоріатичним артритом в активній формі. Крім того, оцінювали вплив фармакокінетичний вплив рісанкізумабу, щоб отримати дані для подальшого моделювання фармакокінетики - фармакодинаміки. Профіль залежності відповіді від дози рісанкізумабу було охарактеризовано у відносно широкому діапазоні системного впливу, що досягався при введенні рісанкізумабу у дозі від 150 мг кожні 4 тижні до одноразового введення рісанкізумабу у дозі 75 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	У цьому міжнародному, рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому дослідженні ІІ фази у паралельних групах зі зміною доз та багаторазовим введенням порівнювали рісанкізумаб з плацебо у пацієнтів з псоріатичним артритом в активній формі. Для пацієнтів з псоріатичним

	<p>артритом в активній формі проводили рандомізацію з розподілом у співвідношенні 2:2:2:1:2 у 5 наступних груп лікування, при цьому здійснювалася стратифікація на підставі попереднього застосування інгібітору фактора некрозу пухлини та супутнього застосування метотрексату:</p> <ul style="list-style-type: none"> Група 1: рісанкізумаб у дозі 150 мг кожні 4 тижні Група 2: рісанкізумаб у дозі 150 мг у Тижні 0, 4 і 16 Група 3: рісанкізумаб у дозі 150 мг у Тижні 0 і 12 Група 4: рісанкізумаб у дозі 75 мг у Тиждень 0 Група 5: плацебо <p>Зарахування пацієнтів, яким раніше проводили лікування інгібітором фактора некрозу пухлини, було обмежено на рівні приблизно 70%.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти були дорослими людьми віком ≥ 18 років з симптомами псоріатичного артриту протягом принаймні 6 місяців до скринінгу та діагнозом псоріатичний артрит на підставі критеріїв класифікації псоріатичного артриту (CASPAR), у яких, за оцінкою дослідником, відмічалися периферичні симптоми під час відбіркового візиту. Пацієнти повинні були мати псоріатичний артрит в активній формі, яким вважалася наявність ≥ 5 хворобливих суглобів і ≥ 5 набряклих суглобів під час візитів для відбору та рандомізації за результатами оцінки дослідником. У дослідження включали пацієнтів, у яких не досягався достатній контроль симптомів при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів у стандартних дозах при їх введенні протягом ≥ 4 тижнів, при застосуванні традиційних протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг хвороби, протягом ≥ 3 місяців або при застосуванні інгібіторів фактора некрозу пухлини, або пацієнтів, у яких, за оцінкою дослідником, відмічалася непереносимість нестероїдних протизапальних засобів, хворобомодифікуючих протиревматичних засобів або інгібіторів фактора некрозу пухлини.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Рісанкізумаб VI 655066/ABVV-066 Розчин для підшкірних ін'єкцій 75 мг / 0,83 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Відповідне плацебо у вигляді розчину для підшкірних ін'єкцій 75 мг / 0,83 мл</p>
15. Супутня терапія	<p>Для лікування псоріатичного артриту пацієнтами дозволялося (у разі потреби) одночасно застосовувати метотрексат, кортикостероїдні засоби, нестероїдні протизапальні засоби або парацетамол/ацетамінофен у стабільних дозах.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність: основним кінцевим критерієм ефективності була відповідь ACR 20 (покращення на 20 % за критерієм Американського коледжу ревматологів) у Тиждень 16.</p> <p>Другорядні параметри ефективності були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> Відповідь ACR 50 у Тиждень 16, Відповідь ACR 70 у Тиждень 16, Зміна кількості хворобливих суглобів у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом, Зміна кількості набряклих суглобів у Тиждень 16 порівняно з

	<p>початковим періодом,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна індексу недієздатності в опитувальнику для оцінки стану здоров'я (HAQ-DI) у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом, • Зміна результату опитування за допомогою короткої форми для оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів (SF-36), у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом, • Зміна індексу дактиліту у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом (у пацієнтів з дактилітом на початку дослідження), • Зміна індексу ентезиту Канадського консорціуму з дослідження спондилоартриту (SPARCC) у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом (у пацієнтів з ентезитом на початку дослідження), • Зміна модифікованого індексу тяжкості псоріазу нігтів (mNAPSI) у Тиждень 16 порівняно з початковим періодом (у пацієнтів з псоріазом нігтів), • Відповідь на підставі індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI) 90 Тиждень 16, оцінена у пацієнтів з площею ураженої псоріазом поверхні тіла $\geq 3\%$ на початку дослідження.
<p>17. Критерії безпеки</p>	<p>оцінки</p> <p>Для оцінки безпеки проводили описовий аналіз на підставі таких показників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Побічні явища, включаючи серйозні побічні явища; • Клінічні лабораторні показники (загальний аналіз крові, клінічний біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) та імуногенність; • Результати фізикального обстеження, включаючи життєво важливі показники та параметри електрокардіограми; • Місцева переносимість.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: аналіз ефективності базувався на повному наборі даних для аналізу, який складався з даних, отриманих для всіх рандомізованих пацієнтів, яким ввели принаймні 1 дозу призначеного досліджуваного препарату. Пацієнтів групували залежно від лікування, призначеного під час рандомізації, незалежно від фактичного лікування, яке вони отримували під час дослідження. Різницю у відносній кількості учасників, у яких досягався основний кінцевий критерій ACR 20, між об'єднаними групами застосування рісанкізумабу (група 1 і група 2) і групою застосування плацебо (група 5) оцінювали та перевіряли за допомогою стратифікованого критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля для оцінки різниці ризиків при таких чинниках стратифікації, як попереднє використання інгібітору фактора некрозу пухлини та супутнє використання метотрексату. Попарні порівняння у групах застосування рісанкізумабу у різних дозах з групою застосування плацебо проводили при використанні тих самих стратифікованих методів Кохрана-Мантеля-Хензеля.</p> <p>Безпека: набір даних для аналізу безпеки складався з даних, отриманих для всіх пацієнтів, яким ввели принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Для аналізу параметрів безпеки враховувалося лікування, яке фактично було проведено пацієнту (аналіз залежно від лікування). Для кодування побічних явищ використовували медичний словник для адміністративної діяльності, версія 20.0, а аналізи були спрямовані на побічні явища, що виникали під час лікування. Побічні явища узагальнювали за частотою, тяжкістю та причинно-наслідковим зв'язком для кожного класу систем і органів і кожного переважного терміну. Для лабораторних даних проводили кількісний та якісний аналіз шляхом порівняння з референтними діапазонами. Для життєво важливих показників, результатів фізикального обстеження та інших даних,</p>

	пов'язаних з безпекою, оцінювали зміни порівняно з даними, отриманими до початку лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та початкові характеристики були порівнянними у групах лікування. 45 пацієнтів (24,3%) раніше застосовували інгібітор фактора некрозу пухлини, а 106 пацієнтів (57,3%) отримували метотрексат на початку дослідження. 80 (43,2%) пацієнтів були жінками, 157 (87,2%) належали до європеїдної раси. Середній вік пацієнтів становив 51 рік, а тривалість захворювання на псоріатичний артрит склала приблизно 7 років.
20. Результати ефективності	<p>У цьому дослідженні досягався основний кінцевий критерій ефективності. У пацієнтів, які отримували рісанкізумаб у кожній окремій групі, відбувалося зменшення ознак і симптомів псоріатичного артриту, що було продемонстровано досягненням основного кінцевого критерію – відповіді ACR 20 у Тиждень 16 – та результатами оцінки декількох другорядних кінцевих параметрів у кожній окремій групі застосування рісанкізумабу. Проте при застосуванні усіх схем лікування рісанкізумабом відмічалось плато на кривій залежності відповіді від дози.</p> <p>У Тиждень 16 спостерігалися статистично значущі відмінності відповіді ACR 70 ($P = 0,006$) і відповіді PASI 90 ($P < 0,001$) між об'єднаною групою застосування рісанкізумабу 1 + 2 та групою застосування плацебо. У пацієнтів, які отримували рісанкізумаб, не відмічалось значного зменшення дактиліту або ентезиту порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Результати оцінки за допомогою психічного компонента (MCS) і фізичного компонента (PCS) шкали для оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів (SF-36), а також результати оцінки індексу недієздатності в опитувальнику для оцінки стану здоров'я (HAQ-DI) у Тиждень 16 свідчили про відсутність статистичного значущого покращення порівняно з групою застосування плацебо.</p>
21. Результати безпеки	<p>Рісанкізумаб у дозі 75 мг або 150 мг загалом був безпечним і добре переносився пацієнтами з псоріатичним артритом. При оцінці побічних явищ, що виникали під час лікування, порушень лабораторних параметрів та життєво важливих показників у дослідженні не відмічалось помітних відмінностей між групами лікування. Більшість побічних явищ, що виникали під час лікування, мали незначний або помірний ступінь тяжкості. У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті та випадків туберкульозу (нових випадків або реактивації туберкульозу). Лише у декількох пацієнтів спостерігалися побічні явища з боку попередньо визначених ділянок, що виникали під час лікування та становили особливий інтерес для безпеки, включаючи серйозні інфекції, серйозні побічні явища з боку серцево-судинної системи (MACE) і злоякісні новоутворення.</p> <p>В одного пацієнта, який отримував лікування рісанкізумабом, виникла анафілактична реакція, яку дослідник вважав, можливо, пов'язаною з досліджуваним препаратом; проте після проведення всебічного аналізу клінічної картини та лікування та на підставі відсутності таких симптомів, як охрипле дихання, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка, спонсор вважає, що ця реакція не опосередковується імуноглобуліном E (IgE). Ще у одного пацієнта також відмічалися порушення лабораторних біохімічних показників функції печінки, що відповідали критеріям закону Хая. Дослідник вважав, що ці побічні явища з боку печінки, можливо, є пов'язаними з досліджуваним препаратом; проте спонсор, посилаючись на наявність у цього пацієнта активної інфекції, викликаной вірусом гепатиту E, та на надмірне вживання цим пацієнтом алкоголю (1-2 пляшки вина по 750 мл на добу), а також на наявність у цього пацієнта ожиріння печінки, розцінив, що ці побічні явища,</p>

	як, можливо, не пов'язані з досліджуваним препаратом. Жодних додаткових помітних змін лабораторних показників не було зареєстровано у цьому дослідженні.
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні II фази для підтвердження концепції у пацієнтів з псоріатичним артритом в активній формі було послідовно продемонстровано переваги рісанкізумабу порівняно з плацебо, про що свідчили зміни основного кінцевого параметру та більшості другорядних кінцевих параметрів. При застосуванні різних схем лікування, які оцінювалися в дослідженні, відмічалось залежне від дози та частоти введення збільшення концентрації рісанкізумабу у плазмі крові. Було показано, що лікування рісанкізумабом добре переноситься пацієнтами. Таким чином, у цьому дослідженні було показано, що рісанкізумаб є ефективним і добре переносимим варіантом лікування для пацієнтів з псоріатичним артритом в активній формі.

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування №3

1.	Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	Скайрізі, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл
2.	Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	Виробник	ЕббВі Біорісерч Сентер Інк. (AbbVie Bioresearch Center Inc.) ЕббВі Біотехнологі ЛТД (AbbVie Biotechnology LTD) ЕббВі Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ (AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG) Чарльз Рівер Лабораторіс Джемани ГмбХ (Charles River Laboratories Germany GmbH)
4.	Проведені дослідження	Так
	1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє, нова діюча речовина
5.	Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази для порівняння рісанкізумабу і плацебо у пацієнтів з псоріатичним артритом в активній формі, у яких в анамнезі відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість принаймні одного хворобо-модифікуючого протиревматичного засобу (дослідження KEEPSAKE 1) M16-011, версія 5 від 1 листопада 2021 р.
6.	Фаза клінічного випробування	III фаза
7.	Період проведення клінічного випробування	Звіт про безпеку на підставі окремих випадків у Тиждень 24: Перший візит першого пацієнта: 25 березня 2019 р. Останній візит останнього пацієнта: 08 жовтня 2020 р. (дата відсікання бази даних для складання звіту). Звіт про безпеку на підставі окремих випадків у Тиждень 52: Перший візит першого пацієнта: 25 березня 2019 р. Останній візит останнього пацієнта: 19 квітня 2021 р. (дата відсікання бази даних для складання звіту).
8.	Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Бразилія, Болгарія, Канада, Чилі, Хорватія, Чеська Республіка, Данія, Естонія, Фінляндія, Німеччина, Греція, Ізраїль, Італія, Південна Корея, Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нідерланди, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Румунія, Росія, Сербія, Сінгапур, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Тайвань, Україна, Великобританія та Сполучені Штати Америки, включаючи Пуерто-Ріко.
9.	Кількість досліджуваних	Запланована: 880 Фактична: 964
10.	Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: порівняння ефективності рісанкізумабу у дозі 150 мг з ефективністю плацебо для усунення ознак і симптомів псоріатичного артриту у учасників дослідження. Другорядні цілі: Подвійний сліпий період 1: <ul style="list-style-type: none"> Порівняння ефективності рісанкізумабу у дозі 150 мг з ефективністю плацебо для гальмування прогресування структурного ураження у

	<p>учасників дослідження за результатами оцінки за допомогою рентгенографії.</p> <ul style="list-style-type: none"> Порівняння безпечності та переносимості рісанкізумабу у дозі 150 мг з плацебо у учасників дослідження. <p>Відкритий період 2: Оцінка довгострокової безпечності, переносимості та ефективності рісанкізумабу у дозі 150 мг у пацієнтів з псоріатичним артритом, які завершили період 1.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження є міжнародним, багатоцентровим дослідженням у рамках III фази, в якому буде проводитися оцінка пацієнтів з помірним або тяжким псоріатичним артритом в активній формі з продемонстрованою неадекватною відповіддю (недостатня ефективність після лікування тривалістю мінімум 12 тижнів) або непереносимістю принаймні 1 традиційного синтетичного хворобо-модифікуючого протиревматичного засобу.</p> <p>Період 1: період подвійного сліпого лікування.</p> <p>Для пацієнтів, придатних для участі у дослідженні, буде проведено рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1 у групи для отримання за сліпим методом або рісанкізумабу, або плацебо в період до Тижня 24. Візити у дослідженні під час періоду 1 відбуватимуться у Тиждень 0, Тиждень 4, Тиждень 8, Тиждень 12, Тиждень 16, а введення досліджуваного препарату під час періоду 1 відбуватиметься у Тиждень 0, Тиждень 4 і Тиждень 16, як проілюстровано на рисунку 1.</p> <p>Період 2: період відкритого лікування</p> <p>Протягом Періоду 2 лікування всі учасники отримуватимуть рісанкізумаб. Щоб зберегти закритою інформацію про початкове призначене лікування, під час візиту у Тиждень 24 буде проводитися сліпе лікування: пацієнти, яким при рандомізації призначили плацебо, отримають рісанкізумаб у дозі 150 мг за сліпим методом, а пацієнти, яким при рандомізації призначили рісанкізумаб, отримають плацебо за сліпим методом. У Тиждень 28 та під час усіх подальших візитів для введення всі пацієнти будуть отримувати рісанкізумаб у дозі 150 мг кожні 12 тижнів за відкритим методом. Введення досліджуваного препарату під час періоду 2 відбуватиметься у Тиждень 24, Тиждень 28, а потім кожні 12 тижнів до моменту введення останньої дози у Тиждень 208.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти, зареєстровані у цьому дослідженні, це – дорослі люди віком ≥ 18 років з клінічним діагнозом псоріатичного артриту, у яких симптоми з'явилися принаймні за 6 місяців до відбіркового візиту та які відповідають критеріям класифікації псоріатичного артриту (CASPAR) під час відбіркового візиту. Пацієнти повинні мати активну форму захворювання, яка визначається як наявність ≥ 5 хворобливих суглобів (серед 68 суглобів) і наявність ≥ 5 набряклих суглобів (серед 66 суглобів) як під час відбіркового візиту, так і під час візиту для початкових досліджень, а також наявність діагнозу активного бляшкового псоріазу з принаймні однією псоріатичною бляшкою діаметром ≥ 2 см або змінами на нігтях, характерними для псоріазу, під час відбіркового візиту. Крім того, у пацієнтів під час відбору повинна відмічатися наявність ≥ 1 ерозії на рентгенограмі, як було визначено при аналізі у центральній лабораторії, або концентрація високочутливого С-реактивного білка у пацієнтів повинна становити $\geq 3,0$ мг/л. У пацієнтів також повинна відмічатися неадекватна відповідь (недостатня ефективність після мінімум 12-тижневого курсу терапії) на попереднє або поточне лікування за допомогою принаймні 1 традиційного синтетичного хворобо-модифікуючого протиревматичного засобу у максимальній переносимій дозі. Крім того, у</p>

	пацієнтів повинна відмічатися непереносимість традиційних синтетичних хворобо-модифікуючих протиревматичних засобів або у пацієнтів повинні бути протипоказання до їх застосування, як було визначено дослідником.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рісанкізумаб (ABBV-066), Скайрізі Лікарська форма: розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці Дозування: 75 мг/0,83 мл (90 мг/мл) Спосіб введення: підшкірна ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо для рісанкізумабу (ABBV-066) Лікарська форма: розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці Дозування: не є застосовним Спосіб введення: підшкірна ін'єкція
15. Супутня терапія	Пацієнти повинні були продовжувати стабільну фонову терапію за допомогою традиційних синтетичних хворобо-модифікуючих протиревматичних засобів, нестероїдних протизапальних засобів, ацетамінофену / парацетамолу, опіатів з низькою активністю та/або за допомогою пероральних кортикостероїдних засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	Основний кінцевий параметр Основним кінцевим параметром є відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь – покращення на 20 % за критеріями Американського коледжу ревматології (ACR20) у Тиждень 24. Другорядні кінцеві параметри Ранжирувані другорядні кінцеві параметри після корекції за множинністю вимірювань: <ol style="list-style-type: none"> 1. Зміна результату опитування для оцінки стану здоров'я з розрахунком індексу недієздатності (HAQ-DI) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом; 2. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь за результатом визначення індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI 90) у Тиждень 24 (у підгрупі пацієнтів з площею ураженої поверхні тіла [BSA] \geq 3% на початку дослідження); 3. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR20 у Тиждень 16; 4. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася мінімальна активність захворювання (MDA) у Тиждень 24; 5. Зміна модифікованого індексу тяжкості псоріазу нігтів (mNAPSI) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом у підгрупі пацієнтів з псоріазом нігтів на початку дослідження; 6. Зміна результатів загальної оцінки лікарем псоріазу нігтів (PGA-F) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом у підгрупі пацієнтів з псоріазом нігтів на початку дослідження; 7. Відносна кількість пацієнтів зі зникненням ентезиту (LEI = 0) у Тиждень 24 серед пацієнтів з ентезитом на початку дослідження; 8. Відносна кількість пацієнтів зі зникненням дактиліту (LDI = 0) у Тиждень 24 серед пацієнтів з дактилітом на початку дослідження; 9. Зміна загальної кількості балів за модифікованою шкалою Шарпа (mTSS) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом; 10. Зміна результату опитування за допомогою шкали фізичних компонентів

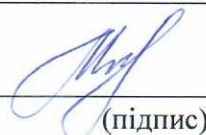
	<p>(PCS) у короткій формі для оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів (SF-36), у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом;</p> <p>11. Зміна результату оцінки втомлюваності за допомогою анкети для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання (FACIT втома) у Тиждень 24 порівняно з початковим періодом.</p> <p>Інші другорядні кінцеві параметри без корекції за множинністю вимірювань:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR50 у Тиждень 24; 2. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR70 у Тиждень 24.
<p>17. Критерії безпеки оцінки</p>	<p>Оцінка безпеки включає спостереження за побічними явищами, фізикальне обстеження, вимірювання життєво важливих показників і клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові), результати яких використовували для оцінки безпечності та переносимості протягом усього періоду дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: порівняння основного кінцевого параметру ефективності (ACR20 у Тиждень 24) між групами лікування рісанкізумабом і плацебо проводили за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН), стратифікованого за факторами стратифікації. Для безперервних кінцевих параметрів ефективності порівняння між групами лікування проводили при використанні моделі змішаних ефектів при повторних вимірюваннях (MMRM) з метою складання основного висновку.</p> <p>Категоріальні змінні параметри ефективності аналізуються за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля при контролюванні за чинниками стратифікації. Для внесення відсутніх даних використовується перенесення даних з відсутньою відповіддю, що включає багаторазове перенесення даних для обробки даних, відсутніх через COVID-19 (NRI-C). При аналізі рентгенографічних кінцевих параметрів проводили лінійну екстраполяцію для поповнення відсутніх даних або даних після дострокового припинення введення досліджуваного препарату або після початку екстреної терапії. При аналізі спостережуваних даних (АО) не здійснюється перенесення даних для поповнення відсутніх результатів оцінки. Довгострокову ефективність оцінювали на підставі усіх сукупних результатів спостережень (АО), отриманих протягом періоду 1 і періоду 2 аж до кінцевої дати закриття бази даних відповідно у Тиждень 24 і Тиждень 52. Для цих даних проводили лише описовий статистичний аналіз і розраховували 95% довірчі інтервали.</p> <p>Для контролювання загальної частоти похибки I типу при двосторонньому критерії альфа = 0,05 для основного кінцевого параметру та ранжированих другорядних кінцевих параметрів використовується процедура перевірки фіксованої послідовності. Для аналізу зникнення ентезиту та зникнення дактиліту об'єднували дані, отримані у дослідженні M15-998 та M16-011, та оцінювали під контролем за множинністю вимірювань у дослідженні M16-011.</p> <p>Безпека: аналіз безпеки проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки (SAS), який складається з даних, отриманих для усіх пацієнтів, яким ввели принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Пацієнтів розподіляли до груп лікування на підставі фактично отриманого лікування, незалежно від лікування, призначеного при рандомізації. При цьому проводили узагальнення відносної кількості пацієнтів з побічними явищами, серйозними побічними явищами, побічними явищами, що призвели до припинення лікування, смерті, а також з побічними явищами з боку</p>

	<p>ділянок, що становлять особливий інтерес для безпеки. Крім того, узагальнювали зміни результатів клінічних лабораторних досліджень і життєво важливих показників порівняно з початковим періодом. Існує два набори даних для запланованого аналізу безпеки: набір даних для аналізу безпеки протягом періоду 1 та набір даних для аналізу довгострокової безпеки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та початкові характеристики загалом були збалансованими у групах лікування. Серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили рісанкізумаб, кількість жінок складала 47,8% (n=231), а серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили плацебо, кількість жінок складала 51,4% (n=247). Середній вік пацієнтів (діапазон) становив 52 (20–85) роки і 52 (22–79) роки відповідно у групі застосування рісанкізумабу та групі застосування плацебо. Серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили рісанкізумаб, 94,0% (n=454) пацієнтів належали до європеїдної раси, 0,8% (n=4) були афроамериканцями та 2,7% (n=13) були азіатами. Серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили плацебо, 93,8% (n=451) пацієнтів належали до європеїдної раси, 0,4% (n=2) були афроамериканцями та 4,6% (n=22) були азіатами. Більшість пацієнтів не були латиноамериканцями – 80,7% (n=390) і 80,9% (n=389) відповідно у групах застосування рісанкізумабу та плацебо.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому дослідженні досягався основний кінцевий критерій – зміна ACR20 у Тиждень 24 ($p < 0,001$), а також відмічалися зміни перших 8 ранжированих другорядних кінцевих критеріїв: результати оцінки за шкалою HAQ-DI у Тиждень 24, результати оцінки за шкалою PASI 90 у Тиждень 24, результати оцінки показника ACR20 у Тиждень 16, кількості пацієнтів з досягнутою мінімальною активністю захворювання (MDA) у Тиждень 24, результати оцінки за шкалою mNAPSI у Тиждень 24, результати оцінки за шкалою PGA-втома у Тиждень 24, частота зникнення ентезиту у Тиждень 24 та частота зникнення дактиліту у Тиждень 24 у групі застосування рісанкізумабу порівняно з групою застосування плацебо (усі зміни достовірні при величині $P < 0,001$). При оцінці 9-го ранжированого другорядного кінцевого параметру – кількості балів за шкалою mTSS у Тиждень 24 – було продемонстровано кількісно кращу ефективність у групі застосування рісанкізумабу порівняно з групою застосування плацебо; проте різниця між групами лікування не досягла попередньо визначеного рівня статистичної значущості ($\alpha=0,05$) порівняно з плацебо; тому для наступних ранжированих другорядних кінцевих параметрів, а саме для таких параметрів, як результати опитування за допомогою шкали SF-36 PCS, а також результати оцінки за шкалою FACIT-втома у Тиждень 24, було припинено проведення статистичного аналізу на підставі попередньо визначеної процедури перевірки з фіксованою послідовністю. Проте кількісно більшої відносної кількості пацієнтів відмічалось покращення результатів оцінки за шкалою SF-36 і шкалою FACIT-втома, досягнення ACR50, ACR70 і зникнення ентезиту та дактиліту у Тиждень 24, усі зміни відбувалися при номінальній величині $P < 0,05$.</p> <p>При проведенні довгострокового 52-тижневого аналізу серед пацієнтів у групі «рісанкізумаб-рісанкізумаб» було показано, що покращення основного та перших 8 ранжированих другорядних кінцевих параметрів ефективності, яке досягалось у Тиждень 24, зберігалось до 52-го тижня. Крім того, покращення результатів оцінки за шкалами SF-36 і FACIT-втоми, частоти досягнення ACR50, ACR70 та частоти зникнення ентезиту та дактиліту, про які повідомлялося у Тиждень 24, зберігалось до Тижня 52. Пацієнти у групі «рісанкізумаб – рісанкізумаб» відмічалось подальше гальмування прогресування структурного ураження суглобів у Тиждень 52, про що свідчили зміни результатів оцінки за шкалою mTSS порівняно з початковим</p>

	<p>періодом. Крім того, кількість пацієнтів у групі «рісанкізумаб – рісанкізумаб», у яких не відмічалось рентгенографічних ознак прогресування (що визначається як зміна результату оцінки за шкалою mTSS ≤ 0 або $\leq 0,5$ порівняно з початковим періодом), зберігалася в період від Тижня 24 до Тижня 52. Серед пацієнтів у групі «плацебо-рісанкізумаб» траєкторія покращення кінцевих параметрів ефективності після початку застосування рісанкізумабу була подібною до тієї, що спостерігалась у пацієнтів, яким рісанкізумаб призначили під час рандомізації на початку дослідження.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна частота побічних явищ, серйозних побічних явищ, тяжких побічних явищ і побічних явищ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, була порівнянню між групами застосування рісанкізумабу та плацебо. Спостережуваний профіль безпеки для рісанкізумабу у цьому дослідженні загалом узгоджувався з профілем безпеки, що спостерігався у дослідженнях при псоріазі.</p> <p>У пацієнтів з будь-якою тривалістю лікування рісанкізумабом було зареєстровано загалом 1371 побічне явище, що виникало під час лікування (143,1 явища на 100 пацієнто-років) до кінцевої дати відсікання бази даних, включаючи 485 нових явищ, що з'явилися після складання попереднього проміжного звіту. Протягом тривалого періоду лікування найчастіше (> 3 явища на 100 пацієнто-років) повідомлялося про такі явища: інфекція COVID 19, назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, підвищення концентрації аланінамінотрансферази, латентний туберкульоз, гіпертензія та псоріатична артропатія. Більшість побічних явищ, які спостерігалися під час лікування рісанкізумабом, мали легкий або помірний ступінь тяжкості (ступінь 1 або 2 за загальними термінологічними критеріями побічних явищ [СТСАЕ]). Показники скоригованої за системним впливом частоти побічних явищ, що виникали під час лікування, залишалися стабільними протягом усього часу – від періоду 1 до дати відсікання бази даних. Протягом періоду до дати відсікання бази даних було зареєстровано два випадки смерті – 1 випадок смерті через уросепсис і 1 випадок смерті через раптову смерть. Дослідники розцінили обидва випадки смерті як такі, що не мають обґрунтованої можливості зв'язку з рісанкізумабом. Частота серйозних побічних явищ та побічних явищ, що виникали під час лікування та призводили до припинення застосування рісанкізумабу, була низькою. Після періоду 1 скоригована за системним впливом частота серйозних побічних явищ дещо зростала в період до кінцевої дати відсікання бази даних; а збільшення частоти серйозних побічних явищ через COVID-19 або частоти пневмонії через COVID-19 обумовило збільшення частоти серйозних побічних явищ при корекції на системний вплив у поточному звіті. Після періоду 1 скоригована за системним впливом частота побічних явищ, що виникали під час лікування та призводили до припинення застосування рісанкізумабу, залишалася стабільною аж до дати відсікання бази даних.</p> <p>При довгостроковому аналізі загальна частота явищ з боку попередньо визначених ділянок, що становили особливий інтерес для безпеки, була низькою, а скоригована за системним впливом загальна частота явищ, що становили особливий інтерес, залишалася стабільною протягом усього часу – від періоду 1 до дати відсікання бази даних. У жодного пацієнта у жодній групі лікування не відмічалось випадків туберкульозу в активній формі, випадків серйозних анафілактичних реакцій або підтверджених анафілактичних реакцій під час лікування. У одного пацієнта було зареєстровано підтверджене значне побічне явище з боку діяльності серця. Серйозні інфекції виникали рідко; одна інфекція тривала на момент</p>

	<p>відсікання бази даних, а всі інші інфекції зникли. Жодна інфекція не призвела до припинення застосування досліджуваного препарату, і жодних тенденцій стосовно природи та патологічної етіології інфекцій не спостерігалось. У дослідженні було зареєстровано 4 випадки оперізувального герпесу; усі вони були несерйозними та зникли без припинення застосування рісанкізумабу. До кінцевої дати відсікання бази даних було зареєстровано 6 випадків появи злоякісних пухлин; один випадок нейроендокринної пухлини було розцінено дослідником як такий, що має обґрунтовану ймовірність зв'язку з рісанкізумабом, і введення досліджуваного препарату було припинено. У період до кінцевої дати відсікання бази даних було зареєстровано 32 випадки гіперчутливості; при цьому жоден випадок не був серйозним. Під час лікування рісанкізумабом будь-якої тривалості в період до кінцевої дати відсікання бази даних загалом було зареєстровано 124 явища з боку печінки. Жодне явище не була серйозним, і у більшості випадків такими явищами були порушення лабораторних показників, а не клінічно значуще симптоматичне захворювання печінки.</p> <p>При оцінці лабораторних параметрів під час лікування рісанкізумабом будь-якої тривалості в період до кінцевої дати відсікання бази даних не було виявлено жодних клінічно значущих тенденцій. Частота підвищення концентрації АЛТ та АСТ 3-го ступеня в період до кінцевої дати відсікання бази даних була незначною (1,4% і 1,2% відповідно для концентрації АЛТ і АСТ). Випадки підвищення концентрації АЛТ та АСТ 3-го ступеня за своєю природою були транзиторними, і жоден пацієнт не припинив застосування досліджуваного препарату через підвищення концентрації печінкових ферментів протягом тривалого періоду лікування аж до кінцевої дати відсікання бази даних. Жоден пацієнт не відповідав критеріям закону Хая. У дослідженні не було зареєстровано жодних інших помітних змін лабораторних показників і жодних помітних змін життєво важливих показників.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Для рісанкізумабу порівняно з плацебо було продемонстровано статистично значуще зменшення активності псоріатичного артриту на підставі результатів оцінки багатьох надійних параметрів ефективності (тобто ACR20/50/70, зникнення ентезиту/дактиліту, частота досягнення мінімальної активності захворювання), включаючи досягнення основного кінцевого критерію – відповіді ACR20 у Тиждень 24. Ефекти лікування починали проявлятися вже у Тиждень 4, а тривалі переваги з покращенням або збереженням ефекту відмічались аж до 52 тижнів лікування. Результати оцінки ефективності були однаковими у пацієнтів з неадекватною відповіддю на традиційні синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні засоби та у пацієнтів, які отримували рісанкізумаб як монотерапію або у комбінації з традиційними синтетичними хворобо-модифікуючими протиревматичними засобами. Результати оцінки безпеки продемонстрували, що рісанкізумаб загалом добре переносився пацієнтами. Профіль співвідношення переваг і ризику загалом був сприятливим.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні


(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування №4

1.	Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	Скайрізі, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл
2.	Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	Виробник	ЕббВі Біорісерч Сентер Інк. (AbbVie Bioresearch Center Inc.) ЕббВі Біотехнологі ЛТД (AbbVie Biotechnology LTD) ЕббВі Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ (AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG) Чарльз Рівер Лабораторіз Джемани ГмбХ (Charles River Laboratories Germany GmbH)
4.	Проведені дослідження	Так
	1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє, нова діюча речовина
5.	Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите розширене дослідження II фази, що проводиться в одній групі для вивчення безпечності рісанкізумабу у пацієнтів з псоріатичним артритом, які завершили візит у Тиждень 24 у дослідженні M16-002 (1311.5) M16-244 Версія 2 від 23 травня 2018 р.
6.	Фаза клінічного випробування	II фаза
7.	Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 15 грудня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 10 липня 2018 р. (останній візит для спостереження відбувся 30 липня 2018 р.)
8.	Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Канада, Чеська Республіка, Фінляндія, Франція, Японія, Польща, Іспанія, Тайвань та США
9.	Кількість досліджуваних	Запланована: 180 Фактична: 145
10.	Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження M16-244 була оцінка безпечності та переносимості рісанкізумабу у пацієнтів з псоріатичним артритом, яким ввели всі дози досліджуваного препарату та які завершили візит у Тиждень 24 у дослідженні M16-002 (це дослідження також має номер 1311.5). Другорядні цілі включали оцінку ефективності рісанкізумабу та впливу рісанкізумабу на уповільнення прогресування структурного ураження у пацієнтів з псоріатичним артритом, яким ввели всі дози досліджуваного препарату та які завершили візит у Тиждень 24 у дослідженні M16-002.
11.	Дизайн клінічного випробування	У цьому багатоцентровому, відкритому, розширеному дослідженні (відкрите подовжене дослідження) II фази оцінювали безпечність, переносимість та ефективність рісанкізумабу у пацієнтів з псоріатичним артритом, яким ввели всі дози досліджуваного препарату та які завершили візит у Тиждень 24 у дослідженні M16-002 – рандомізованому, контрольованому дослідженні II

	<p>фази за участю пацієнтів з псоріатичним артритом, спонсором якого була компанія «Берінгер Інгельхайм» (Boehringer Ingelheim, BI). Пацієнтам у дослідженні M16-002, які успішно виконали ці вимоги та які відповідали критеріям участі у поточному дослідженні, надавалася можливість підписати форму інформованої згоди і взяти участь у цьому відкритому подовженому дослідженні. Пацієнтам дозволялося завершити візит у Тиждень 24 у дослідженні M16-002 та того самого дня ввести першу дозу досліджуваного препарату у дослідженні M16-244 або відкласти початок участі у дослідженні M16-244 на термін до 8 тижнів, якщо це необхідно.</p> <p>У дослідженні M16 244 пацієнти повинні були отримувати рісанкізумаб у дозі 150 мг при його підшкірному введенні, починаючи з Тижня 0, а потім кожні 12 тижнів протягом усього періоду дослідження. Додаткову дозу рісанкізумабу 150 мг вводили під час візиту у Тиждень 4 тим пацієнтам, у яких не досягалася відповідь, визначена протоколом (тобто зменшення кількості хворобливих і набряклих суглобів на $\geq 20\%$ порівняно з початковим періодом у дослідженні M16-002), а також тим пацієнтам, стосовно яких дослідник вважав, що для них буде корисним введення додаткової дози.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти, зареєстровані в цьому дослідженні, повинні були отримати всі дози досліджуваного препарату у дослідженні M16-002 та завершити візит у Тиждень 24 у дослідженні M16-002, і ці пацієнти повинні були мати гарний стан здоров'я за висновком дослідника. У дослідження не включали пацієнтів з поточним діагнозом значного хронічного запального захворювання або захворювання сполучної тканини, крім псоріатичного артриту, пацієнтів, які приймали заборонені у дослідженні лікарські засоби, мали хронічні або серйозні гострі інфекції (наприклад, вірус імунодефіциту людини [ВІЛ], вірусний гепатит або активний туберкульоз), або пацієнтів, у яких з'явилося активне або підозрюване злоякісне захворювання під час попереднього дослідження (дослідження M16-002).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Рісанкізумаб (ABBV-066) Розчин для підшкірних ін'єкцій 75 мг / 0,83 мл</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Немає</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Для лікування псоріатичного артриту пацієнтами дозволялося (у разі потреби) одночасно застосовувати метотрексат, кортикостероїдні засоби, нестероїдні протизапальні засоби або парацетамол/ацетамінофен у стабільних дозах.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>У цьому дослідженні не було основного кінцевого критерію ефективності. Другорядні параметри ефективності були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідь ACR 20 (покращення на 20 % за критерієм Американського коледжу ревматологів) в усі моменти визначення у дослідженні M16-244; • Зміна загальної кількості балів за модифікованою шкалою Шарпа (mTSS) у Тиждень 24 (у дослідженні 1311.5), у Тиждень 24 (у дослідженні M16-244) та у Тиждень 48 порівняно з початковим періодом у дослідженні M16-002; • Зміна індексу недіездатності в опитувальнику для оцінки стану здоров'я (HAQ-DI) в усі моменти визначення у дослідженні M16-244 порівняно з початковим періодом у дослідженні M16-002;

	<ul style="list-style-type: none"> Зміна результату опитування за допомогою короткої форми для оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів (SF-36), в усі моменти визначення у дослідженні M16-244 порівняно з початковим періодом у дослідженні M16-002. <p>Додаткові кінцеві параметри ефективності оцінювали, як зазначено у плані статистичного аналізу (SAP) для цього дослідження.</p>
17. Критерії безпеки оцінки	<p>Безпеку оцінювали за результатами повідомлень про побічні явища, результатами клінічних лабораторних досліджень, результатами фізикального обстеження (включаючи визначення життєво важливих показників та реєстрацію електрокардіограми) та за результатами оцінки місцевої переносимості.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність: оскільки дослідження M16-244 є відкритим подовженим дослідженням, то для аналізу ефективності не планувалося проведення жодних статистичних порівнянь, а проводився лише описовий статистичний аналіз. Для визначення частоти відповіді та змін параметрів ефективності використовувалися початкові величини, отримані у попередньому дослідженні M16-002. Аналіз усіх параметрів ефективності проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки, що включав дані, отримані для всіх пацієнтів, яким ввели принаймні 1 дозу досліджуваного препарату у дослідженні M16-244. Якщо не вказано інше, аналізи проводилися на підстав спостережуваних випадків.</p> <p>Безпека: аналіз безпеки включав побічні ефекти, клінічні лабораторні показники, місцеву переносимість і результати вимірювання життєво важливих показників. Узагальнені дані про безпеку базуються на наборі даних для аналізу безпеки. Усі побічні явища, що описуються у цьому звіті, вважалися явищами, що з'явилися під час лікування, і визначалися як будь-яке явище, що з'явилося в період між початком лікування та кінцем періоду залишкового ефекту лікування (тобто протягом 20 тижнів після введення останньої дози досліджуваного препарату), включаючи побічні явища, про які повідомлялося під час візиту наприкінці дослідження. Крім того, було надано перелік та результати описового статистичного аналізу клінічних лабораторних показників і життєво важливих показників, визначених протягом усього періоду дослідження, а також надавалися крайні величини порушених показників під час лікування. Місцева переносимість оцінювалася дослідником з узагальненням отриманих даних.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Більше половини всіх пацієнтів становили чоловіки [57,9% (n=84)], і більшість пацієнтів належали до європеїдної раси [84,4% (n=119)]. Середній вік усіх пацієнтів становив 50,4 року.</p>
20. Результати ефективності	<p>У дослідженні M16-244 рісанкізумаб виявився ефективним засобом для усунення артритних проявів псоріатичного артриту. У Тиждень 52 відповідь ACR 20 відмічалася більше ніж у 75% пацієнтів, а більше ніж у 40% пацієнтів досягалося покращення на 50% (ACR 50) за критеріями Американського коледжу ревматологів. У Тиждень 52 у пацієнтів було також продемонстровано покращення інших кінцевих показників псоріатичного артриту, а у пацієнтів з дактилітом або ентезитом на початку дослідження також відмічалася зменшення дактиліту та ентезитів під час усіх візитів порівняно з початковим періодом. Крім того, у Тиждень 48 не спостерігалось жодних рентгенологічних ознак прогресування захворювання, про що свідчила кількість балів за шкалою mTSS.</p>

	<p>Рісанкізумаб виявився ефективним засобом також для усунення псоріатичного компонента псоріатичного артриту. У Тиждень 52 у великій кількості пацієнтів зі шкірними проявами псоріазу на початку дослідження досягалося покращення індексу площі та тяжкості псоріазу на 75, 90 і 100 відсотків (PASI 75/90/100), а результатом статичної загальної оцінки лікарем (sPGA) стало повне або майже повне очищення шкіри. У пацієнтів з псоріазом нігтів на початку дослідження в період до Тижня 52 відбувалося покращення індексу тяжкості псоріазу нігтів за модифікованою шкалою (mNAPSI).</p> <p>У Тиждень 52 також спостерігалось покращення результату опитування за допомогою шкали фізичних компонентів у короткій формі для оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів (SF-36 PCS), загальної кількості балів при оцінці психічного компонента у короткій формі SF-36 для оцінки стану здоров'я (SF-36 MCS), а також покращення індексу недієздатності в опитувальнику для оцінки стану здоров'я (HAQ-DI).</p>
21. Результати безпеки	<p>У дослідженні M16-244 рісанкізумаб у дозі 150 мг виявився безпечним препаратом, який добре переносився пацієнтами. Хоча у цьому відкритому подовженому дослідженні побічні явища виникали у 60% пацієнтів, більшість побічних явищ вважалися такими, що не мають обґрунтованої ймовірності зв'язку з досліджуваним препаратом. Випадків смерті пацієнтів не було зареєстровано, а частота серйозних побічних явищ та побічних явищ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, була низькою. Лише у 1 пацієнта з'явилося серйозне побічне явище (уросепсис), яке, на думку дослідника, могло бути пов'язаним з досліджуваним препаратом; цей пацієнт також припинив лікування досліджуваним препаратом через появу цього побічного явища. Побічні явища з боку попередньо визначених ділянок, що становили особливий інтерес для безпеки, спостерігалися лише у небагатьох пацієнтів, і під час дослідження не було виявлено помітних змін лабораторних показників, життєво важливих показників або результатів оцінки місцевої переносимості.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому відкритому подовженому дослідженні II фази було продемонстровано, що рісанкізумаб у дозі 150 мг зберігає свою ефективність для усунення ознак псоріатичного артриту протягом тривалого періоду, про що свідчить зменшення ознак і симптомів псоріатичного артриту та зменшення псоріатичного компонента захворювання в період до Тижня 52. Також спостерігалось покращення показників якості життя, а у Тиждень 48 не відмічалось жодних рентгенографічних ознак прогресування захворювання.</p> <p>У дослідженні M16-244 лікування рісанкізумабом було безпечним і добре переносилося пацієнтами. Профіль співвідношення переваг і ризиків для рісанкізумабу загалом був сприятливим і відповідав профілю, продемонстрованому у попередньому дослідженні M16-002.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



(підпис)

Мелаш М.М.