

# **ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ**

**Звіти**  
**про клінічні випробування ЛЗ Рінвок**  
**таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.**

2024

**ЗМІСТ**

<b>№</b>	<b>Назва</b>	<b>Стор.</b>
1.	Звіт про доклінічні дослідження № M14-430 Субдослідження 1	3-13
2.	Звіт про доклінічні дослідження № M14-431	14- 24
3.	Звіт про клінічне випробування № M14-433	25-34

**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № М14-430 Субдослідження 1

**ЗВІТ №1**  
**про клінічне випробування № М14-430 Субдослідження 1**

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційне посвідчення : UA/18371/01/01
<b>2. Заявник</b>	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy), ЕббВі Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland) ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA)
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
<b>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</b>	Лікарський засіб за повним досьє
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</b>	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване підтримувальне й довготривале дослідження ефективності та безпечності упадацитинібу (АВТ-494) в учасників із хворобою Крона, які завершили дослідження М14-431 або М14-433.
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший учасник, перший візит: 21 березня 2018 р. Останній учасник, останній візит: Дослідження триває
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Бразилія, Болгарія, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Хорватія, Чехія, Данія, Єгипет, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Південна Корея, Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нідерланди, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань (провінція Китаю), Туреччина, Україна, Сполучене Королівство, Сполучені Штати Америки, включно з Пуерто-Ріко
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Заплановано: 717, Рандомізовано/зареєстровано: 901

**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
Форма звіту клінічного випробування  
№ М14-430 Субдослідження 1

---

<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Основною метою субдослідження 1 (рандомізоване, подвійно сліпе, підтримувальне плацебо-контрольоване) було оцінити ефективність і безпечність двох доз препарату упадацитиніб – 15 мг і 30 мг один раз на добу (QD) проти плацебо, як засобу підтримувального лікування в учасників із помірно активною та тяжкою формою хвороби Крона (ХК), які відповіли на індукційне лікування упадацитинібом у дослідженнях М14-431 або М14-433 та були зареєстровані в Когорті 1.
--	---

<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Дослідження М14-430 – це багатоцентрове дослідження фази 3 для оцінювання безпечності й ефективності підтримувального та довготривалого лікування упадацитинібом дорослих учасників із помірно активною та тяжкою формою хвороби Крона, які досягли клінічної відповіді та завершили індукційні дослідження М14-431 або М14-433. Дослідження М14-430 складається з двох субдосліджень: Субдослідження 1 (підтримка) та субдослідження 2 (довгострокове продовження). На 0-му тижні всі учасники повинні були зареєструватися в субдослідженні 1 для отримання досліджуваного препарату наосліп в одній із 3 когорт.</p> <p>Когорта 1. Учасники, які пройшли 12-тижневе індукційне лікування упадацитинібом 45 мг (включно з тими, хто не досягнув клінічної відповіді на плацебо, а потім отримували упадацитиніб 45 мг протягом 12 тижнів) і досягли клінічної відповіді в дослідженнях М14-431 або М14-433, були повторно рандомізовані на групи упадацитинібу в дозуванні 30 мг QD та упадацитинібу в дозуванні 15 мг QD чи на відповідне плацебо в співвідношенні 1:1:1. Рандомізацію було стратифіковано за попередньою популяцією (статусом біологічно неадекватних респондерів: сліпим біо-IR, відкритим біо-IR та небіо-IR), в індукційних дослідженнях, а також за клінічною ремісією, за оцінкою самих пацієнтів (per PROs) і станом ендоскопічної відповіді на початку субдослідження 1 М14-430.</p> <p>Когорта 2. Учасники, які отримували 12-тижневе індукційне лікування плацебо й досягли клінічної відповіді в дослідженнях М14-431 або М14-433, продовжували отримувати плацебо. Когорта 3. Учасники, які не мали клінічної відповіді після 12-тижневого індукційного лікування упадацитинібом 45 мг, отримували 12-тижневе подовжене лікування упадацитинібом 30 мг і досягли клінічної відповіді в дослідженнях М14-431 або М14-433, продовжували отримувати упадацитиніб 30 мг QD.</p> <p>На 4-му тижні чи після нього учасники, які відповідали критеріям неадекватної відповіді й потребували медичного лікування (включно з тими, хто відповідав критеріям до внесення поправки 4), мали право на отримання рятівної терапії упадацитинібом 30 мг QD у відкритому режимі, починаючи з цього моменту й до кінця спостереження.</p> <p>У цьому звіті представлено єдиний і заключний аналіз 52-тижневого аналізу ефективності за участю учасників, які або завершили субдослідження 1, або були включені в дослідження щонайменше за 52 тижні до цього, але передчасно припинили участь у субдослідженні 1, а також аналіз безпеки всіх учасників субдослідження 1, з виключенням даних станом на 30 березня 2022 року.</p>
--	---

**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № М14-430 Субдослідження I

<b>12. Основні критерії включення</b>	<p>Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років і <math>\leq 75</math> років на початку дослідження з діагнозом хвороба Крона (ХК) щонайменше 3 місяці та помірно активною й тяжкою формою ХК, які досягли клінічної відповіді та завершили індукційні дослідження М14-431 або М14-433. Досліджувана популяція включає учасників, які мали неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного препарату (біо-ІР), а також учасників, які мали неадекватну відповідь або непереносимість конвенційної терапії, але не біологічних препаратів (небіо-ІР). Відповідні учасники досягли клінічної відповіді в дослідженні М14-431 або дослідженні М14-433, завершили 12-й тиждень (для учасників, які досягли відповіді на 12-му тижні) або 24-й тиждень (для учасників, які досягли відповіді на 24-му тижні) візиту та процедури в дослідженні М14-431 або дослідженні М14-433. Учасники дослідження не мали: гіперчутливості до упадацитинібу чи його компонентів; наявних доказів активної чи латентної форми туберкульозу, яка не піддавалась лікуванню, або небажаних реакцій, або активних чи хронічно-рецидивуючих інфекцій під час індукційних досліджень, що робили їх непридатними для участі; у випадку жінок – підтвердженого позитивного результату тесту на вагітність у ході останнього візиту під час індукційних досліджень; невиконання вимог щодо попередньої та супутньої медикаментозної терапії в індукційних дослідженнях, як зазначено в протоколі.</p>
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>Упадацитиніб 15 мг перорально 1000222143, 1000233002, 1000271070, 1000235630, 1000300785, 1000271069          Упадацитиніб 30 мг перорально 1000222735, 1000245198, 1000276028, 1000245199, 1000303411, 1000316167, 1000276027, 1000316168, 1000316150, 1000303407</p>
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>Плацебо. Відповідна таблетка для перорального застосування, вкрита плівковою оболонкою: 17-002079, 1000236368, 230362АХ, 1000291465</p>
<b>15. Супутня терапія</b>	<p>Не застосовується</p>

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p><b>Ефективність.</b>          Копервинні та ключові вторинні кінцеві точки аналізувалися окремо для регуляторних цілей ЄС / Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) та США / Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration – FDA) Кінцеві точки були визначені окремо для кожного комплексу аналізів.          Копервинні кінцеві точки для регуляторних цілей ЄС/EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією на основі оцінок, наданих самими пацієнтами на 52-му тижні та</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 52-му тижні.</li> </ul> <p>Копервинні кінцеві точки для регуляторних цілей США/FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 52-му тижні та</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 52-му тижні.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика.</b>          Середні (СВ) концентрації упадацитинібу в плазмі крові підсумовувалися за часовим інтервалом після прийняття дози.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Оцінювалися небажані явища (НЯ), показники життєдіяльності, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження (гематологічні, хімічні та сечові аналізи), а також скарги, пов'язані з препаратом.</p>

<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність.</b></p> <p>Первинний і підсумковий аналіз 52-тижневого аналізу ефективності включав учасників, які або завершили участь у субдослідженні 1, або були залучені до нього щонайменше за 52 тижні до цього, але передчасно припинили участь у субдослідженні 1, а також аналіз безпеки всіх учасників субдослідження 1 із виключенням даних станом на 30 березня 2022 року.</p> <p>Копервинні та ключові вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані на основі ІТТ1 для когорти 1. Статистичних порівнянь для когорти 2 та когорти 3 не проводилося. Для всіх кінцевих точок ефективності було надано описову статистику для кожної когорти та за групами лікування для когорти 1. За відсутності іншої специфікації, будь-який учасник, якого було рандомізовано на підставі неправильної стратифікації, аналізувався відповідно до фактичної стратифікації, до якої цей учасник належав. Для категоріальних змінних були надані частоти та відсотки для кожної когорти та за групою лікування для когорти 1. У популяції ІТТ1 було виконано попарне порівняння між кожною групою упадацитинібу та групою плацебо з використанням тесту Кокрана – Мантеля – Хензеля (СМН) з коригуванням за факторами стратифікації. Для неперервних змінних було надано середні значення та стандартні помилки, отримані на основі моделі; попарне порівняння між кожною групою упадацитинібу та групою плацебо виконувалося за допомогою MMRM.</p> <p><b>Фармакокінетика.</b></p> <p>Індивідуальні концентрації упадацитинібу в плазмі крові під час кожного візиту в дослідженні табулювали й узагальнювали за допомогою відповідних статистичних методів.</p> <p><b>Безпека.</b></p> <p>Стандартні аналізи безпечності включали звітність про НЯ, небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯОІ), лабораторні показники та показники життєво важливих функцій. Всі аналізи безпечності було проведено з використанням наборів даних для аналізу безпечності. Змінна безпечності підсумовувалася за типом лікування відповідно до лікування, яке фактично отримував учасник. Підсумовувалися кількість і частка учасників, у яких виникли побічні реакції, пов'язані з лікуванням. Відмінності між групами лікування в безперервних змінних безпечності (наприклад, зміни від 0-го тижня лікування M14-430 у лабораторних аналізах і життєво важливих показниках) оцінювали за допомогою моделі ANOVA з урахуванням тривалості лікування.</p>
--------------------------------------	---



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Ключові демографічні характеристики (популяції ІТТ1, ІТТ2 та ІТТ3)					
	Когорта 1			Когорта 2	Когорта 3	
	РВО (N = 165)	UPA 15 мг (N = 169)	UPA 30 мг (N = 168)	Всього (N = 502)	РВО (N = 130)	UPA 30 мг (N = 51)
Стать – n (%)						
Жіноча	77 (46,7)	67 (39,6)	75 (44,6)	219 (43,6)	64 (49,2)	30 (58,8)
Чоловіча	88 (53,3)	102 (60,4)	93 (55,4)	283 (56,4)	66 (50,8)	21 (41,2)
Вік (років)						
n	165	169	168	502	130	51
Середнє значення (СВ)	38,1 (13,03)	38,1 (13,46)	37,0 (13,27)	37,7 (13,24)	39,2 (12,36)	40,2 (12,18)
Серед.	36,0	34,0	33,0	35,0	39,5	38,0
Мін., Макс.	18, 72	18, 71	18, 68	18, 72	19, 70	19, 66
Вік – n (%)						
≥ 18 років – < 40 років	97 (58,8)	102 (60,4)	101 (60,1)	300 (59,8)	65 (50,0)	27 (52,9)
≥ 40 років – < 65 років	62 (37,6)	62 (36,7)	60 (35,7)	184 (36,7)	63 (48,5)	23 (45,1)
≥ 65 років	6 (3,6)	5 (3,0)	7 (4,2)	18 (3,6)	2 (1,5)	1 (2,0)
Етнічна приналежність – n (%)						
іспаномовні або латиноамериканці	9 (5,5)	11 (6,5)	13 (7,7)	33 (6,6)	6 (4,6)	3 (5,9)
не іспаномовні або латиноамериканці	156 (94,5)	158 (93,5)	155 (92,3)	469 (93,4)	124 (95,4)	48 (94,1)
Раса – n (%)						
біла	119 (72,1)	118 (69,8)	114 (67,9)	351 (69,9)	98 (75,4)	38 (74,5)
чорна або афроамериканська	11 (6,7)	6 (3,6)	7 (4,2)	24 (4,8)	7 (5,4)	1 (2,0)
азійська	35 (21,2)	43 (25,4)	45 (26,8)	123 (24,5)	22 (16,9)	12 (23,5)

**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № М14-430 Субдослідження I

Змінна	Когорта 1			Когорта 2	Когорта 3	
	РВО (N = 165)	УРА 15 мг (N = 169)	УРА 30 мг (N = 168)	Всього (N = 502)	РВО (N = 130)	УРА 30 мг (N = 51)
Раса – п (%)						
американські індіанці або корінні жителі Аляски	0	0	0	0	1 (0,8)	0
корінні жителі Гавайських або інших тихоокеанських островів	0	0	0	0	0	0
Множин.	0	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (0,8)	2 (1,5)	0
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )						
п	165	169	168	502	130	51
Середнє значення (СВ)	24,640 (6,6469)	24,096 (6,0353)	24,172 (6,5571)	24,300 (6,4083)	24,490 (5,3633)	24,891 (7,5343)
Серед.	23,459	22,600	22,578	22,829	23,729	23,896
Мін., Макс.	14,36, 52,85	14,64, 47,26	13,92, 49,55	13,92, 52,85	14,96, 41,02	16,23, 49,93
Індекс маси тіла – п (%)						
< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	26 (15,8)	32 (18,9)	28 (16,7)	86 (17,1)	16 (12,3)	11 (21,6)
≥ 18,5 – < 25 кг/м <sup>2</sup>	76 (46,1)	74 (43,8)	85 (50,6)	235 (46,8)	62 (47,7)	20 (39,2)
≥ 25 – < 30 кг/м <sup>2</sup>	31 (18,8)	26 (15,4)	24 (14,3)	81 (16,1)	34 (26,2)	12 (23,5)
≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	32 (19,4)	37 (21,9)	31 (18,5)	100 (19,9)	18 (13,8)	8 (15,7)
ІТТ1 = популяція первинного аналізу в когорті 1; ІТТ2 = популяція первинного аналізу в когорті 2; ІТТ3 = популяція первинного аналізу в когорті 3; РВО = плацебо; СВ = стандартне відхилення; УРА = упадацитиніб Примітка. Відсотки розраховано від пропущених значень.						



<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Результати ефективності.</p> <p>Це дослідження фази 3 продемонструвало ефективність лікування упадацитинібом 15 мг і 30 мг один раз на добу в порівнянні з плацебо як підтримувальною терапією тривалістю до 52 тижнів для учасників із помірно активною та тяжкою формою ХК, які відповіли на 12-тижневий індукційний курс лікування упадацитинібом 45 мг один раз на добу.</p> <p>Перевагу упадацитинібу 15 мг QD та упадацитинібу 30 мг в порівнянні з плацебо було продемонстровано для вторинних кінцевих точок клінічної ремісії (за показниками CDAI та PRO) та ендоскопічної відповіді на 52-му тижні. Ефективність лікування упадацитинібом у дозі 15 мг і 30 мг у порівнянні з плацебо як підтримувальною терапією було продемонстровано на основі оцінювання активності й симптомів захворювання, об'єктивних показників запалення та якості життя. Доза 30 мг незмінно демонструвала вищі показники ефективності, ніж 15 мг, у всіх основних первинних і всіх ключових вторинних кінцевих точках.</p> <p>У пацієнтів, чия відповідь на індукційну терапію була відтермінована (пацієнти, які не реагували на упадацитиніб 45 мг, але відреагували на 24-му тижні на фоні приймання упадацитинібу 30 мг, популяція ІТТ3), спостерігалася позитивна динаміка при продовженні підтримувальної терапії упадацитинібом 30 мг, про що свідчили показники активності й симптомів захворювання, ендоскопічні показники та показники маркерів запалення, а також показники якості життя.</p> <p>Ці дані підтверджують висновок про те, що упадацитиніб у добових дозах 15 мг і 30 мг забезпечує ефективну підтримувальну терапію для пацієнтів із із помірно активною та тяжкою формою ХК.</p> <p><b>Фармакокінетичні результати.</b></p> <p>Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в добовій дозі 15 мг становили від 7,49 нг/мл до 34,7 нг/мл протягом 24 годин після прийняття дози. Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в добовій дозі 30 мг становили від 14,1 нг/мл до 54,2 нг/мл протягом 24 годин після прийняття дози. Концентрації в плазмі крові, що спостерігалися для упадацитинібу в добовій дозі 15 мг і 30 мг, відповідали фармакокінетиці упадацитинібу, раніше охарактеризованій в інших дослідженнях упадацитинібу.</p>
---	---

<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p><b>Результати безпеки.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Упадацитиніб 15 мг і 30 мг зазвичай був безпечним і добре переносився при підтримувальній терапії учасників із ХК. Не було виявлено жодних нових факторів ризику в порівнянні з відомим профілем безпечності упадацитинібу. У первинному наборі даних для аналізу (SA1) групи пацієнтів, які отримували упадацитиніб, мали меншу частоту виникнення загальних небажаних явищ (НЯ), серйозних НЯ, важких НЯ та НЯ, що призвели до припинення приймання лікарського засобу. Частота виникнення серйозних інфекцій була подібною в усіх групах лікування. Вірусний герпес (герпес зостер), порушення функції печінки, нейтропенія та підвищення рівня креатинфосфокінази (СРК) спостерігалися частіше в групі, яка отримувала упадацитиніб у дозі 30 мг, ніж у групах, які отримували упадацитиніб у дозі 15 мг і групі плацебо. Частота розвитку анемії та лімфопенії була вищою в групі плацебо в порівнянні з групами упадацитинібу. Більшість лабораторних НЯ були легкого чи помірною ступеня тяжкості, несерйозними й рідко призводили до скасування досліджуваного препарату. Загалом у цьому дослідженні випадки злоякісних пухлин, перфорації ШКТ, серйозних несприятливих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events – MACE) і венозної тромбоемболії (VTE) спостерігалися рідко; більшість із цих подій дослідники вважали або не пов'язаними з досліджуваним препаратом, або такими, що не є неочікуваними в популяції пацієнтів із ХК. Події, пов'язані з активною туберкульозом, лімфомою і смертю, не були зафіксовані в жодній із груп лікування.</li> <li>Лабораторні показники третього або четвертого ступеня за шкалою СТСАЕ та потенційно клінічно значущі показники життєвих функцій були загалом рідкісними.</li> <li>Про погіршення перебігу ХК частіше повідомлялося в учасників, які отримували плацебо, ніж в учасників, які отримували упадацитиніб, що може бути пов'язано з покращенням основного стану перебігу ХК в учасників, які отримували упадацитиніб.</li> </ul>
--------------------------------------	---

<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Ця фаза 3 дослідження підтвердила ефективність лікування упадацитинібом у дозах 15 мг і 30 мг на добу в порівнянні з плацебо, як засобом підтримувальної терапії, протягом до 52 тижнів для учасників із помірно активною та тяжкою формою хвороби Крона, які відповіли на індукційне лікування упадацитинібом.</p> <p>Копервинні кінцеві точки клінічної ремісії (за оцінкою CDAI для США/FDA та PRO для ЄС/EMA) та ендоскопічної відповіді на 52-му тижні, а також більшість ключових вторинних кінцевих точок були досягнуті в групах доз упадацитинібу 15 мг і 30 мг, що свідчить про перевагу над плацебо. Було продемонстровано перевагу підтримувального лікування упадацитинібом для досягнення ендоскопічної ремісії та найбільш жорстких кінцевих точок, як-от глибока ремісія (поєднана клінічна й ендоскопічна ремісія), підтримка клінічної ремісії, а також клінічної ремісії без стероїдів, незалежно від використання стероїдів на початку лікування. Полегшення симптомів втоми та усунення позакишкових проявів було досягнуто при застосуванні дози 30 мг.</p> <p>На додаток до наведених вище оцінок, ефективність підтримувальної терапії упадацитинібом у дозі 15 мг і 30 мг також було підтверджено додатковими клінічними, ендоскопічними, безстероїдними показниками, маркерами запалення та якістю життя. Загалом, більша ефективність відзначалася при застосуванні упадацитинібу 30 мг в порівнянні з 15 мг, що було продемонстровано чисельно вищими показниками, ніж при застосуванні дози 15 мг, у всіх кінцевих точках, що оцінювалися.</p> <p>Результати ефективності були узгодженими для вторинних кінцевих точок в учасників без біо-IR та з біо-IR, які були рефрактерними до кількох попередніх біологічних препаратів, а також в учасників із неадекватною відповіддю на будь-яку лінію терапії (стероїд, імуномодулятор або біологічний препарат).</p> <p>Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в добовій дозі 15 мг становили від 7,49 нг/мл до 34,7 нг/мл протягом 24 годин після прийняття дози. Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в добовій дозі 30 мг становили від 14,1 нг/мл до 54,2 нг/мл протягом 24 годин після прийняття дози. Концентрації в плазмі крові, що спостерігалися для упадацитинібу в добовій дозі 15 мг і 30 мг, відповідали фармакокінетиці упадацитинібу, раніше охарактеризованій в інших дослідженнях упадацитинібу.</p> <p>Лікування упадацитинібом 15 мг і 30 мг QD як підтримувальних доз було загалом безпечним і добре переносилося. Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, а небажані явища, що спостерігалися, відповідали відомому профілю безпечності упадацитинібу чи не були неочікуваними для учасників з основним захворюванням – ХК.</p> <p>Результати підтверджують доцільність застосування упадацитинібу 15 та 30 мг як підтримувальної терапії в дорослих пацієнтів із помірно активною та тяжкою формою ХК.</p>
---	---

Заявник (власник  
 реєстраційного посвідчення)



(Підпис)

**Новак В.В.**

**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-431

**ЗВІТ № 2**  
**про клінічне випробування № M14-431**

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційне посвідчення : UA/18371/01/01
<b>2. Заявник</b>	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy), ЕббВі Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland) ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA).
<b>4. Проведені дослідження:</b>	Так
<b>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</b>	Лікарський засіб за повним досьє
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване індукційне дослідження ефективності та безпечності упадацитинібу (АВТ-494) в учасників із помірно активною та тяжкою формою хвороби Крона (ХК), які неадекватно відповіли на біологічну терапію чи мають її непереносимість
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Фаза 3
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	Перший учасник, перший візит: 29 листопада 2017 р. Останній учасник, останній візит: 11 серпня 2021 р.
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Австралія, Австрія, Аргентина, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Хорватія, Чеська Республіка, Данія, Єгипет, Естонія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Корея (Республіка), Малайзія, Мексика, Нідерланди, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Словенія, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань (провінція Китаю), Туреччина, Сполучене Королівство, Сполучені Штати Америки, включно з Пуерто-Ріко
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	Заплановано: 625; Зареєстровано: 624



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-431

<p><b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b></p>	<p>Оцінити ефективність і безпечність упадацитинібу в порівнянні з плацебо як індукційної терапії в учасників із помірно активною та тяжкою формою хворобою Крона (ХК).</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Дослідження M14-431 було трикомпонентним дослідженням фази 3, в якому оцінювали ефективність і безпечність перорального застосування упадацитинібу, інгібітору янус-кінази (JAK1), у дорослих учасників із помірно та важко активною хворобою Крона (ХК), які неадекватно відповідали на біологічну терапію чи мають її непереносимість. У дослідженні взяли участь близько 40 % учасників, які продемонстрували неадекватну відповідь або непереносимість трьох або більше біологічних препаратів. У Частині 1 495 учасників було рандомізовано в співвідношенні 2:1 до подвійного сліпого лікування упадацитинібом (n = 324) або відповідним плацебо (n = 171) протягом 12-тижневого індукційного періоду. Рандомізацію було стратифіковано за базовим застосуванням кортикостероїдів (так або ні), тяжкістю ендоскопічного захворювання (SES-CD &lt; 15 або ≥ 15) та кількістю попередніх біологічних препаратів (&gt; 1 або ≤ 1). Після завершення реєстрації в Частині 1 до Частини 2 було залучено 129 учасників для 12-тижневого відкритого індукційного періоду приймання 45 мг упадацитинібу.</p> <p>На 12-му тижні Частини 1 і Частини 2 учасники, які досягли клінічної відповіді, визначеної як ≥ 30% зменшення середньодобової частоти дуже м'яких або рідких випорожнень (ЧВ) та/або ≥ 30% зменшення середньодобового балу абдомінального болю (АБ) (обидва показники не гірші за базовий рівень), мали право на участь у 52-тижневій, подвійній сліпій, підтримувальній частині дослідження M14-430 (субдослідження 1). А учасники, які не досягли клінічної відповіді на 12-му тижні в Частині 1 або Частині 2, мали змогу взяти участь у Частині 3 (подовжений період лікування).</p> <p>Частиною 3 був 12-тижневий розширений період лікування, що складався з трьох когорт (когорта 1: учасники, які отримували плацебо в Частині 1, отримували подвійне сліпе індукційне лікування упадацитинібом 45 мг QD протягом 12 тижнів [до 24-го тижня]; когорта 2: учасники, які отримували подвійне сліпе лікування упадацитинібом 45 мг у частині 1, отримували подвійне сліпе лікування упадацитинібом 30 мг протягом 12 тижнів [до 24-го тижня]; когорта 3: учасники, які отримували відкрите лікування упадацитинібом 45 мг у Частині 2, отримували відкрите лікування упадацитинібом 30 мг QD протягом 12 тижнів [до 24-го тижня] для учасників, які не досягли клінічної відповіді на 12-му тижні в Частині 1 або Частині 2).</p>



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-431

<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років і <math>\leq 75</math> років на вихідному рівні з діагнозом ХК щонайменше 3 місяці та помірно активною та тяжкою формою ХК, які неадекватно відповідають на біологічну терапію чи мають непереносимість біологічної терапії. Відповідні учасники мали активну форму ХК із середньодобовим показником ЧВ із м'яким або рідким калом <math>\geq 4</math> та/або середньодобовим балом за шкалою АБ <math>\geq 2</math> (значення є незваженими середньодобовими показниками відповідних суббалів Індексу активності хвороби Крона); та ознаками запалення слизової оболонки, визначеними як SES-CD <math>\geq 6</math> (<math>\geq 4</math> для учасників з ізольованим ураженням клубової кишки), за виключенням наявності звужувального компонента. В усьому іншому стан здоров'я учасників був задовільним. Учасники не мали: поточного діагнозу виразкового коліту чи коліту невизначеної форми; фульмінантного коліту та/або токсичного мегаколону; поточного абсцесу (абдомінального чи періанального), симптоматичних стриктур кишківника, остоми чи ілеоанального мішка; не планували хірургічних втручань на кишківнику; не приймали заборонених препаратів, зазначених у протоколі.</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Упадацитиніб, 45 мг, таблетки, вкриті оболонкою, для перорального застосування (номер гуртової партії: 1000202587, 1000224055, 1000245200, 1000256180)          Упадацитиніб, 30 мг, таблетки, вкриті оболонкою, для перорального застосування (номер гуртової партії: 1000225309, 1000244683, 1000249891, 1000316169, 1000222735, 1000316171)</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Плацебо, відповідна таблетка для перорального застосування, вкрита плівковою оболонкою, (номер гуртової партії: 17-002079, 230362AX)</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Не застосовується.</p>
<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p><b>Ефективність.</b>          Копервинні та ключові вторинні кінцеві точки визначалися й аналізувалися окремо для регуляторних цілей ЄС / Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) та США / Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration – FDA) серед суб'єктів, включених у Частина 1.          Копервинні кінцеві точки для регуляторних цілей ЄС/EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 12-му тижні та</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні.</li> </ul> <p>Ключові вторинні кінцеві точки для регуляторних цілей EU/EMA є такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 12-му тижні</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 4-му тижні</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною ремісією на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які припиняють приймання кортикостероїдів із приводу ХК та досягають клінічної ремісії за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 12-му тижні, серед учасників, які приймали кортикостероїди з приводу ХК на вихідному рівні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня у FACIT-F на 12-му тижні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня в IBDQ на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 2-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників із госпіталізацією через ХК протягом 12-тижневого подвійного сліпого індукційного періоду</li> <li>• частка учасників, у яких позакишкові прояви (ПКП) зникли на 12-му тижні, серед учасників, у яких ПКП зникли на вихідному рівні.</li> </ul> <p>Копервинні кінцеві точки для регуляторних цілей США/FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 12-му тижні та</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні.</li> </ul> <p>Ключові вторинні кінцеві точки для регуляторних цілей США/FDA є такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною ремісією на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які припинили приймати кортикостероїди з приводу ХК та досягли клінічної ремісії за шкалою CDAI на 12-му тижні, серед учасників, які приймали кортикостероїди з приводу ХК на вихідному рівні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня у FACIT-F на 12-му тижні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня в IBDQ на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 2-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 4-му тижні</li> </ul>
--	--



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-431

	<p><b>Критерії оцінювання (продовження)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із госпіталізацією через ХК протягом 12-тижневого подвійного сліпого індукційного періоду</li> <li>• частка учасників, у яких ПКП зникли на 12-му тижні, серед учасників із ПКП на початковому рівні.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середні (СВ) концентрації упадацитинібу в плазмі крові підсумовувалися за часовим інтервалом після прийняття дози</li> </ul>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p><b>Безпечність.</b>          Оцінювалися небажані явища (НЯ), показники життєдіяльності, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження (гематологічні, хімічні та сечові аналізи), а також скарги, пов'язані з препаратом.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність.</b>          Копервинні кінцеві точки аналізували між групою упадацитинібу та групою плацебо на 12-му тижні за допомогою тесту СМН, стратифікованого за факторами рандомізації (вихідне приймання стероїдів [Так, Ні], тяжкість ендоскопічного захворювання [SES-CD &lt; 15, ≥ 15] та кількість попередніх біопрепаратів [<math>\leq 1</math>, &gt; 1] на основі популяції, що має намір отримувати лікування в Частині 1 [Intent-to-Treat – ITT1]). Для оброблення пропущених даних, спричинених COVID-19 (NRI-C), основним підходом до оброблення пропущених даних в аналізі вторинних кінцевих точок ефективності була імпутація за відсутністю респондентів із застосуванням множинної імпутації (Multiple Imputation – MI). NRI-C класифікував усіх учасників, що не пройшли оцінювання протягом заздалегідь визначеного вікна візиту (або через відсутність оцінювання, або через достроковий вихід із дослідження), як таких, що не відповідали на запит під час візиту. Єдиним винятком є те, що учасників із відсутніми даними через інфекцію COVID-19 або логістичні обмеження обробляли за допомогою MI, і ці учасники характеризуватимуться як респонденти чи нереспонденти на основі імпліцитних значень MI. Крім того, під час і після інтеркурентної події з кортикостероїдами, пов'язаної з ХК, а також під час і після дати початку приймання супутніх препаратів, пов'язаних із ХК, після передчасного скасування досліджуваного препарату, учасники вважалися такими, що не відповідали.</p> <p><b>Фармакокінетика.</b>          Індивідуальні концентрації упадацитинібу в плазмі крові під час кожного візиту в дослідженні табулювали й узагальнювали за допомогою відповідних статистичних методів.</p> <p><b>Безпечність.</b>          Стандартні аналізи безпечності включали звітність про НЯ, небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯОІ), лабораторні показники та показники життєво важливих функцій. Усі порівняння з безпечності проводили між групою упадацитинібу та групою плацебо з використанням</p>



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-431

	наборів для аналізу безпечності. Змінна безпечності підсумовувалася за типом лікування відповідно до лікування, яке фактично отримував учасник. Підсумовувалися кількість і частка учасників, у яких виникли побічні реакції, пов'язані з лікуванням. Відмінності між групами лікування в безперервних змінних безпечності (наприклад, зміни відносно вихідного рівня за лабораторними аналізами та показниками життєдіяльності) оцінювали за допомогою методу дисперсійного аналізу (ANalysis Of VAriance – ANOVA) з урахуванням тривалості лікування.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Ключові демографічні характеристики (популяція ІТТ1 і ІТТ2)</b>				
		<b>Частина 1</b>		<b>Частина 2</b>	
		<b>Подвійне сліпе</b>		<b>Відкрита оболонка</b>	
	<b>Змінна</b>	<b>РВО</b>	<b>УРА 45 мг</b>	<b>Всього</b>	<b>УРА 45 мг</b>
		<b>(N = 171)</b>	<b>(N = 324)</b>	<b>(N = 495)</b>	<b>(N = 129)</b>
	Стать – n (%)				
	Жіноча	75 (43,9)	155 (47,8)	230 (46,5)	60 (46,5)
	Чоловіча	96 (56,1)	169 (52,2)	265 (53,5)	69 (53,5)
	Вік (років)				
	n	171	324	495	129
	Середнє значення (СВ)	37,5 (12,12)	38,4 (13,71)	38,1 (13,18)	39,1 (12,05)
	Серед.	37,0	36,0	36,0	37,0
	Мін., Макс.	18, 74	18, 73	18, 74	18, 68
Вік – n (%)					
18 років – < 40 років	96 (56,1)	187 (57,7)	283 (57,2)	69 (53,5)	
40 років – < 65 років	71 (41,5)	122 (37,7)	193 (39,0)	57 (44,2)	
≥ 65 років	4 (2,3)	15 (4,6)	19 (3,8)	3 (2,3)	
Етнічна приналежність – n (%)					
іспаномовні або латиноамериканці	8 (4,7)	24 (7,4)	32 (6,5)	8 (6,2)	
не іспаномовні або латиноамериканці	163 (95,3)	300 (92,6)	463 (93,5)	121 (93,8)	

Змінна	Частина 1 Подвійне сліпе			Частина 2 Відкрита оболонка
	РВО (N = 171)	УРА 45 мг (N = 324)	Всього (N = 495)	УРА 45 мг (N = 129)
Раса – n (%)				
біла	126 (73,7)	230 (71,0)	356 (71,9)	113 (87,6)
чорна або афроамериканська	6 (3,5)	19 (5,9)	25 (5,1)	5 (3,9)
азійська	38 (22,2)	69 (21,3)	107 (21,6)	11 (8,5)
американські індіанці або корінні жителі Аляски	1 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,4)	0
корінні жителі Гавайських або інших тихоокеанських островів	0	0	0	0
Множин.	0	5 (1,5)	5 (1,0)	0
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )				
n	171	324	495	129
Середнє значення (СВ)	23,901 (6,1894)	24,164 (5,9763)	24,073 (6,0458)	25,263 (5,9620)
Серед.	22,611	23,142	23,001	24,075
Мін., Макс.	14,61, 46,40	13,92, 50,52	13,92, 50,52	14,79, 52,85
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) – n (%)				
< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	34 (19,9)	48 (14,8)	82 (16,6)	13 (10,1)
≥ 18,5 – < 25 кг/м <sup>2</sup>	81 (47,4)	160 (49,4)	241 (48,7)	60 (46,5)
≥ 25 – < 30 кг/м <sup>2</sup>	28 (16,4)	68 (21,0)	96 (19,4)	28 (21,7)
≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	28 (16,4)	48 (14,8)	76 (15,4)	28 (21,7)
ІТТ1 = популяція з наміром отримувати лікування в Частині 1; ІТТ2 = популяція з наміром отримувати лікування в Частині 2; РВО = плацебо; СВ = стандартне відхилення; УРА = упадацитиніб				



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-431

Змінна	Ключові демографічні характеристики (популяція ІТТ3)		
	Частина 3 Подвійне сліпе		Частина 3 Відкрита оболонка
	РВО/ UPA 45 мг (N = 78)	UPA 45 мг/ UPA 30 мг (N = 69)	UPA 45 мг/ UPA 30 мг (N = 14)
Стать – n (%)			
Жіноча	34 (43,6)	34 (49,3)	6 (42,9)
Чоловіча	44 (56,4)	35 (50,7)	8 (57,1)
Вік (років)			
n	78	69	14
Середнє значення (СВ)	35,5 (11,20)	38,6 (11,15)	43,4 (11,38)
Серед.	33,5	38,0	43,0
Мін., Макс.	18, 74	19, 65	24, 67
Вік – n (%)			
18 років – < 40 років	52 (66,7)	39 (56,5)	4 (28,6)
40 років – < 65 років	24 (30,8)	29 (42,0)	9 (64,3)
≥ 65 років	2 (2,6)	1 (1,4)	1 (7,1)
Етнічна приналежність – n (%)			
іспаномовні або латиноамериканці	2 (2,6)	9 (13,0)	1 (7,1)
не іспаномовні або латиноамериканці	76 (97,4)	60 (87,0)	13 (92,9)
Раса – n (%)			
біла	55 (70,5)	54 (78,3)	12 (85,7)
чорна або афроамериканська	1 (1,3)	4 (5,8)	1 (7,1)
азійська	22 (28,2)	10 (14,5)	1 (7,1)
американські індіанці або корінні жителі Аляски	0	1 (1,4)	0
корінні жителі Гавайських або інших тихоокеанських островів	0	0	0
Множин.	0	0	0



Упадацитиніб (АВТ-494)  
Форма звіту клінічного випробування  
№ M14-431

Змінна	Частина 3 Подвійне сліпе		Частина 3 Відкрита оболонка
	РВО/ UPA 45 мг (N = 78)	UPA 45 мг/ UPA 30 мг (N = 69)	UPA 45 мг/ UPA 30 мг (N = 14)
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )			
n	78	69	14
Середнє значення (СВ)	23,558 (6,6883)	23,870 (5,4340)	23,831 (4,0534)
Серед.	21,406	23,815	23,104
Мін., Макс.	14,61, 46,40	15,41, 49,83	17,59, 32,59
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) – n (%)			
< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	17 (21,8)	10 (14,5)	1 (7,1)
≥ 18,5 – < 25 кг/м <sup>2</sup>	39 (50,0)	36 (52,2)	8 (57,1)
≥ 25 – < 30 кг/м <sup>2</sup>	8 (10,3)	17 (24,6)	4 (28,6)
≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	14 (17,9)	6 (8,7)	1 (7,1)
ITT3 = популяція з наміром отримувати лікування в Частині 3; РВО = плацебо; СВ = стандартне відхилення; UPA = упадацитиніб			
<b>20. Результати ефективності</b>	<p><b>Результати ефективності.</b></p> <p>Ефективність упадацитинібу як індукційної терапії протягом 12 тижнів було продемонстровано в учасників із помірно активною та тяжкою формою ХК з неадекватною відповіддю або непереносимістю одного чи декількох біологічних препаратів.</p> <p>Перевагу упадацитинібу 45 мг QD в порівнянні з плацебо було продемонстровано для вторинних кінцевих точок клінічної ремісії (за показниками CDAI та на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами) і ендоскопічної відповіді. Досягнуто вісім із 10 ключових вторинних кінцевих точок. Отже, упадацитиніб продемонстрував полегшення симптомів за клінічними показниками (клінічна ремісія, клінічна відповідь, безстероїдна клінічна ремісія, втома), за об'єктивними показниками запалення (ендоскопічна відповідь і ремісія, зниження рівня FCP та hs-CRP), а також за показниками якості життя (IBDQ, EQ-5D, SF-36, CSS). Швидкий початок дії спостерігався з досягненням CR-100 вже на 2-му тижні та клінічної ремісії на 4-му тижні. Наприкінці індукційної терапії упадацитинібом було досягнуто успішного раннього скасування стероїдів із безстероїдною клінічною ремісією.</p>		

	<p><b>Фармакокінетичні результати.</b></p> <p>Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в дозі 45 мг QD становили від 13,1 нг/мл до 91,3 нг/мл протягом 24 годин після приймання дози. Середні концентрації в плазмі крові при прийманні 30 мг QD становили від 14,7 нг/мл до 54,5 нг/мл протягом 24 годин після прийняття. Спостережувані плазмові концентрації при дозах 30 мг QD та 45 мг QD відповідали фармакокінетиці упадацитинібу, раніше охарактеризованій в інших дослідженнях упадацитинібу.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p><b>Результати безпеки.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Індукційна терапія упадацитинібом 45 мг була загалом безпечною та добре переносилася. Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, а загальний профіль безпечності відповідав відомому профілю безпечності упадацитинібу.</li> <li>• Протягом 12-тижневого індукційного періоду, періоду DB (Частина 1), частота виникнення НЯ, пов'язаних із лікуванням, серйозних НЯ, тяжких НЯ та НЯ, що призвели до скасування досліджуваного препарату, була зіставною між групами упадацитинібу 45 мг і плацебо. Один випадок смерті, не пов'язаної з лікуванням, через 159 днів після скасування досліджуваного препарату в учасника в групі упадацитинібу 45 мг (інфекційний шок), який отримував упадацитиніб протягом 1 тижня, що, на думку дослідника та спонсора, не має обґрунтованої можливості бути пов'язаним із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Найпоширенішими НЯ (<math>\geq 5\%</math> пацієнтів) у групі лікування упадацитинібом 45 мг були назофарингіт, головний біль, хвороба Крона та інфекція верхніх дихальних шляхів. Загалом виникнення НЯОІ були нечастими й були зіставними між групами упадацитинібу 45 мг і плацебо. Про випадки оперізувального герпесу повідомлялося лише в учасників у групі упадацитинібу 45 мг, які були несерйозними та мали шкірний характер. У групі упадацитинібу 45 мг спостерігалася одна підтверджена перфорація ШКТ. У жодній групі лікування не було зареєстровано випадків активного туберкульозу, злоякісних захворювань, визначених серйозних побічних серцево-судинних подій, визначених тромботичних подій, злоякісних новоутворень, за винятком немеланомного раку шкіри чи лімфоми. Показники потенційно клінічно значущих лабораторних показників і показників життєдіяльності були нечастими та подібними в усіх групах лікування.</li> <li>• Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, не спостерігалася погіршення профілю безпечності при застосуванні упадацитинібу 45 мг протягом 12 тижнів відкритого індукційного лікування, а загальний профіль безпечності відповідав відомому профілю безпечності упадацитинібу. Результати аналізу безпечності були подібними між популяціями SA1 і SA2.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, не спостерігалось погіршення профілю безпечності при застосуванні упадацитинібу 45 мг або упадацитинібу 30 мг протягом 12 тижнів, а загальний профіль безпечності відповідав відомому профілю безпечності упадацитинібу. Повідомлялося про два випадки перфорації ШКТ в учасників, які не відповідали на плацебо й отримували протягом 12 тижнів упадацитиніб 45 мг.</li> </ul>
	<p><b>Результати безпеки (продовження).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У популяції SA-UPA (n = 531) було представлено об'єднані результати з безпечності упадацитинібу в Частині 1, Частині 2 та Частині 3. Аналіз результатів безпечності популяції SA-UPA не виявив жодних нових проблем, пов'язаних із безпечністю.</li> </ul>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Дослідження досягло вторинних кінцевих точок клінічної ремісії (за оцінкою CDAI згідно з США/FDA та на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами згідно з ЄС/EMA) на 12-му тижні та ендоскопічної відповіді на 12-му тижні.</p> <p>Загалом, індукція з упадацитинібом 45 мг досягла значно вищих показників симптоматичного, якісного й ендоскопічного покращення в порівнянні з плацебо, а також більшості ключових вторинних кінцевих точок, демонструючи перевагу упадацитинібу 45 мг в порівнянні з плацебо в цій популяції пацієнтів, які були значною мірою рефрактерні до численних попередніх біологічних препаратів. Швидкий початок дії спостерігався при досягненні CR-100 вже на 2-му тижні та клінічної ремісії на 4-му тижні. Безстероїдна клінічна ремісія була досягнута наприкінці індукції упадацитинібом.</p> <p>Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в дозі 45 мг QD становили від 13,1 нг/мл до 91,3 нг/мл протягом 24 годин після приймання дози. Спостережувані плазмові концентрації при дозах 45 мг QD та 30 мг QD відповідали фармакокінетиці упадацитинібу, раніше охарактеризованій в інших дослідженнях упадацитинібу.</p> <p>Індукція упадацитинібом 45 мг протягом 12 тижнів у пацієнтів із помірно активною та тяжкою формою ХК та продовження лікування упадацитинібом 30 мг протягом додаткових 12 тижнів у пацієнтів, які не відповідали на індукційну терапію, загалом була безпечною та добре переносилася. Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, а повідомлені НЯ відповідали відомому профілю безпечності упадацитинібу чи не були неочікуваними для основного захворювання – ХК.</p>

Заявник (власник  
 реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
**Новак В.В.**



**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № М14-433

**ЗВІТ № 3**  
**про клінічне випробування № М14-433**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційне посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмБХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy), ЕббВі Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland) ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA).
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване індукційне дослідження ефективності та безпеки упадацитинібу (АВТ-494) в учасників із помірно активною та тяжкою формою хвороби Крона (ХК), які неадекватно відповіли на конвенційну та/чи біологічну терапію або мають її непереносимість
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Перший учасник, перший візит: 07 грудня 2017 р. Останній учасник, останній візит: 13 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Бразилія, Болгарія, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Хорватія, Чехія, Данія, Єгипет, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Південна Корея, Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нідерланди, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань (провінція Китаю), Туреччина, Україна, Сполучене Королівство, Сполучені Штати Америки, включно з Пуерто-Ріко
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 501; Зареєстровано: 526



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № М14-433

<b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b>	Оцінити ефективність і безпеку застосування упадацитинібу в порівнянні з плацебо як індукційної терапії в учасників із помірно активною та тяжкою формою хвороби Крона (ХК).
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	<p>Дослідження М14-433 було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим індукційним дослідженням фази 3, в якому оцінювали ефективність і безпеку перорального застосування упадацитинібу, інгібітора янус-кінази (JAK1), у дорослих учасників із помірно активною та тяжкою формою ХК. У дослідженні брали участь пацієнти, які мали неадекватну відповідь або непереносимість конвенційних методів лікування, але не зазнали невдачі біологічної терапії (небіо-ІР популяція), а також пацієнти, які мали неадекватну відповідь або непереносимість одного чи декількох біологічних препаратів для лікування ХК (біо-ІР популяція). У Частині 1 526 учасників було рандомізовано в співвідношенні 2:1 до подвійного сліпого лікування упадацитинібом (n = 350) або відповідним плацебо (n = 176) протягом 12-тижневого індукційного періоду. Рандомізацію було стратифіковано за базовим застосуванням кортикостероїдів (так або ні), тяжкістю ендоскопічного захворювання (SES-CD &lt; 15 та ≥ 15) і кількістю попередніх біологічних препаратів із попередньою неадекватною відповіддю чи непереносимістю (0, 1, &gt; 1).</p> <p>На 12-му тижні учасники, які досягли клінічної відповіді, що визначалася як ≥ 30 % зменшення середньодобової частоти дуже м'яких або рідких випорожнень (ЧВ) та/або ≥ 30 % зменшення середньодобового балу абдомінального болю (АБ) (обидва показники не гірші за базовий рівень), мали право на участь у 52-тижневій, подвійно сліпій, підтримувальній частині дослідження М14-430. Учасники, які не досягли клінічної відповіді на 12-му тижні в Частині 1, могли брати участь у Частині 2 (подовжений період лікування). Частина 2 являла собою 12-тижневий подовжений період лікування, що складався з двох когорт (когорта 1: учасники, які отримували плацебо в Частині 1, отримували подвійне сліпе індукційне лікування упадацитинібом 45 мг QD протягом 12 тижнів [до 24-го тижня] та когорта 2: учасники, які отримували подвійне сліпе лікування упадацитинібом 45 мг в Частині 1, отримували також подвійне сліпе лікування упадацитинібом 30 мг QD протягом 12 тижнів [до 24-го тижня]).</p>
<b>12. Основні критерії включення</b>	Чоловіки чи жінки віком ≥ 18 років і ≤ 75 років на початку дослідження з діагнозом ХК щонайменше 3 місяці та помірно активною й тяжкою формою ХК, які неадекватно відповідали на конвенційну та/або біологічну терапію чи мають непереносимість такої терапії. Відповідні учасники мали активну форму ХК із середньодобовим показником ЧВ із м'яким або рідким калом ≥ 4 та/або середньодобовим балом за шкалою АБ ≥ 2 (значення є незваженими середньодобовими показниками відповідних суббалів Індексу активності хвороби Крона); та ознаками запалення слизової оболонки, визначеними як SES-CD ≥ 6 (≥ 4 для учасників з ізольованим ураженням клубової кишки), за виключенням наявності звужувального компонента. В усьому іншому стан здоров'я учасників був задовільним. Учасники не мали: поточного діагнозу виразкового коліту чи коліту невизначеної форми; фульмінантного коліту

**abbvie** Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-433

	та/або токсичного мегаколону; поточного абсцесу (абдомінального чи періанального), симптоматичних стриктур кишківника, остоми чи ілеоанального мішка; не планували хірургічних втручань на кишківнику; не приймали заборонених препаратів, зазначених у протоколі.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	Упадацитиніб, 45 мг, таблетки, вкриті оболонкою, для перорального застосування (номер гуртової партії: 1000202587, 1000224055, 1000245200, 1000256180) Упадацитиніб, 30 мг, таблетки, вкриті оболонкою, для перорального застосування (номер гуртової партії: 1000225309, 1000240910, 1000249891, 1000264163)
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	Плацебо. Відповідна таблетка для перорального застосування, вкрита плівковою оболонкою: 182667AX, 230362AX, 1000340804
<b>15. Супутня терапія</b>	Не застосовується.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	<p><b>Ефективність.</b></p> <p>Копервинні та ключові вторинні кінцеві точки визначалися й аналізувалися окремо для регуляторних цілей ЄС / Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) та США / Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration – FDA) серед суб'єктів, включених у Частина 1.</p> <p>Копервинні кінцеві точки для регуляторних цілей ЄС/EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 12-му тижні та</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні.</li> </ul> <p>Ключові вторинні кінцеві точки для регуляторних цілей EU/EMA є такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 4-му тижні</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною ремісією на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які припиняють приймання кортикостероїдів із приводу ХК та досягають клінічної ремісії за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 12-му тижні, серед учасників, які приймали кортикостероїди з приводу ХК на вихідному рівні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня у FACIT-F на 12-му тижні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня в IBDQ на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 2-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників із госпіталізацією через ХК протягом 12-тижневого подвійного сліпого індукційного періоду</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників, у яких позакишкові прояви (ПКП) зникли на 12-му тижні, серед учасників, у яких ПКП зникли на вихідному рівні.</li> </ul> <p>Копервинні кінцеві точки для регуляторних цілей США/FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 12-му тижні та</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні.</li> </ul> <p>Ключові вторинні кінцеві точки для регуляторних цілей США/FDA є такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за показниками на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників з ендоскопічною ремісією на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які припинили приймати кортикостероїди з приводу ХК та досягли клінічної ремісії за шкалою CDAI на 12-му тижні, серед учасників, які приймали кортикостероїди з приводу ХК на вихідному рівні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня у FACIT-F на 12-му тижні</li> <li>• зміна відносно вихідного рівня в IBDQ на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 2-му тижні</li> <li>• частка учасників, які досягли CR-100 на 12-му тижні</li> <li>• частка учасників із клінічною ремісією за шкалою CDAI на 4-му тижні</li> </ul>
	<p><b>Ефективність (продовження):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частка учасників із госпіталізацією через ХК протягом 12-тижневого подвійного сліпого індукційного періоду</li> <li>• частка учасників, у яких ПКП зникли на 12-му тижні, серед учасників із ПКП на початковому рівні.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середні (СВ) концентрації упадацитинібу в плазмі крові підсумовувалися за часовим інтервалом після прийняття дози.</li> </ul>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Оцінювалися небажані явища (НЯ), показники життєдіяльності, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження (гематологічні, хімічні та сечові аналізи), а також скарги, пов'язані з препаратом.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p><b>Ефективність.</b></p> <p>Копервинні кінцеві точки аналізували між групою упадацитинібу та групою плацебо на 12-му тижні за допомогою тесту Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН), стратифікованого за факторами рандомізації (вихідне застосування стероїдів [Так, Ні], тяжкість ендоскопічного захворювання [SES-CD &lt; 15, ≥ 15] та кількість попередніх біопрепаратів [0, 1, &gt; 1] на основі даних популяції з наміром отримувати лікування в Частині 1 [Intent-to-Treat – ITT1]). Для оброблення пропущених даних, спричинених COVID-19 (NRI-C), основним підходом до оброблення пропущених даних в аналізі вторинних кінцевих точок ефективності була імпутація за відсутністю респондентів із застосуванням множинної імпутації (Multiple Imputation – MI). NRI-C</p>



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-433

	<p>класифікував усіх учасників, що не пройшли оцінювання протягом заздалегідь визначеного вікна візиту (або через відсутність оцінювання, або через достроковий вихід із дослідження), як таких, що не відповіли на запит під час візиту. Єдиним винятком є те, що учасників із відсутніми даними через інфекцію COVID-19 або логістичні обмеження обробляли за допомогою МІ, і ці учасники характеризуватимуться як респонденти чи нереспонденти на основі імпліцитних значень МІ. Крім того, під час і після інтеркурентної події з кортикостероїдами, пов'язаної з ХК, а також під час і після дати початку приймання супутніх препаратів, пов'язаних із ХК, після передчасного скасування досліджуваного препарату, учасники вважалися такими, що не відповіли.</p> <p><b>Фармакокінетика.</b>          Індивідуальні концентрації упадацитинібу в плазмі крові під час кожного візиту в дослідженні табулювали й узагальнювали за допомогою відповідних статистичних методів.</p> <p><b>Безпека.</b>          Стандартні аналізи безпеки включали звітність про НЯ, небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯОІ), лабораторні показники та показники життєво важливих функцій. Усі порівняння з безпеки проводили між групою упадацитинібу та групою плацебо з використанням наборів для аналізу безпеки. Змінна безпеки підсумовувалася за типом лікування відповідно до лікування, яке фактично отримував учасник. Підсумовувалися кількість і частка учасників, у яких виникли побічні реакції, пов'язані з лікуванням. Відмінності між групами лікування в безперервних змінних безпеки (наприклад, зміни відносно вихідного рівня за лабораторними аналізами та показниками життєдіяльності) оцінювали за допомогою методу дисперсійного аналізу (ANalysis Of VAriance – ANOVA) з урахуванням тривалості лікування.</p>
--	---



Упадацитиніб (АВТ-494)  
Форма звіту клінічного випробування  
№ M14-433

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Ключові демографічні характеристики (12-тижневий індукційний період, популяція ІТТ1)		
	Частина 1 Подвійне сліпе		
	Змінна	PBO (N = 176)	UPA 45 мг (N = 350)
Стать – n (%)			
Жіноча	82 (46,6)	161 (46,0)	243 (46,2)
Чоловіча	94 (53,4)	189 (54,0)	283 (53,8)
Вік (років)			
n	176	350	526
Середнє значення (СВ)	39,3 (13,63)	39,7 (13,71)	39,6 (13,67)
Серед.	38,0	37,0	38,0
Мін., Макс.	18, 71	18, 74	18, 74
Вік – n (%)			
18 років – < 40 років	91 (51,7)	193 (55,1)	284 (54,0)
40 років – < 65 років	80 (45,5)	142 (40,6)	222 (42,2)
≥ 65 років	5 (2,8)	15 (4,3)	20 (3,8)
Етнічна приналежність – n (%)			
іспаномовні або латиноамериканці	8 (4,5)	27 (7,7)	35 (6,7)
не іспаномовні або латиноамериканці	168 (95,5)	323 (92,3)	491 (93,3)
Раса – n (%)			
біла	130 (73,9)	258 (73,7)	388 (73,8)
чорна або афроамериканська	4 (2,3)	17 (4,9)	21 (4,0)
азійська	36 (20,5)	73 (20,9)	109 (20,7)
американські індіанці або корінні жителі Аляски	0	0	0
корінні жителі Гавайських або інших тихоокеанських островів	0	0	0
Множин.	6 (3,4)	2 (0,6)	8 (1,5)



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-433

Змінна	Частина 1 Подвійне сліпе		
	РВО (N = 176)	УРА 45 мг (N = 350)	Всього (N = 526)
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )			
n	176	350	526
Середнє значення (СВ)	25,610 (6,9691)	24,471 (5,9575)	24,852 (6,3303)
Серед.	24,529	23,143	23,734
Мін., Макс.	14,64, 51,16	14,36, 49,93	14,36, 51,16
< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	22 (12,5)	53 (15,1)	75 (14,3)
≥ 18,5 – < 25 кг/м <sup>2</sup>	69 (39,2)	158 (45,1)	227 (43,2)
≥ 25 – < 30 кг/м <sup>2</sup>	53 (30,1)	76 (21,7)	129 (24,5)
≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	32 (18,2)	63 (18,0)	95 (18,1)
ІТТ1 = популяція з наміром отримувати лікування в Частині 1; макс. = максимум; мін. = мінімум; РВО = плацебо; СВ = стандартне відхилення; УРА = упадацитиніб Примітка. Відсотки розраховано від пропущених значень.			
<b>Основні демографічні характеристики (12-тижневий подовжений період лікування, популяція ІТТ2)</b>			
Змінна	Частина 2 Розширене лікування		
	Плацебо/УРА 45 мг (N = 57) n (%)	УРА 45 мг/УРА 30 мг (N = 59) n (%)	
Стать – n (%)			
Жіноча	25 (43,9)	29 (49,2)	
Чоловіча	32 (56,1)	30 (50,8)	
Вік (років)			
n	57	59	
Середнє значення (СВ)	39,3 (14,00)	43,6 (12,05)	
Серед.	36,0	43,0	
Мін., Макс.	19, 70	21, 67	



Упадацитиніб (АВТ-494)  
Форма звіту клінічного випробування  
№ M14-433

Змінна	Частина 2 Розширене лікування	
	Плацебо/УРА 45 мг	УРА 45 мг/УРА 30 мг
	(N = 57) n (%)	(N = 59) n (%)
Вік – n (%)		
18 років – < 40 років	31 (54,4)	25 (42,4)
40 років – < 65 років	23 (40,4)	31 (52,5)
≥ 65 років	3 (5,3)	3 (5,1)
Етнічна приналежність – n (%)		
іспаномовні або латиноамериканці	5 (8,8)	6 (10,2)
не іспаномовні або латиноамериканці	52 (91,2)	53 (89,8)
Раса – n (%)		
біла	39 (68,4)	45 (76,3)
чорна або афроамериканська	1 (1,8)	2 (3,4)
азійська	15 (26,3)	12 (20,3)
американські індіанці або корінні жителі Аляски	0	0
корінні жителі Гавайських або інших тихоокеанських островів	0	0
Множин.	2 (3,5)	0
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )		
n	57	59
Середнє значення (СВ)	24,922 (6,8885)	25,418 (6,6926)
Серед.	23,789	24,950
Мін., Макс.	14,64, 47,26	15,02, 49,93
< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	9 (15,8)	9 (15,3)
≥ 18,5 – < 25 кг/м <sup>2</sup>	22 (38,6)	21 (35,6)
≥ 25 – < 30 кг/м <sup>2</sup>	16 (28,1)	19 (32,2)
≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	10 (17,5)	10 (16,9)
ПТ2 = популяція з наміром отримувати лікування в Частині 2; макс. = максимум; мін. = мінімум; СВ = стандартне відхилення; УРА = упадацитиніб Примітка. Відсотки розраховано від пропущених значень.		





Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № M14-433

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p><b>Результати ефективності.</b></p> <p>Ефективність упадацитинібу як індукційної терапії протягом 12 тижнів продемонстровано в учасників з помірно активною та тяжкою формою ХК з неадекватною відповіддю чи непереносимістю конвенційної терапії або біологічної терапії. Перевагу упадацитинібу 45 мг QD в порівнянні з плацебо продемонстровано для вторинних кінцевих точок клінічної ремісії (за показниками CDAI та на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами) та ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні. Досягнуто вісім із 10 ключових вторинних кінцевих точок. Отже, упадацитиніб продемонстрував полегшення симптомів за клінічними показниками (клінічна ремісія, клінічна відповідь, безстероїдна клінічна ремісія, втома), об'єктивними показниками запалення (ендоскопічна відповідь і ремісія, зниження рівня FCP та hs-CRP), а також показниками якості життя (IBDQ, EQ-5D-5L, SF-36, CSS, WPAI-CD). Швидкий початок дії спостерігався з досягненням CR-100 вже на 2-му тижні та клінічної ремісії на 4-му тижні. Наприкінці індукційної терапії упадацитинібом було досягнуто успішного раннього скасування стероїдів із безстероїдною клінічною ремісією.</p> <p><b>Фармакокінетичні результати.</b></p> <p>Середні концентрації в плазмі крові для упадацитинібу в дозі 45 мг QD становили від 18,8 нг/мл до 94,0 нг/мл протягом 24 годин після приймання дози. Середні концентрації в плазмі крові при прийнятті 30 мг QD становили від 16,4 нг/мл до 63,6 нг/мл протягом 24 годин після прийняття. Спостережувані плазмові концентрації при дозах 30 мг QD та 45 мг QD відповідали фармакокінетиці упадацитинібу, раніше охарактеризованій в інших дослідженнях упадацитинібу.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p><b>Результати безпеки.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Індукційна терапія упадацитинібом 45 мг була загалом безпечною та добре переносилася. Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, а загальний профіль безпечності відповідав відомому профілю безпечності упадацитинібу.</li> <li>• Протягом 12-тижневого індукційного, подвійного сліпого періоду (частина 1) частота виникнення НЯ, пов'язаних із лікуванням, серйозних НЯ, тяжких НЯ та НЯ, що призвели до скасування досліджуваного препарату, була зіставною між групами застосування упадацитинібу 45 мг та плацебо. Про смертельні випадки не повідомлялося. Найпоширенішими НЯ у групі лікування упадацитинібом 45 мг були акне та анемія. Загалом виникнення НЯОІ були нечастим явищем і були зіставними між групами упадацитинібу та плацебо. Про випадки оперізувального герпесу повідомлялося лише в учасників у групі упадацитинібу, і всі вони були несерйозними та мали шкірний характер. У групі плацебо спостерігалось одне оцінене серцево-судинне явище. У жодній із груп лікування не було зареєстровано випадків активного туберкульозу, злоякісних новоутворень, діагностованої перфорації шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або діагностованої венозної</li> </ul>



Упадацитиніб (АВТ-494)  
 Форма звіту клінічного випробування  
 № М14-433

	<p>тромбоемболії (ВТЕ). Порушення потенційно клінічно значущих лабораторних показників і показників життєдіяльності були нечастими та дещо частішими в групі лікування упадацитинібом 45 мг у порівнянні з групою лікування плацебо.</p>
	<p><b>Результати безпеки (продовження).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Результати аналізу безпеки були подібними між популяціями SA1 і SA2. Нових ризиків для безпеки виявлено не було. Протягом періоду подовженого лікування (SA2) в групі упадацитиніб 45 мг / 30 мг спостерігався один випадок смерті, пов'язаний із лікуванням (інфекція COVID-19), який, на думку дослідника та спонсора, не мав обґрунтованої ймовірності бути пов'язаним із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. У групі плацебо/упадацитиніб 45 мг спостерігалася одна перфорація ШКТ. Загалом, аналіз результатів безпеки в усіх учасників, які отримали принаймні одну дозу упадацитиніб (популяція SA-UPA), не виявив жодних нових проблем із безпекою.</li> </ul>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Дослідження досягло вторинних кінцевих точок клінічної ремісії (за оцінкою CDAI згідно з США/FDA та на основі об'єктивних оцінок, наданих самими пацієнтами згідно з ЄС/EMA) на 12-му тижні та ендоскопічної відповіді на 12-му тижні.</p> <p>Загалом, індукція з упадацитинібом 45 мг досягла значно вищих показників симптоматичного, якісного та ендоскопічного покращення в порівнянні з плацебо щодо більшості ключових вторинних кінцевих точок, демонструючи перевагу упадацитиніб 45 мг у порівнянні з плацебо в цій популяції учасників із попередньо невдалою конвенційною чи біологічною терапією. Швидкий початок дії спостерігався при досягненні CR-100 вже на 2-му тижні та клінічної ремісії на 4-му тижні. Безстероїдна клінічна ремісія була досягнута наприкінці індукції упадацитинібом.</p> <p>Середні концентрації в плазмі крові для упадацитиніб в дозі 45 мг QD становили від 18,8 нг/мл до 94,0 нг/мл протягом 24 годин після приймання дози. Спостережувані плазмові концентрації при дозах 30 мг QD та 45 мг QD відповідали фармакокінетиці упадацитиніб, раніше охарактеризованій в інших дослідженнях упадацитиніб.</p> <p>Індукція упадацитинібом 45 мг протягом 12 тижнів у пацієнтів із помірно активною та тяжкою формою ХК та продовження лікування упадацитинібом 30 мг протягом додаткових 12 тижнів у пацієнтів, які не відповідали на індукційну терапію, загалом була безпечною та добре переносилася. Не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки, а повідомлені НЯ відповідали відомому профілю безпеки упадацитиніб чи не були неочікуваними для основного захворювання – ХК.</p>

Заявник (власник  
 реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
**Новак В.В.**