

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

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

2023

ЗМІСТ

№	Назва	Стор.
1.	Звіт про клінічне випробування № M14-234 частина 1	3-14
2.	Звіт про клінічне випробування № M14-234 частина 2	15- 25
3.	Звіт про клінічне випробування № M14-553	26-35
4.	Звіт про клінічне випробування № M14-675	36-42
5.	Звіт про клінічне випробування № M16-098	43-50
6.	Звіт про клінічне випробування № M19-944 частина 1	51-59
7.	Звіт про клінічне випробування № M19-944 частина 2	60-68

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ M14-234 частина 1

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. (AbbVie S.r.l) Еббві Айрленд НЛ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.) Еббві Інк. (AbbVie Inc)
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 дослідження з оцінки безпечності та ефективності препарату Упадацитиніб (ABT-494) для індукційної та підтримуючої терапії у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІ/ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Піддослідження 1: перший візит першого пацієнта: 03 вересня 2016 р. Піддослідження 1: останній візит останнього пацієнта: 14 червня 2018 р. Піддослідження 2: перший візит першого пацієнта: 03 жовтня 2018 р. Піддослідження 2: останній візит останнього пацієнта: 07 вересня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Пацієнтів шляхом рандомізації розподіляли у Піддослідження 1 (N = 382) та/або у Піддослідження 2 (N = 474) у центрах проведення дослідження у таких країнах: Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія та Герцеговина, Бразилія, Канада, Китай, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Японія, Корея (Республіка), Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Польща, Португалія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Великобританія та США
9. Кількість досліджуваних	Піддослідження 1: Запланована: 350; (250 основних + 100 додаткових пацієнтів); Фактична: 382 (250 основних + 132 додаткових пацієнтів). Піддослідження 2: Запланована: 462; Фактична: 474.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Піддослідження 1: охарактеризувати залежність відповіді від дози, ефективність і безпечність упадацитинібу порівняно з плацебо для індукції клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо (з використанням бальної системи Мейо для оцінки активності виразкового коліту, за винятком загальної оцінки лікарем [PGA]) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту, щоб визначити індукційну дозу упадацитинібу для подальшої оцінки в дослідженнях ІІІ фази, включаючи Піддослідження 2. Піддослідження 2: оцінити ефективність і безпечність упадацитинібу у дозі 45 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо для індукції клінічної ремісії (за адаптованою шкалою Мейо) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного

	<p>виразкового коліту, у яких відмічалася неадекватна відповідь, втрата відповіді або непереносимість аміносаліцилатів, імунодепресантів, кортикостероїдів або біологічних препаратів.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p><u>Піддослідження 1:</u> Піддослідження 1 було дослідженням фази IIb для визначення діапазону доз, призначене для оцінки ефективності та безпеки різних пероральних доз упадацитинібу порівняно з плацебо при проведенні 8-тижневої індукційної терапії у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту. Загалом для 250 пацієнтів було проведено рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1:1:1 у групи для щоденного введення упадацитинібу в одній з таких 4 доз: 7,5 мг, 15 мг, 30 мг і 45 мг або для щоденного введення відповідного плацебо.</p> <p>При рандомізації проводили стратифікацію за попереднім використанням біологічних засобів (так/ні), за початковим використанням кортикостероїдів (так/ні) та за початковою кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 або > 7). Приблизно 75% пацієнтів, включених до Піддослідження 1, мали неадекватну відповідь на біологічні засоби, тобто у них відмічалася неадекватна відповідь, втрата відповіді або непереносимість біологічної терапії. Приблизно 25% пацієнтів мали неадекватну на небіологічні засоби, тобто у цих пацієнтів відмічалася неадекватна відповідь, втрата відповіді або непереносимість традиційної терапії, але для них не була неефективною біологічна терапія. Після того, як усі рандомізовані пацієнти (основні пацієнти) завершили 8-тижневий період індукційної терапії, було проведено аналіз для вибору дози, оцінки ефективності та безпеки упадацитинібу порівняно з плацебо, щоб визначити індукційну дозу для Піддослідження 2 та другого індукційного дослідження – дослідження M14-675.</p> <p>Протягом періоду аналізу було проведено рандомізацію для 132 додаткових пацієнтів для розподілу у Групи 3 і 4 Піддослідження 1 (групи застосування упадацитинібу в дозах 30 мг і 45 мг). Цілі включення цих додаткових пацієнтів полягали у тому, щоб отримати достатню кількість пацієнтів з клінічною відповіддю, щоб можна було для них провести повторну рандомізацію для участі у частині дослідження з проведенням підтримуючої терапії під час Піддослідження 3, не перериваючи при цьому дослідницьку діяльність протягом періоду аналізу.</p> <p><u>Піддослідження 2:</u> Піддослідження 2 було дослідженням III фази, що складалося з 2 частин, призначене для підтвердження дози та оцінки ефективності та безпеки перорального введення упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з плацебо як індукційної терапії протягом періоду до 16 тижнів у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту. Під час Частини 1 для 474 пацієнтів було проведено рандомізацію з розподілом у співвідношенні 2:1 у групи для проведення подвійного сліпого лікування з застосуванням упадацитинібу ($n = 319$) або відповідного плацебо ($n = 155$) протягом 8-тижневого індукційного періоду. При рандомізації проводили стратифікацію за статусом неадекватної відповіді (неадекватна відповідь на біологічні засоби проти неадекватної відповіді на небіологічні засоби), за використанням кортикостероїдів (так чи ні) та за кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 або > 7) на початку дослідження. Для пацієнтів з неадекватною відповіддю на біологічні засоби при рандомізації було проведено додаткову стратифікацію за кількістю застосованих попередніх біологічних засобів (≤ 1 або > 1). Для пацієнтів з неадекватною відповіддю на небіологічні засоби при рандомізації було проведено додаткову стратифікацію за попереднім використанням біологічних засобів (так чи ні). Пацієнти, у яких у Тиждень 8 під час Частини 1 не досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо, могли продовжити участь у дослідженні під час Частини 2, в якій усі пацієнти приймали упадацитинібу у дозі 45 мг.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки або жінки віком ≥ 16 і ≤ 75 років на початку дослідження з діагнозом виразкового коліту, поставленим протягом 90 днів або більше до початку</p>

	<p>дослідження та підтвердженням за допомогою колоноскопії протягом періоду скринінгу, при цьому у дослідження не включали пацієнтів з поточною інфекцією, дисплазією товстої кишки та/або зі злоякісним захворюванням. Придатні для участі у дослідженні пацієнти мали виразковий коліт в активній формі, що відповідав 5-9 балам за адаптованою шкалою Мейо, 2-3 балам за підшкалою для ендоскопії, а також неадекватну відповідь, втрату відповіді або непереносимість принаймні одного з таких засобів для лікування: кортикостероїди, імунодепресанти та/або біологічні препарати. В іншому пацієнти повинні були мати задовільний стан здоров'я. У пацієнтів повинні були відсутні такі захворювання та стани: поточний діагноз хвороби Крона; фульмінантний коліт та/або токсичний мегаколон; виразковий коліт, обмежений прямою кишкою; попереднє проведення колектомії (тотальної або субтотальної), наявність ілеоанального мішка, мішка Кока або ілеостоми або планування проведення операції на кишечнику; застосування препаратів, заборонених у дослідженні, як зазначено у протоколі, наприклад, кортикостероїдних засобів, імунодепресантів.</p>																																																												
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії: Тривалість лікування: Піддослідження 1: 8 тижнів; Піддослідження 2: Частина 1 – 8 тижнів, Частина 2 – 8 тижнів.</p> <table border="1" data-bbox="576 927 1479 1543"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Сила дії</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Піддослідження 1</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>7,5 мг</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>16-001353 16-004623</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>15 мг</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>16-001359 16-001615 17-000986 16-005249</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>30 мг</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>16-001432 16-001701 16-005603 16-005870</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>45 мг</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>Упадацитиніб 30 мг + 15 мг</td> </tr> <tr> <td>Плацебо</td> <td>-</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>16-001360 16-003280 17-002079</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Піддослідження 2</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>45 мг</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>1000249352</td> </tr> <tr> <td>Плацебо</td> <td>-</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка в оболонці</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>230364АХ</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Сила дії	Форма дозування	Лікарська форма	Виробник	Номер партії	Піддослідження 1						Упадацитиніб	7,5 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001353 16-004623	Упадацитиніб	15 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001359 16-001615 17-000986 16-005249	Упадацитиніб	30 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001432 16-001701 16-005603 16-005870	Упадацитиніб	45 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	Упадацитиніб 30 мг + 15 мг	Плацебо	-	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001360 16-003280 17-002079	Піддослідження 2						Упадацитиніб	45 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	1000249352	Плацебо	-	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	230364АХ
Досліджуваний препарат	Сила дії	Форма дозування	Лікарська форма	Виробник	Номер партії																																																								
Піддослідження 1																																																													
Упадацитиніб	7,5 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001353 16-004623																																																								
Упадацитиніб	15 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001359 16-001615 17-000986 16-005249																																																								
Упадацитиніб	30 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001432 16-001701 16-005603 16-005870																																																								
Упадацитиніб	45 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	Упадацитиніб 30 мг + 15 мг																																																								
Плацебо	-	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	16-001360 16-003280 17-002079																																																								
Піддослідження 2																																																													
Упадацитиніб	45 мг	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	1000249352																																																								
Плацебо	-	пероральна	таблетка в оболонці	«ЕббВі»	230364АХ																																																								
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо: відповідні таблетки в оболонці Піддослідження 1: 16-001360, 16-003280, 17-002079; Піддослідження 2: 230364АХ</p>																																																												
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>																																																												
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність: <u>Піддослідження 1:</u> основним кінцевим параметром була відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 8 досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо (визначається як ≤ 1 балу за підшкалою частоти випорожнень (SFS), 0 балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою). Ранжованими другорядними кінцевими параметрами, оціненими у Тиждень 8 або Тиждень 2 (лише клінічна відповідь за частковою шкалою Мейо), були такі параметри:</p>																																																												

	<ul style="list-style-type: none">• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення (визначається як ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою).• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за повною шкалою Мейо (визначається як ≤ 2 балів за повною шкалою Мейо, і за кожною підшкалою кількість балів не становить > 1).• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо (визначається як зниження кількості балів за адаптованою шкалою Мейо на ≥ 2 бали порівняно з початковим періодом та на $\geq 30\%$ порівняно з початковим періодом ПЛІОС зниження кількості балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) на ≥ 1 балу або абсолютна кількість балів за підшкалою RBS ≤ 1).• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за частковою шкалою Мейо (при використанні бальної системи Мейо для оцінки активності виразкового коліту, за винятком ендоскопічної підшкали; клінічна відповідь визначається як зниження кількості балів за частковою шкалою Мейо на ≥ 2 бали порівняно з початковим періодом та на $\geq 30\%$ порівняно з початковим періодом ПЛІОС зниження кількості балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) на ≥ 1 балу або абсолютна кількість балів за підшкалою RBS ≤ 1).• Зміна кількості балів за повною шкалою Мейо порівняно з початковим періодом.• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками ремісії (визначається як 0 балів за ендоскопічною підшкалою).• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася гістологічне покращення (визначається як зниження кількості балів за шкалою Гебса порівняно з початковим періодом). <p><u>Піддослідження 2:</u> основним кінцевим параметром була відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 8 досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо (визначається як ≤ 1 балу та не більше, ніж на початку дослідження, за підшкалою частоти випорожнень (SFS), 0 балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою). Примітка: у Піддослідженні 2 ознаки контактної кровоточивості слизової під час ендоскопії у пацієнтів із, в іншому, «незначною» ендоскопічною активністю оцінювалися як 2 бали за ендоскопічною підшкалою.</p> <p>Для ранжованих другорядних кінцевих параметрів використовувалися ті самі визначення, що й у Піддослідженні 1, і їх оцінювали у Тиждень 8 або Тиждень 2 (лише клінічну відповідь за частковою шкалою Мейо):</p> <ul style="list-style-type: none">• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення.• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками ремісії.• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо.• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за частковою адаптованою шкалою Мейо.• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за повною шкалою Мейо (визначається як ≤ 2 балів за повною шкалою Мейо, і за кожною підшкалою кількість балів не становить > 1).• Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася покращення стану слизової оболонки за результатами гістологічного та ендоскопічного дослідження.• Відносна кількість пацієнтів, які повідомили про відсутність невідкладних позивів до дефекації.• Відносна кількість пацієнтів, які повідомили про відсутність болю в животі.
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалося гістологічне покращення. • Зміна результату оцінки за допомогою опитувальника для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (IBDQ) порівняно з початковим періодом. • Відносна кількість пацієнтів із загоєнням слизової оболонки. • Зміна результату оцінки втоми за допомогою опитувальника для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання (FACIT-F). <p>Фармакокінетика:</p> <p><u>Піддослідження 1:</u> середні величини (стандартне відхилення) концентрації упадацитинібу у плазмі крові узагальнювали для кожної дози та кожного моменту визначення після введення попередньої дози.</p> <p><u>Піддослідження 2:</u> середні величини (стандартне відхилення) концентрації упадацитинібу у плазмі крові після введення дози 45 мг 1 раз на добу узагальнювали для кожного моменту визначення після введення.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <p>Протягом кожного піддослідження безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, визначення життєво важливих показників, результатів проведення фізикального обстеження, лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі), а також на підставі оцінки скарг на препарат.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p><u>Піддослідження 1:</u> для основного аналізу ефективності проводили порівняння між групами застосування упадацитинібу та плацебо основного кінцевого параметру ефективності при використанні процедури множинних порівнянь - моделювання (MCP-Mod) та набору даних для аналізу 1A, згрупованого залежно від призначеного лікування (ІТТ) (рандомізовані пацієнти, які прийняли ≥ 1 дозу [плацебо або упадацитиніб у дозі 7,5 мг, 15 мг, 30 мг або 45 мг] під час основної [початкової] частини Піддослідження 1). Зв'язок між відповіддю та дозою в 4 групах лікування упадацитинібом і групі застосування плацебо було охарактеризовано для основного кінцевого параметру у Тиждень 8 за допомогою підходу MCP-Mod. Попарне порівняння різниці відносної кількості пацієнтів між групами лікування та групою застосування плацебо проводили за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хенселя (СМН) при стратифікації за попереднім використанням біологічних препаратів, початковим використанням кортикостероїдів та початковою кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 проти > 7). Крім того, для різниці відносної кількості пацієнтів розраховували 95% довірчий інтервал на основі критерію СМН. Для основного аналізу ефективності використовувався набір даних для аналізу ІТТ1А, визначений як усі дані, отримані для рандомізованих пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час Піддослідження 1 на момент вибору дози. При основному аналізі ефективності для поповнення відсутніх величин використовувався підхід врахування відсутності відповіді (NRI), при якому всі відсутні величини вважалися «не досягнутою» відповіддю.</p> <p>Аналіз чутливості проводили за допомогою гібридного методу множинної підстановки з перенесенням результату останнього спостереження. Крім того, для основного кінцевого параметру проводили аналіз чутливості з виключенням з популяції ІТТ1А пацієнтів, які не відповідали критеріям включення або відповідали критеріям виключення.</p> <p>Для категорійних ранжованих другорядних кінцевих параметрів ефективності проводили попарні порівняння для визначення різниці відносної кількості пацієнтів між групами лікування та групою застосування плацебо при використанні критерію СМН, скоригованого за попереднім використанням біологічних препаратів, початковим використанням кортикостероїдів та</p>

	<p>початковою кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 проти > 7). Крім того, для різниці відносної кількості пацієнтів між групами лікування та групою застосування плацебо розраховували двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) на основі критерію СМН.</p> <p>Безперервні ранжовані другорядні параметри ефективності аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA), яка включала як фактори групу лікування та змінні параметри стратифікації. Як коваріат в моделях ANCOVA використовували початкові величини. Безперервні ранжовані другорядні параметри ефективності з повторними вимірюваннями також були проаналізовані за допомогою моделі зі змішаними ефектами для повторних вимірювань (MMRM). Початковими величинами, які потрібно включати у модель MMRM, є стать, вік, тривалість захворювання, початкове використання імунодепресантів, початкова концентрація високочутливого С-реактивного білка (hsCRP). Результат порівняння в певний момент часу вважався різницею між методами лікування в цей час.</p> <p><u>Піддослідження 2:</u></p> <p>Основним кінцевим параметром ефективності було досягнення клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8. Основним параметром оцінки була різниця відносної кількості пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8, незалежно від можливого дострокового припинення прийому досліджуваного препарату та без початку застосування або підвищення дози кортикостероїдів у зв'язку з виразковим колітом, у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг 1 раз на добу та групі застосування плацебо при використанні популяції ITT. При аналізі основного кінцевого параметру ефективності основним підходом для обробки відсутніх даних був метод NRI-C. На підставі цього підходу NRI-C будь-який пацієнт, для якого не було проведено обстеження під час попереднього визначеного допустимого відхилення від дати візиту (або через пропуск обстеження, або через дострокове припинення участі у дослідженні), класифікувався як пацієнт з відсутністю відповіді під час цього візиту, за винятком випадку відсутності даних через інфікування COVID-19 або через логістичні обмеження, пов'язані з пандемією COVID-19, і у такому разі для поповнення відсутніх даних використовувався метод множинної підстановки (MI). При проведенні основного аналізу порівнювали відносну кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія, у групі лікування упадацитинібом і групі застосування плацебо при використанні популяції ITT1. Різницю основного кінцевого параметру ефективності між групами лікування оцінювали за допомогою критерію СМН при стратифікації за статусом неадекватної відповіді на біологічні засоби (неадекватна відповідь на біологічні засоби проти неадекватної відповіді на небіологічні засоби), а також за початковим використанням кортикостероїдів (так проти ні) та початковою кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 проти > 7). Для різниці між групами лікування розраховували двосторонній 95% довірчий інтервал на основі критерію СМН.</p> <p>Аналіз чутливості для основного кінцевого параметру проводили при використанні підходу «відсутність відповіді» без спеціальної обробки даних, відсутніх через COVID-19 (підхід NRI-NC), а також при використанні гібридного методу множинної підстановки (HMI) та аналізу на підставі спостережуваних даних (АО). Крім того, було проведено додатковий аналіз з виключенням пацієнтів з певними відхиленнями від протоколу.</p> <p>При аналізі другорядних кінцевих параметрів ефективності, отриманих під час Частини 1, для порівняння бінарних кінцевих параметрів використовували критерій СМН та популяцію ITT1. При аналізі бінарних другорядних кінцевих параметрів ефективності основною методикою для обробки відсутніх даних був підхід NRI-C. А для аналізу чутливості використовували підхід NRI-NC. Безперервні другорядні кінцеві параметри аналізували за допомогою моделі MMRM у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг 1 раз на добу та у групі застосування плацебо при використанні популяції ITT1. Для безперервних</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>другорядних кінцевих параметрів також проводили аналіз на підставі спостережуваних даних, а також при використанні методу множинної підстановки на основі критерію дельта (ретроспективно).</p> <p>Фармакокінетика: Індивідуальні величини концентрації упадацитинібу в плазмі крові, визначені під час кожного візиту у дослідженні, наводилися у вигляді таблиці та узагальнювалися за допомогою відповідних статистичних методів.</p> <p>Безпека: Для кожного піддослідження стандартний аналіз безпеки включав повідомлення про побічні ефекти, побічні ефекти, що становлять особливий інтерес, результати лабораторних аналізів та результати визначення життєво важливих показників. Усі порівняння параметрів безпеки проводилися між групами застосування упадацитинібу та групою застосування плацебо при використанні набору даних ITT1A та набору даних для аналізу безпеки. Параметри безпеки узагальнювали для кожного лікування відповідно до того лікування, яке фактично отримував пацієнт. Було узагальнено абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких спостерігалися побічні ефекти, що з'явилися під час лікування. Відмінності безперервних змінних параметрів безпеки (наприклад, зміна результатів лабораторних аналізів і результатів визначення життєво важливих показників порівняно з початковим періодом) між групами лікування оцінювали за допомогою моделі варіаційного аналізу (ANOVA), в якій як фактор використовували спосіб лікування, а відмінності категорійних змінних параметрів безпеки між групами лікування оцінювали за допомогою точного критерію Фішера.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 6. Підослідження 1 – демографічні характеристики – категорійні змінні параметри (популяція ITT1A)						
			Упадацитиніб				
Параметр	Плацебо (N = 46) n (%)	7,5 мг (N = 47) n (%)	15 мг (N = 49) n (%)	30 мг (N = 52) n (%)	45 мг (N = 56) n (%)	Загалом (N = 204) n (%)	
Стать							
Жіноча	17 (37,0)	24 (51,1)	19 (38,8)	21 (40,4)	19 (33,9)	83 (40,7)	
Чоловіча	29 (63,0)	23 (48,9)	30 (61,2)	31 (59,6)	37 (66,1)	121 (59,3)	
Раса							
Європеїдна	37 (80,4)	36 (76,6)	38 (77,6)	37 (71,2)	38 (67,9)	149 (73,0)	
Афроамериканська	0	3 (6,4)	1 (2,0)	2 (3,8)	1 (1,8)	7 (3,4)	
Азіатська	8 (17,4)	7 (14,9)	10 (20,4)	11 (21,2)	16 (28,6)	44 (21,6)	
Американські індіанці або уродженці Аляски	0	0	0	1 (1,9)	0	1 (0,5)	
Змішана	1 (2,2)	1 (2,1)	0	1 (1,9)	1 (1,8)	3 (1,5)	
Етнічна приналежність							
Іспанці або латиноамериканці	2 (4,3)	0	2 (4,1)	5 (9,6)	3 (5,4)	10 (4,9)	
Не іспанці і не латиноамериканці	44 (95,7)	47 (100)	47 (95,9)	47 (90,4)	53 (94,6)	194 (95,1)	
ITT1A = популяція, згрупована залежно від призначеного лікування в основній групі пацієнтів							
Таблиця 7. Підослідження 1 – демографічні характеристики – безперервні змінні параметри (популяція ITT1A)							
Параметр Лікування	N	Середня величина	Стандартне відхилення	Медіана	Мінімум	Максимум	
Вік (роки)							
Плацебо	46	42,3	13,29	40,0	21	67	
Упадацитиніб, 7,5 мг	47	41,7	14,58	41,0	18	75	
Упадацитиніб, 15 мг	49	46,0	13,58	47,0	22	71	
Упадацитиніб, 30 мг	52	42,0	14,89	42,0	20	72	
Упадацитиніб, 45 мг	56	39,8	14,20	37,0	19	74	
Упадацитиніб, загалом	204	42,3	14,40	41,0	18	75	
Індекс маси тіла (кг/м ²)							
Плацебо	46	25,0	5,54	24,2	15,2	43,1	
Упадацитиніб, 7,5 мг	47	25,1	6,28	23,8	16,6	41,8	
Упадацитиніб, 15 мг	47	25,9	6,14	24,3	15,5	41,7	
Упадацитиніб, 30 мг	52	24,8	5,06	23,7	17,3	39,5	
Упадацитиніб, 45 мг	54	24,2	5,85	22,8	15,7	43,6	
Упадацитиніб, загалом	200	24,9	5,82	23,5	15,5	45,8	
ITT1A = популяція, згрупована залежно від призначеного лікування в основній групі пацієнтів; SD = стандартне відхилення; UPA = упадацитиніб							

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p><u>Піддослідження 1:</u> для основного кінцевого параметру було виявлено загальний позитивний зв'язок між дозою та відповіддю при порівнянні декількох доз упадацитинібу з плацебо для досягнення клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8, при цьому найвища частота ремісії (21,4%) спостерігалася для основних пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг (порівняно з плацебо – 0 пацієнтів) ($P < 0,001$). Результати аналізу чутливості підтвердили результат основного аналізу, а результати, отримані для додаткових пацієнтів, рандомізованих у Групу 3 (упадацитиніб у дозі 30 мг) і Групу 4 (упадацитиніб у дозі 45 мг) під час Піддослідження 1, узгоджувалися з результатами, отриманими для основних пацієнтів.</p> <p>При аналізі ранжованих другорядних кінцевих параметрів було отриману статистично значущі відмінності на користь упадацитинібу для всіх груп дозування упадацитинібу порівняно з групою плацебо і для всіх ключових другорядних кінцевих параметрів, за винятком клінічної відповіді за частковою шкалою Мейо у Тиждень 2 та ендоскопічної ремісії у Тиждень 8, для яких значні відмінності спостерігалися у групах застосування упадацитинібу у дозах 30 і 45 мг порівняно з плацебо, але не в групах застосування упадацитинібу у дозах 7,5 і 15 мг. Ендоскопічне покращення у Тиждень 8 досягалося у 35,7% пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з 2,2% пацієнтів у групі застосування плацебо. Клінічна ремісія за повною шкалою Мейо у Тиждень 8 досягалася у 19,6% пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з 0 пацієнтами у групі застосування плацебо. Клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8 та клінічна відповідь за частковою шкалою Мейо у Тиждень 2 досягалася у 55,4% пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з 13,0% і 17,4% пацієнтами у групі застосування плацебо. Результати, отримані для додаткових пацієнтів, рандомізованих у групу 3 (упадацитиніб у дозі 30 мг) і групу 4 (упадацитиніб у дозі 45 мг) під час Піддослідження 1, узгоджувалися з результатами, отриманими в основній групі пацієнтів.</p> <p><u>Піддослідження 2:</u> Основний кінцевий параметр – клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо та всі ранжовані другорядні кінцеві параметри досягалися при лікуванні упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо, величина P становила $< 0,001$ для всіх кінцевих параметрів, оцінених у Тиждень 8, та для клінічної відповіді за частковою адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 2. Результати аналізу цих кінцевих параметрів продемонстрували перевагу лікування упадацитинібом у дозі 45 мг для декількох показників покращення: для активності захворювання та симптомів, результатів ендоскопічної та гістологічної оцінки, біомаркерів /об'єктивних показників запалення та якості життя. Крім того, подальше лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу до Тижня 16 продемонструвало потенційну користь для пацієнтів, у яких не досягалася відповідь до 8 тижнів індукційної терапії упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу.</p> <p>У пацієнтів, яким проводили індукційне лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу протягом 8 тижнів, також спостерігалася більш виразне покращення порівняно з початковим періодом за усіма показниками якості життя, що було продемонстровано більшими змінами порівняно з початковим періодом у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 порівняно з плацебо для результатів оцінки за допомогою анкет IBDQ, EQ-5D-5L, порушення активності, кількості балів за шкалами FACIT-F, UC-SQ і SF-36. Покращення спостерігалася вже на Тижні 2. Ці результати демонструють, що упадацитиніб у дозі 45 мг 1 раз на добу є ефективним засобом для індукційного лікування активного виразкового коліту середнього та тяжкого ступеня тяжкості.</p> <p>Результати аналізу фармакокінетики:</p> <p>Під час піддослідження 1 середня концентрація упадацитинібу у плазмі крові протягом 24 годин після його прийому коливалася від 2,40 до 13,3 нг/мл, від 3,60 до 32,7 нг/мл, від 7,67 до 59,8 нг/мл і від 10,4 до 75,4 нг/мл у пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі відповідно 7,5, 15, 30 і 45 мг. Під час Піддослідження 2 середня концентрація упадацитинібу у плазмі крові протягом 24 годин після введення дози 45 мг коливалася від 14,6 до 82,1 нг/мл. Концентрація у плазмі відповідала фармакокінетиці</p>
-------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	упадацитинібу, яка раніше спостерігалася в інших дослідженнях III фази з застосуванням упадацитинібу.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати оцінки безпеки:</p> <p><u>Піддослідження 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Відносна кількість пацієнтів з будь-якими побічними явищами, серйозними побічними явищами, тяжкими побічними явищами та побічними явищами, що призвели до припинення прийому упадацитинібу, були подібними в групах лікування упадацитинібом і були кількісно вищими у групі застосування плацебо, за винятком частоти побічних явищ, що призвели до припинення прийому упадацитинібу в дозі 45 мг (8,9% проти 8,7% у групі застосування плацебо), яка була подібною до частоти у групі застосування плацебо. У жодній групі лікування не було зареєстровано випадків смерті. Побічні явища, що становили особливий інтерес, у категоріях розладів печінки, підвищення концентрації креатинфосфокінази та анемія були зареєстровані у > 5% пацієнтів принаймні в одній групі застосування упадацитинібу. У групі застосування плацебо випадки анемії спостерігалися > 5% пацієнтів. У групах застосування упадацитинібу (зокрема у групі введення дози 45 мг) повідомлялося про такі побічні ефекти, що становлять особливий інтерес, як нейтропенія, лімфопенія, підвищення концентрації креатинфосфокінази, оперізуючий герпес та підтверджені серцево-судинні порушення, тоді як у групі застосування плацебо такі повідомлень не було. У додатковій групі абсолютна та відносна кількість пацієнтів з будь-якими побічними явищами, побічними явищами, пов'язаними з досліджуванним препаратом, тяжкими побічними явищами, серйозними побічними явищами та побічними явищами, що призвели до припинення лікування, відповідала показникам, що спостерігалися для пацієнтів основних пацієнтів у групах застосування упадацитинібу у дозі 30 і 45 мг. • Найчастішими зареєстрованими побічними явищами (за поширеними термінами) (частота \geq 5% у загальній групі застосування упадацитинібу) були головний біль (8,8% у загальній групі застосування упадацитинібу проти 10,9% у групі застосування плацебо) та виразковий коліт (посилення виразкового коліту) (6,9% у загальній групі застосування упадацитинібу проти 13,0% для плацебо). Посилення виразкового коліту, головний біль, назофарингіт, випадкове передозування, анемія та біль у кінцівках спостерігалися у \geq 5% пацієнтів у групі застосування плацебо. Загальна швидкість посилення виразкового коліту у групі застосування плацебо була вищою порівняно з групою лікування упадацитинібом. найчастішим побічним ефектом, розціненим як пов'язаний з досліджуванним препаратом у групах застосування упадацитинібу та плацебо, був головний біль. У додаткових пацієнтів (загалом) найчастішими зареєстрованими побічними явищами за поширеними термінами (\geq 5% у кожній групі) були інфекції верхніх дихальних шляхів (6,1%), головний біль (5,3%), акне (5,3%) та випадкове передозування (4,5%). • В основній групі пацієнтів серйозні побічні явища спостерігалися у 10,9% пацієнтів у групі застосування плацебо проти 3,9% пацієнтів, які отримували упадацитиніб. Найчастішим серйозним побічним явищем було посилення виразкового коліту, яке спостерігалася у 4,3% пацієнтів у групі застосування плацебо та у 2,9% пацієнтів у загальній групі застосування упадацитинібу. • У таких категоріях побічних ефектів, що становлять особливий інтерес, як злоякісні захворювання, злоякісні захворювання, за винятком немеланомного раку шкіри, немеланомний рак шкіри, лімфома, підтверджена шлунково-кишкова перфорація, порушення функції нирок або туберкульоз, жодних побічних ефектів не спостерігалася. • В основній групі пацієнтів спостерігалася середнє підвищення концентрації гемоглобіну та середнє зниження кількості тромбоцитів і нейтрофілів у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом у більшості груп застосування упадацитинібу як у межах груп, так і порівняно з плацебо. Для кількості лімфоцитів середнє збільшення спостерігалася у групах застосування упадацитинібу у дозі 7,5 і 45 мг,

	<p>а середнє зниження відмічалось у групах застосування упадацитинібу у дозі 15 і 30 мг як у межах груп, так і порівняно з плацебо. В основній групі пацієнтів у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом спостерігалось середнє підвищення концентрації АЛТ, АСТ, креатинфосфокінази, креатиніну та холестерину у групах застосування упадацитинібу порівняно з групою застосування плацебо.</p> <ul style="list-style-type: none">• В основній групі пацієнтів у більшого відсотка пацієнтів у групах введення упадацитинібу у дозах 7,5, 15 та 30 мг відмічалось зниження концентрації гемоглобіну ≥ 3-го ступеня порівняно з групою застосування плацебо.• У групах застосування упадацитинібу у дозах 15 і 45 мг у більшого відсотка пацієнтів відмічалось зниження кількості нейтрофілів ≥ 3-го ступеня порівняно з групою застосування плацебо. В усіх групах застосування упадацитинібу у більшого відсотка пацієнтів відбувалось зниження кількості лімфоцитів ≥ 3-го ступеня порівняно з групою застосування плацебо. Для концентрації АЛТ або холестерину випадків порушення ≥ 3-го ступеня не спостерігалось.• У 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг відмічався один випадок підвищення концентрації АСТ 3-го ступеня, а випадки підвищення концентрації креатинфосфокінази ≥ 3-го ступеня спостерігалися у 3,4% пацієнтів (7 пацієнтів), які отримували упадацитиніб.• Середні зміни систолічного та діастолічного артеріального тиску та частоти дихання у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом були подібними у групах застосування плацебо та упадацитинібу. Середнє зниження частоти серцевих скорочень у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом спостерігалось у групах застосування упадацитинібу у дозах 7,5, 15 і 45 мг, тоді як у групі застосування плацебо відмічалось середнє збільшення частоти серцевих скорочень, а середнє збільшення ваги тіла відмічалось в усіх групах застосування упадацитинібу порівняно з плацебо. Збільшення ваги тіла на $> 7\%$ було потенційно клінічно значущим життєво важливим показником, і найчастіше таке збільшення спостерігалось у пацієнтів, які отримували упадацитиніб (8,4% у загальній групі застосування упадацитинібу). <p><u>Піддослідження 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Під час Частини 1 відносна кількість пацієнтів з побічними ефектами, побічними ефектами, які, ймовірно, були пов'язаними з досліджуваним препаратом, і серйозними побічними ефектами була подібною у групах застосування упадацитинібу у дозі 45 мг і плацебо, а відносна кількість пацієнтів з тяжкими побічними ефектами та побічними ефектами, що призвели до припинення лікування, була меншою у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг. Жоден пацієнт не помер. У групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів відмічалися побічні ефекти в таких категоріях побічних ефектів, що становлять особливий інтерес, як нейтропенія та підвищення концентрації креатинфосфокінази, порівняно з групою застосування плацебо.• Під час Частини 1 посилення виразкового коліту та анемія були єдиними побічними явищами, про які повідомлялось для $\geq 5\%$ пацієнтів у групі застосування плацебо. Найчастішими побічними явищами ($\geq 4\%$ пацієнтів) у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг під час Частини 1 були акне, підвищення концентрації креатинфосфокінази у крові, назофарингіт і головний біль.• Під час Частини 1 серйозні побічні ефекти були зареєстровані у 5,8% пацієнтів у групі застосування плацебо та у $< 5\%$ пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг. Найчастішим серйозним побічним явищем було посилення виразкового коліту.• Жодних явищ не було зареєстровано у таких категоріях побічних ефектів, що становлять особливий інтерес, як активний туберкульоз, злоякісні захворювання, злоякісні захворювання, за винятком немеланомного раку шкіри, немеланомний рак шкіри, лімфома, дисфункція нирок, підтверджена при експертній оцінці перфорація шлунково-кишкового тракту, підтвержене тяжке небажане серцево-судинне явище та інші серцево-судинні порушення, а також підтвержені при
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>експертній оцінці тромботичні явища. Під час Частини 1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів (5,0%, 16 пацієнтів) відмічалися такі побічні ефекти, як підвищення концентрації креатинфосфокінази, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (1,9%, 3 пацієнти). У групі застосування упадацитинібу 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів відмічалася нейтропенія (5,0%) та лімфопенія (3,1%), а анемія спостерігалася у меншій відносній кількості пацієнтів (3,1%) порівняно з групою застосування плацебо (відповідно 0,6%, 0,6%, 9,0%).</p> <ul style="list-style-type: none">• Під час Частини 1 спостерігалася більше середнє зниження концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів і нейтрофілів у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо. Для кількості лімфоцитів середнє зниження було подібним у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг і групі застосування плацебо.• Під час Частини 1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо спостерігалася середнє збільшення концентрації АСТ, АЛТ, креатинкінази, креатиніну та холестерину у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом.• Під час Частини 1 у групі застосування плацебо у більшій відносній кількості пацієнтів відмічалася зниження концентрації гемоглобіну 3-го ступеня порівняно з пацієнтами у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг. У групі застосування упадацитинібу 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів відбувалося зниження кількості лімфоцитів \geq 3-го ступеня порівняно з групою застосування плацебо. У жодного пацієнта не відмічалася підвищення концентрації креатиніну або холестерину 3-го або 4-го ступеня.• Серед життєво важливих показників найчастішим потенційно клінічно значущим спостережуваним порушенням життєво важливих показників було збільшення маси тіла на $> 7\%$ у пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг (9,1% пацієнтів) порівняно з 4,5% пацієнтів у групі застосування плацебо.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Як під час індукційного дослідження фази 2b, так і під час індукційного дослідження фази 3 упадацитиніб у дозі 45 мг один раз на день як засіб для індукційного лікування протягом 8 тижнів дозволяв досягти значно кращих показників порівняно з плацебо – більшої частоти клінічної ремісії як основного кінцевого параметру, а також більшої частоти /більш значного покращення всіх ранжованих другорядних кінцевих параметрів. Ефективність була продемонстрована для всіх симптоматичних, ендоскопічних, гістологічних показників та кінцевих параметрів, пов'язаних з якістю життя.</p> <p>Лікування упадацитинібом у початковій дозі 45 мг загалом було безпечним і добре переносилося пацієнтами. Жодних нових ризиків для безпеки порівняно з відомим профілем безпеки упадацитинібу не було виявлено. Результати підтверджують таке показання для упадацитинібу у дозі 45 мг 1 раз на добу як застосування для індукційної терапії у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



ЗВІТ
про клінічне випробування
№ M14-234 частина 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційного посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі С.р.л. (AbbVie S.r.l), ЕббВі Айрленд НЛІ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.), ЕббВі Інк. (AbbVie Inc).
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з оцінки безпечності та ефективності препарату Упадацитиніб (ABT-494) для індукційної та підтримуючої терапії у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 14 грудня 2016 р. Дата відсікання бази даних: 30 квітня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	В 302 центрах проведення дослідження у 43 країнах: Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія та Герцеговина, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Японія, Корея (Республіка), Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Польща, Португалія, Російська Федерація, Сербія, Сінгапур, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Україна, Великобританія та Сполучені Штати Америки, включаючи Пуерто-Ріко.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно 750; Фактична: 1046.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність і безпечність упадацитинібу у дозах 30 мг і 15 мг один раз на добу порівняно з плацебо для досягнення клінічної ремісії (за адаптованою шкалою Мейо) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту, у яких досягалася клінічна відповідь (за адаптованою шкалою Мейо) після індукційної терапії під час Піддослідження 1, Піддослідження 2 у дослідженні M14-234 або під час дослідження M14-675.
11. Дизайн клінічного випробування	Піддослідження 3 у дослідженні M14-234 – це піддослідження III фази з проведенням підтримуючої терапії, призначене для оцінки ефективності та безпечності упадацитинібу у дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу порівняно з плацебо для досягнення клінічної ремісії (за адаптованою шкалою Мейо) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту, у яких досягалася клінічна відповідь (за адаптованою шкалою Мейо) після індукційної терапії під час Піддослідження 1, Піддослідження 2 у дослідженні M14-234 або під час дослідження M14-675. Дослідження M14-675 було індукційним дослідженням за участю пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту. У Піддослідження 3 загалом було включено 1046 пацієнтів, у яких досягалася

	<p>клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо після завершення 8-тижневого індукційного лікування або подовженого періоду лікування під час Піддослідження 1 та Піддослідження 2 у дослідженні М14-234 або під час дослідження М14-675, а 1044 пацієнтів отримували призначене лікування за сліпим методом протягом періоду до 52 тижнів.</p> <p>Для пацієнтів, яких переводили з дослідження М14-675, єдиними критеріями відповідності для участі у Піддослідженні 3 дослідження М14-234 було надання пацієнтами згоди на участь у Піддослідженні 3 дослідження М14-234, наявність клінічної відповіді, досягнутої у Тиждень на 8 або 16 у дослідженні М14-675, а також невідповідність будь-яким критеріям припинення участі у дослідженні; для цих пацієнтів на цьому етапі переходу не була обов'язковою відповідність критеріям виключення та невідповідність критеріям виключення, зазначеним у протоколі дослідження М14-234. Для пацієнтів, які відповідали критеріям, візит для початкових обстежень у Піддослідженні 3 проводили в один день з останнім візитом під час фази індукційного лікування (або у Тиждень 8, або у Тиждень 16). Для повторної рандомізації у Піддослідженні 3 використовували результати оцінки за ендоскопічною підшкалою, отриманими у Тиждень 8 (Піддослідження 1 та Частина 1 Піддослідження 2 у дослідженні М14-234 або Частина 1 у дослідженні М14-675) або у Тиждень 16 (Частина 2 Піддослідження 2 або Частина 2 піддослідження М14-675) на основі оцінки дослідником у центрі для визначення статусу клінічної відповіді порівняно з результатом початкової оцінки у центральній лабораторії для включення у Піддослідження 3. Усі дози упадацитинібу та плацебо пацієнти приймали один раз на добу.</p> <p>Піддослідження 3 включало 4 когорти:</p> <p><u>Когорта 1:</u> повторну рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1:1 до однієї з груп лікування у межах Когорти 1 проводили для 847 пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь під час Піддослідження 1 або Піддослідження 2 у дослідженні М14-234 або під час дослідження М14-675 та які отримували лікування за однією з наведених нижче схем:</p> <ul style="list-style-type: none">• Упадацитиніб у дозі 30 мг або 45 мг під час Піддослідження 1 у дослідженні М14-234;• Упадацитиніб у дозі 45 мг під час Частини 1 Піддослідження 2 у дослідженні М14-234,• Упадацитиніб у дозі 45 мг під час Частини 1 у дослідженні М14-675;• Плацебо під час Частини 1 Піддослідження 2 у дослідженні М14-234, а потім упадацитиніб у дозі 45 мг під час Частини 2 Піддослідження 2 у дослідженні М14-234;• Плацебо під час Частини 1 у дослідженні М14-675, а потім упадацитиніб у дозі 45 мг під час Частини 2. <p>Групи лікування у Когорті 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Група 1: упадацитиніб у дозі 15 мг один раз на добу;• Група 2: упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу;• Група 3: плацебо один раз на добу. <p>Для пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь та які приймали упадацитиніб у дозі 15 мг під час Піддослідження 1 у дослідженні М14-234, проводили повторну рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1 для отримання лише упадацитинібу у дозі 15 мг або плацебо (Група лікування 1 або 3).</p> <p><u>Когорта 2:</u> 104 пацієнти, які приймали плацебо за повільним сліпим методом протягом 8 тижнів під час Піддослідження 1, Частини 1 Піддослідження 2 у дослідженні М14-234 або під час Частини 1 у дослідженні М14-675 та у яких досягалася клінічна відповідь, продовжували приймати плацебо за сліпим методом у Піддослідженні 3.</p> <p><u>Когорта 3:</u> для 75 пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 45 мг під час фази</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>індукційного лікування та у яких не досягалася клінічна відповідь, а також які приймали упадацитиніб у дозі 45 мг під час фази подовженого лікування у дослідженні M14-234 (Піддослідження 2, Частина 2) або дослідженні M14-675 (Частина 2) та у яких досягалася клінічна відповідь у Тиждень 16, проводили повторну рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1 для отримання упадацитинібу по 30 мг або упадацитинібу по 15 мг за сліпим методом у під час Піддослідження 3 у дослідженні M14-234.</p> <p><u>Когорта 4:</u> 20 пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 7,5 мг за подвійним сліпим методом протягом 8 тижнів під час дослідження M14-234 (Піддослідження 1), та у яких досягалася клінічна відповідь, продовжували приймати упадацитиніб у дозі 7,5 мг за сліпим методом у Піддослідженні 3.</p> <p><u>Супутні лікарські засоби, пов'язані з виразковим колітом (пероральні кортикостероїди, антибіотики, аміносаліцилати та/або метотрексат):</u> на початку цього дослідження (Тиждень 8 або 16 під час Піддослідження 1, Піддослідження 2 у дослідженні M14-234 та під час дослідження M14-675) пацієнти, які приймали кортикостероїдні засоби, повинні були поступово зменшити дозу таких засобів відповідно до запропонованого графіка поступової відміни цього лікування. Усі пацієнти, які отримували антибіотики у зв'язку з виразковим колітом, могли, на розсуд дослідника, припинити таке лікування, починаючи з Тижня 0 у Піддослідженні 3. Усі пацієнти, які станом на Тиждень 0 отримували антибіотики у стабільній дозі (ті пацієнти, які не припинили прийом антибіотиків), аміносаліцилати або метотрексат у зв'язку з виразковим колітом, повинні були продовжувати таке супутнє лікування без зміни доз до кінця дослідження.</p> <p>У разі появи ознак помірної та тяжкої токсичності, пов'язаної з супутнім лікуванням (наприклад, лейкопенія або підвищення концентрації ферментів печінки) можуть бути зменшені дози або таке лікування може бути припинено за рішенням дослідника.</p> <p><u>Екстрена терапія:</u> у Тиждень 4 у Піддослідженні 3 або пізніше пацієнти, у яких відбулася втрата відповіді та які потребували додаткового лікування, але які ще не відповідали критеріям для участі у Когорті 1 дослідження M14-533, могли отримати екстрену терапію, як зазначено у протоколі.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У придатних для участі пацієнтів досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо після завершення 8-тижневого індукційного лікування або подовженого періоду лікування під час Піддослідження 1, Піддослідження 2 у дослідженні M14 234 або під час дослідження M14-675. Пацієнти, яким не провели ендоскопічне дослідження у Тиждень 8 та/або у Тиждень 16 під час пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), не мали права на участь у Піддослідженні 3. Пацієнти, які завершили участь у дослідженні M14-675, повинні були надати згоду на участь у дослідженні M14-234 до початку Піддослідження 3.</p> <p>Учасниками Піддослідження 1, Піддослідження 2 у дослідженні M14 234 або учасниками дослідження M14-675 були чоловіки та жінки віком від 16 до 75 років, у яких відмічалася недостатня відповідь або непереносимість аміносаліцилатів (лише у Піддослідженні 2 дослідження M14-234 та у дослідженні M14-675), імунодепресантів, кортикостероїдів та/або біологічних препаратів. Учасники дослідження мали діагноз виразкового коліту протягом 90 днів до початку дослідження, підтвердженого результатами колоноскопії під час періоду скринінгу, при цьому у дослідження не включали пацієнтів з поточною інфекцією певного типу, з дисплазією товстої кишки та/або зі злоякісним захворюванням. Придатні для участі у дослідженні пацієнти повинні були мати виразковий коліт в активній формі середньо тяжкого або тяжкого ступеня тяжкості, що відповідав 5-9 балам за адаптованою шкалою Мейо, а також 2-3 балам за підшкалою для ендоскопії за результатами оцінки у центральній лабораторії.</p>

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <table border="1" data-bbox="571 427 1461 640"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Сила дії</th> <th>Форма дозування</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>7,5 мг</td> <td>пероральна</td> <td>100024071, 1000312651</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>15 мг</td> <td>пероральна</td> <td>1000235629, 1000256194, 1000271072, 1000312664, 1000344243</td> </tr> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>30 мг</td> <td>пероральна</td> <td>1000249891, 1000250965, 1000264162, 1000276028, 1000276029, 1000316169, 1000344256</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Сила дії	Форма дозування	Номер партії	Упадацитиніб	7,5 мг	пероральна	100024071, 1000312651	Упадацитиніб	15 мг	пероральна	1000235629, 1000256194, 1000271072, 1000312664, 1000344243	Упадацитиніб	30 мг	пероральна	1000249891, 1000250965, 1000264162, 1000276028, 1000276029, 1000316169, 1000344256
Досліджуваний препарат	Сила дії	Форма дозування	Номер партії														
Упадацитиніб	7,5 мг	пероральна	100024071, 1000312651														
Упадацитиніб	15 мг	пероральна	1000235629, 1000256194, 1000271072, 1000312664, 1000344243														
Упадацитиніб	30 мг	пероральна	1000249891, 1000250965, 1000264162, 1000276028, 1000276029, 1000316169, 1000344256														
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо: відповідні таблетки в оболонці: 230362AX, 1000291465, 1000303051</p>																
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>																
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність:</p> <p>У цьому дослідженні III фази з проведенням підтримуючого лікування (Піддослідження 3) основним кінцевим параметром була відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 52 досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо (визначається як ≤ 1 балу за підшкалою частоти випорожнень (SFS), 0 балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою).</p> <p>Ранжованими другорядними кінцевими параметрами були такі параметри:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення у Тиждень 52; 2. Відносна кількість пацієнтів, у яких зберігалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52, серед пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у дослідженні M14-234 (Піддослідження 1 або 2) або у дослідженні M14-675; 3. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52 та які не приймали кортикостероїди протягом ≥ 90 днів, серед пацієнтів з клінічною ремісією наприкінці індукційного лікування у дослідженні M14-234 (Піддослідження 1 або 2) або у дослідженні M14-675; 4. Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення у Тиждень 52 серед пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення у дослідженні M14-234 (Піддослідження 1 або 2) або у дослідженні M14-675; 5. Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками ремісії у Тиждень 52; 6. Відносна кількість пацієнтів, у яких зберігається клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52; 7. Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася покращення стану слизової оболонки за результатами гістологічного та ендоскопічного дослідження у Тиждень 52; 8. Зміна загальної кількості балів за результатами оцінки за допомогою опитувальника для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (IBDQ) у Тиждень 52 порівняно з початковим періодом. 9. Відносна кількість пацієнтів із загоєнням слизової оболонки у Тиждень 52; 10. Відносна кількість пацієнтів, які повідомили про відсутність 																

	<p>невідкладних позивів до дефекації у Тиждень 52;</p> <p>11. Відносна кількість пацієнтів, які повідомили про відсутність болю в животі у Тиждень 52;</p> <p>12. Зміна результату оцінки втоми за допомогою опитувальника для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання (FACIT-F) у Тиждень 52 порівняно з початковим періодом.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Середні величини (стандартне відхилення) концентрації упадацитинібу у плазмі крові узагальнювали для кожної дози та кожного моменту визначення після введення попередньої дози.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, визначення життєво важливих показників, результатів проведення фізикального обстеження, лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі), а також на підставі оцінки скарг на препарат.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Основним кінцевим параметром ефективності було досягнення клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52. Цей параметр було проаналізовано в популяції ITT_A – підмножині популяції, згрупованої залежно від призначеного лікування (ITT), яка складалася з перших рандомізованих 450 пацієнтів, у яких з'явилася відповідь протягом 8-тижневого індукційного лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу та яких згідно з протоколом перевели на 52-тижневе підтримуюче лікування у Когорті 1, як описано вище. Основним параметром оцінки була різниця відносної кількості пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52, незалежно від можливого дострокового припинення прийому досліджуваного препарату та без застосування засобів для екстреного лікування у зв'язку з виразковим колітом, у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу, групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг 1 раз на добу та групі застосування плацебо в популяції ITT_A.</p> <p>Основним кінцевим параметром ефективності було досягнення клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52. Цей параметр було проаналізовано в популяції ITT_A – підмножині популяції, згрупованої залежно від призначеного лікування (ITT), яка складалася з перших рандомізованих 450 пацієнтів, у яких з'явилася відповідь протягом 8-тижневого індукційного лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу та яких згідно з протоколом перевели на 52-тижневе підтримуюче лікування у Когорті 1, як описано вище. Основним параметром оцінки була різниця відносної кількості пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52, незалежно від можливого дострокового припинення прийому досліджуваного препарату та без застосування засобів для екстреного лікування у зв'язку з виразковим колітом, у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу, групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг 1 раз на добу та групі застосування плацебо в популяції ITT_A. При аналізі основного кінцевого параметру ефективності основним підходом для обробки відсутніх даних через COVID-19 був метод множинної підстановки (MI) при використанні підходу «відсутність відповіді» (NRI-C). На підставі цього підходу NRI-C будь-який пацієнт, для якого не було проведено обстеження під час попереднього визначеного допустимого відхилення від дати візиту (або через пропуск обстеження, або через дострокове припинення участі у дослідженні), класифікувався як пацієнт з відсутністю відповіді під час цього візиту, за винятком випадку відсутності даних через інфікування COVID-19 або через логістичні обмеження, пов'язані з пандемією COVID-19, коли для поповнення відсутніх даних використовували метод множинної підстановки (MI).</p> <p>При проведенні основного аналізу порівнювали відносну кількість пацієнтів, у</p>

	<p>яких досягалася клінічна ремісія у кожній групі лікування упадацитинібом і групі застосування плацебо при використанні популяції ITT_A. Різницю основного кінцевого параметру ефективності між групами лікування оцінювали за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хенселя (СМН) при стратифікації за статусом неадекватної відповіді на біологічні засоби (пацієнти з неадекватною відповіддю, втратою відповіді або непереносимістю біологічних препаратів або пацієнти з неадекватною відповіддю, втратою відповіді або непереносимістю традиційної терапії, але у пацієнта не відмічалася ознак неефективності біологічної терапії) на початку індукційного дослідження, за статусом клінічної ремісії у Тиждень 0 (так чи ні), а також за використанням кортикостероїдів у Тиждень 0 (так чи ні). Для різниці між групами лікування розраховували двосторонній 95% довірчий інтервал на основі критерію СМН.</p> <p>Аналіз чутливості для основного кінцевого параметру проводили при використанні підходу «відсутність відповіді» без спеціальної обробки даних, відсутніх через COVID-19 (підхід NRI-NC), а також при використанні гібридного методу множинної підстановки (HMI) та аналізу на підставі спостережуваних даних (АО). Крім того, було проведено додатковий аналіз з виключенням пацієнтів з певними відхиленнями від протоколу.</p> <p>При аналізі другорядних кінцевих параметрів ефективності проводили порівняння у кожній групі лікування упадацитинібом і групі застосування плацебо при використанні популяції ITT_A. Аналіз бінарних другорядних кінцевих параметрів ефективності проводили за допомогою критерію СМН. При аналізі бінарних другорядних кінцевих параметрів ефективності основною методикою для обробки відсутніх даних був підхід NRI-C. А для аналізу чутливості використовували підхід NRI-NC. При аналізі безперервних кінцевих параметрів для обробки візитів після використання екстрених засобів, пов'язаних з виразковим колітом, основним підходом був метод множинної підстановки з поверненням до вихідного рівня (RTV-MI).</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Індивідуальні величини концентрації упадацитинібу в плазмі крові, визначені під час кожного візиту у дослідженні, наводилися у вигляді таблиці та узагальнювалися за допомогою відповідних статистичних методів.</p> <p>Безпека:</p> <p>Основним фокусом презентації даних про безпеку була популяція SA_C – підмножина популяції SA (всі пацієнти, які отримували досліджуваний препарат), яка складалася з пацієнтів, у яких з'явилася відповідь протягом 8-тижневого індукційного лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу та яких згідно з протоколом перевели на 44-тижневе або 52-тижневе підтримуюче лікування у Когорті 1. Крім того, узагальнені дані про безпеку надавалися для інших популяцій для аналізу безпеки. Стандартний аналіз безпеки включає повідомлення про побічні явища, побічні явища, що становлять особливий інтерес, результати лабораторних аналізів та результати вимірювання життєво важливих показників.</p> <p>Для кожної групи лікування склалися таблиці частоти побічних явищ і таблиці частоти побічних явищ, що виникали під час лікування, з поправкою на тривалість лікування на 100 пацієнто-років пацієнтів для кожного класу систем і органів (SOC) і кожного переважного терміну (PT) при кодуванні побічних явищ за допомогою медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Усі безперервні лабораторні параметри та змінні життєво важливі показники під час кожного візиту узагальнювали для кожної групи лікування. Для кожної групи лікування склалися таблиці частоти для даних, які відповідають критеріям потенційно клінічно значущих змін лабораторних величин і потенційно клінічно значущих змін життєво важливих показників.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 7. Демографічні характеристики (популяція ITT_A)			
	Плацебо (N = 149)	Упадацитиніб 15 мг (N = 148)	Упадацитиніб 30 мг (N = 154)	Загалом (N = 45)
Параметр				
Стать – n (%)				
Жіноча	64 (43,0)	53 (35,8)	68 (44,2)	185(41,0)
Чоловіча	85 (57,0)	95 (64,2)	86 (55,8)	266 (59,0)
Вік (роки)				
n	149	148	154	451
Середня величина (стандартне відхилення)	43,3 (14,37)	42,6 (14,10)	42,6 (14,75)	42,8 (14,38)
Медіана	40,0	40,0	41,0	41,0
Мінімум, максимум	17,75	21,75	17,76	17,76
Вікова група 1 – n (%)				
<18 років	1 (0,7)	0	1 (0,6)	2 (0,4)
≥18 років - <40 років	68 (45,6)	67 (45,3)	69 (44,8)	204 (45,2)
≥40 років - <65 років	68 (45,6)	68 (45,9)	69 (44,8)	205 (45,5)
≥65 років	12 (8,1)	13 (8,8)	15 (9,7)	40 (8,9)
Вікова група 2 – n (%)				
≤ середньої величини (42,0 роки)	79 (53,0)	84 (56,8)	82 (53,2)	245 (54,3)
> середньої величини (42,0 роки)	70 (47,0)	64 (43,2)	72 (46,8)	206 (45,7)
Індекс маси тіла (кг/м ²)				
n	149	148	153	450
Середня величина (стандартне відхилення)	25,0 (5,35)	25,5 (5,93)	25,3 (6,52)	25,2 (5,95)
Медіана	23,8	24,2	23,9	24,0
Мінімум, максимум	15,9; 49,2	16,2; 48,5	15,8; 56,4	15,8; 56,4
Група індексу маси тіла – n (%)				
Нормальна вага: <25 кг/м ²	89 (59,7)	88 (59,5)	83 (54,2)	260 (57,8)
Надмірна вага: ≥25 – 30 кг/м ²	36 (24,2)	30 (20,3)	43 (28,1)	109 (24,2)
Ожиріння: ≥30 кг/м ²	24 (16,1)	30 (20,3)	27 (17,6)	81 (18,0)
Відсутність даних	0	0	1	1
Етнічна приналежність – n (%)				
Іспанці або латиноамериканці	7 (4,7)	13 (8,8)	9 (5,8)	29 (6,4)
Не іспанці і не латиноамериканці	142 (95,3)	135 (91,2)	145 (94,2)	422 (93,6)
Раса – n (%)				
Європеїдна	93 (62,4)	97 (65,5)	101 (65,6)	291 (64,5)
Афроамериканська	6 (4,0)	7 (4,7)	3 (1,9)	16 (3,5)
Азіатська	42 (28,2)	44 (29,7)	48 (31,2)	134 (29,7)
Американські індіанці або уродженці Аляски	0	0	0	0
Корінні гавайці або уродженці інших островів у Тихому океані	1 (0,7)	0	1 (0,6)	2 (0,4)
Змішана	7 (4,7)	0	1 (0,6)	8 (1,8)

ITT_A = популяція для основного аналізу в Когорті 1; SD = стандартне відхилення; UPA = упадацитиніб
 Примітка: відносну кількість розраховували на підставі наявних величин.

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>У дослідженні досягався основний критерій ефективності, клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52 відмічалася у достовірно більшій відносній кількості пацієнтів у групах застосування упадацитинібу у дозі 15 (42,3%) і у дозі 30 мг (51,7%) порівняно з групою застосування плацебо (12,1%) ($P < 0,001$ для кожного порівняння).</p> <p>Усі другорядні кінцеві параметри у Тиждень 52 досягалися при лікуванні упадацитинібом у дозі 15 і 30 мг порівняно з плацебо ($P < 0,001$ для всіх порівнянь упадацитинібу у дозі 15 і 30 мг проти плацебо). Перевага лікування упадацитинібом у дозі 15 і 30 мг порівняно з плацебо була продемонстрована для декількох показників покращення: для активності захворювання та симптомів (включно з відсутністю болю в животі та відсутністю невідкладних позивів до дефекації), для результатів ендоскопічної та гістологічної оцінки та для якості життя (результати оцінки за допомогою анкет IBDQ та FACIT-F). Ендоскопічне покращення у Тиждень 52 досягалося у 48,7% і 61,6% пацієнтів у групах застосування упадацитинібу відповідно у дозах 15 і 30 мг порівняно з 14,5% пацієнтів у групі застосування плацебо. Ендоскопічна ремісія у Тиждень 52 досягалася у 24,2% і 25,9% пацієнтів у групах застосування упадацитинібу відповідно у дозах 15 і 30 мг порівняно з 5,6% пацієнтів у групі застосування плацебо. Серед пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія наприкінці індукційного лікування, клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52 відмічалася у 59,2% і 69,7% пацієнтів у групах застосування упадацитинібу відповідно у дозах 15 і 30 мг порівняно з 22,2% пацієнтів у групі застосування плацебо. Серед пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія наприкінці індукційного лікування, клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52 та незастосування кортикостероїдних засобів протягом ≥ 90 днів безпосередньо перед Тижнем 52 відмічалася для 57,1% та 68,0% пацієнтів, які приймали упадацитиніб відповідно у дозах 15 та 30 мг, порівняно з 22,2% пацієнтів у групі застосування плацебо. Зміна загальної кількості балів за шкалою IBDQ у Тиждень 52 порівняно з початковим періодом була статистично значущо більшою для упадацитинібу у дозі 15 мг (середньоквадратична величина = 31,3 [95% довірчий інтервал (ДІ): 21,98; 40,70]) і у дозі 30 мг (середньоквадратична величина = 41,0 [95% ДІ: 31,39; 50,55]) порівняно з групою застосування плацебо.</p> <p>Пацієнтам, у яких досягалася відповідь на індукційне лікування упадацитинібом у дозі 45 мг протягом 16 тижнів (пацієнти з пізньою реакцією на індукцію) проводили рандомізацію для введення упадацитинібу у дозі 15 мг і 30 мг (популяція ITT_V). Незважаючи на обмежену кількість пацієнтів і відсутність контролю за допомогою плацебо, було продемонстровано ефективність такого лікування, особливо у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг, в якій більш ніж у 30% пацієнтів досягалася клінічна ремісія та ендоскопічного покращення, а у 67% пацієнтів збереглася клінічна відповідь.</p> <p>Результати аналізу фармакокінетики:</p> <p>Середня концентрація упадацитинібу у плазмі крові протягом 24 годин після його прийому коливалася від 1,40 до 5,67 нг/мл, від 4,72 до 41,4 нг/мл і від 6,89 до 49,2 нг/мл у пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі відповідно 7,5, 15 і 30 мг. Концентрація у плазмі відповідає фармакокінетиці упадацитинібу, яка раніше спостерігалася в інших дослідженнях III фази з застосуванням упадацитинібу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати оцінки безпеки</p> <p>У цьому дослідженні у жодній популяції для аналізу безпеки не було зареєстровано повідомлень про випадки смерті. У популяції SA_C частота побічних явищ з поправкою на тривалість лікування (кількість випадків/100 пацієнто-років) (коректована частота побічних ефектів) загалом була подібною у групах застосування упадацитинібу у дозах 15 мг і 30 мг для будь-якого побічного явища (327,8 і 318,0 випадків /100 пацієнто-років), для тяжких побічних явищ (9,9 та 11,1 випадків/100 пацієнто-років), для серйозних побічних явищ (12,6 та 10,6 випадків/100 пацієнто-років) та для побічних явищ, що призвели до припинення прийому досліджуваного</p>

	<p>препарату (6,0 та 6,0 випадків/100 пацієнто-років). Коректована частота побічних ефектів, які, ймовірно, були пов'язаними з досліджуваним препаратом, при застосуванні упадацитинібу у дозі 30 мг була вищою (111,7 випадків /100 пацієнто-років), ніж при застосуванні упадацитинібу у дозі 15 мг (93,7 випадків /100 пацієнто-років). При цьому в обох групах лікування упадацитинібом коректована частота усіх цих побічних ефектів була нижчою, ніж у групі застосування плацебо. В популяції SA_B (підмножина популяції для аналізу безпеки (SA) у Когорті 3, що складалася з пацієнтів, у яких з'явилася відповідь на індукційне лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу протягом 16 тижнів), яка мала менший розмір вибірки та меншу тривалість лікування пацієнтів, коректована за тривалістю лікування частота побічних ефектів для всіх категорій (будь-яке побічне явище, серйозні побічні ефекти, побічні ефекти, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, тяжкі побічні ефекти та побічні ефекти з обґрунтованою ймовірністю зв'язку з досліджуваним препаратом) була вищою у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг порівняно з групою застосування упадацитинібу у дозі 15 мг.</p> <p>В популяції SA_C найчастішими побічними ефектами (≥ 10 випадків /100 пацієнто-років) у групах лікування були назофарингіт (17,0 випадків /100 пацієнто-років у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг; 18,6 випадків /100 пацієнто-років у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг; 16,4 випадків /100 пацієнто-років у групі застосування плацебо) та посилення виразкового коліту (18,6 випадків /100 пацієнто-років при застосуванні упадацитинібу у дозі 15 мг; 9,1 випадків /100 пацієнто-років при застосуванні упадацитинібу у дозі 30 мг; 62,5 випадків /100 пацієнто-років при застосуванні плацебо). Крім того, найчастіше повідомлені побічні ефекти включали артралгію та анемію у групі застосування плацебо та підвищення концентрації креатинфосфокінази у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. Підвищення концентрації креатинфосфокінази в крові частіше спостерігалось при застосуванні упадацитинібу, ніж при застосуванні плацебо, і його частота залежала від дози. Єдиним побічним явищем, яке відмічалось з однаковою частотою в обох групах лікування упадацитинібом був оперізуючий герпес. Подібна картина побічних явищ, про які повідомлялося найчастіше, спостерігалася в популяції SA_C, коли дані було представлено як відносну кількість пацієнтів, у яких з'явилися побічні явища. У популяції SA_B спостерігалася подібна картина найчастіших побічних ефектів, як і в популяції SA_C. У переліку побічних явищ, про які найчастіше повідомлялося, все ще були посилення виразкового коліту, підвищення концентрації креатинфосфокінази і назофарингіт. Крім того, у популяції SA_B в обох групах лікування упадацитинібом також частіше повідомляли про гіпертензію, при цьому кількісно вищою частота була у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. Коректована за тривалістю лікування частота таких побічних явищ, як артралгія та біль у спині була вищою при лікуванні упадацитинібом у дозі 15 мг, тоді як частота головного болю та запаморочення була вищою при лікуванні упадацитинібом у дозі 30 мг.</p> <p>Серед серйозних побічних ефектів єдиними серйозними явищами, зареєстрованими у більше ніж 1 пацієнта у будь-якій групі в популяції SA_C, були випадки індукованого абортів та емболії легеневої артерії у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг, випадки посилення виразкового коліту, дисплазії шийки матки та пневмонії, пов'язаної з COVID-19, у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг, а також випадки посилення виразкового коліту та пневмонії у групі застосування плацебо. У популяції SA_B серйозні побічні ефекти були зареєстровані у 1 пацієнта (2,9%, 4,6 випадків /100 пацієнто-років) у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг та у 4 пацієнтів (10,0%, 24,3 випадків /100 пацієнто-років) у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг.</p> <p>У популяції SA_C про припинення прийому досліджуваного препарату через посилення виразкового коліту повідомили 3 пацієнти (1,2%) у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг, 5 пацієнтів (2,0%) у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг та 13 пацієнтів (5,3%) у групі застосування плацебо, і це був єдиний побічний ефект, зареєстрований у більше ніж 1 пацієнта. У популяції SA_B по 1 пацієнту у групах застосування упадацитинібу у дозах 15 і 30 мг припинили лікування через посилення виразкового коліту, а у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>1 пацієнт припинив лікування через пневмонію.</p> <p>У популяції SA_C у жодній групі не було зареєстровано жодних побічних явищ, що становлять особливий інтерес, у таких категоріях, як активний туберкульоз і лімфома. Коректована за тривалістю лікування частота оперізуючого герпесу, нейтропенії, підвищення концентрації креатинфосфокінази і порушення функції печінки у групах застосування упадацитинібу у дозах 15 і 30 була вищою порівняно з групою застосування плацебо.</p> <p>Коректована за тривалістю лікування частота анемії та серйозної інфекції була вищою у групі застосування плацебо порівняно з групами застосування упадацитинібу. Кількість повідомлень про випадки злоякісного захворювання, підтвердженого при експертній оцінці тяжкого небажаного серцево-судинного явища і про випадки венозної тромбоемболії, а також кількість повідомлень про випадки опортуністичних інфекцій була надто невеликою, щоб можна було провести відповідне порівняння між групами лікування. Підтвержені при експертній оцінці випадки перфорації шлунково-кишкового тракту спостерігалися лише у групі застосування плацебо. У популяції SA_B побічні ефекти, що становлять особливий інтерес, у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг були зареєстровані лише в таких категоріях, як серйозні інфекції, підвищення концентрації креатинфосфокінази та анемія. У групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг було зареєстровано випадки серйозних інфекцій, оперізуючого герпесу, нейтропенії, підвищення концентрації креатинфосфокінази, порушення функції печінки та анемії, причому кожне таке явище спостерігалось у 2 або 3 пацієнтів. Кількість випадків/100 пацієнто-років у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг була вищою, ніж у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг.</p> <p>У популяції SA_C середні зміни концентрації гемоглобіну та кількості лімфоцитів і тромбоцитів у Тиждень 52 порівняно з початковими величинами були невеликими, і різниця між групами не спостерігалася. Для кількості нейтрофілів у групах застосування упадацитинібу у Тижні 4, 8, 12 та 20 спостерігалось середнє зниження порівняно з початковим періодом, тоді як у групі застосування плацебо відмічалось невелике середнє збільшення. Середні зміни концентрації аланінтрансамінази (АЛТ) і аспартаттрансамінази (АСТ) порівняно з початковим періодом при застосуванні упадацитинібу коливалися у різний час. У Тиждень 52 середнє підвищення концентрації АСТ становило 1,9 Од/л і 3,0 Од/л у групах застосування упадацитинібу відповідно у дозах 15 і 30 мг проти середнього зниження на 3,1 Од/л у групі застосування плацебо. Середнє підвищення концентрації креатиніну у Тиждень 52 порівняно з початковим періодом становило 4,0 мкмоль/л і 2,4 мкмоль/л у групах застосування упадацитинібу відповідно у дозах 15 і 30 мг проти середнього зниження на 3,4 мкмоль/л порівняно з початковим періодом у групі застосування плацебо. Середні зміни концентрації холестерину порівняно з початковим періодом у групах застосування упадацитинібу коливалися у різний час; а різниці порівняно з групою плацебо спостерігалися під час більшості моментів вимірювання аж до Тижня 52. Середні величини концентрації креатинфосфокінази у кожній групі коливалися у різний час. У Тиждень 52 у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг відмічалось середнє зниження на 42,723 Од/л, а у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг – середнє збільшення на 40,333 Од/л. У групі застосування плацебо середнє зниження склало 80,769 Од/л. У популяції SA_C жодних помітних середніх змін результатів аналізу сечі не спостерігалось.</p> <p>У популяції SA_C у 2,4% пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг спостерігалось зменшення кількості нейтрофілів 3-го ступеня; а про випадки зменшення кількості нейтрофілів 4-го ступеня не повідомлялось. Зниження інших гематологічних параметрів 3-го або 4-го ступеня спостерігалось у < 2% пацієнтів у будь-якій групі. У популяції SA_B спостерігався один випадок зменшення кількості лейкоцитів 3-го ступеня та один випадок зменшення кількості лімфоцитів 3-го ступеня. У популяції SA_C підвищення концентрації креатинфосфокінази 3-го ступеня спостерігалось у 4,8% пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг і у 2,8% пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг. У популяції SA_C найчастішими (у $\geq 2,0\%$ пацієнтів) порушеннями показників функції печінки</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	були підвищення концентрації АЛТ до величин, що в 3 рази і більше перевищували верхню межу діапазону норми (ВМН), підвищення концентрації АСТ $\geq 3 \times$ ВМН, підвищення концентрації загального білірубину $\geq 2 \times$ ВМН і підвищення концентрації лужної фосфатази $\geq 1,5 \times$ ВМН.
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому дослідженні III фази було продемонстровано ефективність лікування упадацитинібом у дозі 15 і 30 мг один раз на добу порівняно з плацебо як засобу для підтримуючої терапії протягом періоду до 52 тижнів для пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту, у яких відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість попередніх традиційних або біологічних засобів.</p> <p>Основний кінцевий параметр – клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 52, а також всі другорядні кінцеві параметри у Тиждень 52 досягалися у групах застосування упадацитинібу у дозах 15 і 30 мг порівняно з групою застосування плацебо. Переваги лікування упадацитинібом у дозах 15 і 30 мг порівняно з плацебо при проведенні підтримуючої терапії було продемонстровано на підставі результатів оцінки активності захворювання та симптомів, ендоскопічної та гістологічної оцінки, результатів визначення біомаркерів запалення та показників якості життя.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



ЗВІТ
про клінічне випробування
№ M14-553

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційного посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	Еббві С.р.л. (AbbVie S.r.l), Еббві Айрленд НЛІ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.), Еббві Інк. (AbbVie Inc).
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, довгострокове, подовжене дослідження для оцінки безпеки та ефективності упадацитинібу (ABT-494) у пацієнтів з виразковим колітом
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 31 січня 2017 р. Дата відсікання бази даних: 30 квітня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	В 280 центрах проведення дослідження у 42 країнах (Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія та Герцеговина, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Хорватія, Чеська Республіка/Чехія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Японія, Південна Корея, Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Польща, Португалія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Україна, Великобританія та Сполучені Штати Америки).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 950; Фактична: 913.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити довгострокову ефективність і безпеку упадацитинібу у пацієнтів з виразковим колітом, у яких не досягалася відповідь наприкінці періоду індукційного лікування під час Піддослідження 1 у дослідженні M14-234, у яких спостерігалася втрата відповіді протягом періоду підтримуючого лікування під час Піддослідження 3 у дослідженні M14-234 або які завершили участь у Піддослідженні 3 дослідження M14-234.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження M14-533 було багатоцентровим, довгостроковим, подовженим дослідженням III фази, яке складалося з 288-тижневого періоду спостереження, призначеного для оцінки довгострокової безпеки та ефективності упадацитинібу. Можливість розпочати участь у цьому довгостроковому подовженому дослідженні для отримання упадацитинібу мали приблизно 950 пацієнтів з виразковим колітом, у яких не досягалася відповідь наприкінці періоду індукційного лікування під час Піддослідження 1 у дослідженні M14-234, у яких спостерігалася втрата відповіді протягом періоду підтримуючого лікування під час Піддослідження 3 у дослідженні M14-234 або які завершили участь у Піддослідженні 3 дослідження M14-234 та які відповіли усім визначеним критеріям включення та не відповіли жодному критерію виключення. Це дослідження було розроблено для включення 950 пацієнтів з

	<p>метою досягнення наукових та регуляторних цілей без реєстрації надмірної кількості пацієнтів у відповідності до етичних міркувань.</p> <p>Для включення у дослідження М14-533 оцінку придатності пацієнтів проводили у Тиждень 8 під час Піддослідження 1 у дослідженні М14-234, після документування втрати відповіді під час Піддослідження 3 у дослідженні М14-234 та/або після завершення Тижня 44 або 52 під час Піддослідження 3 у дослідженні М14-234 або в період до 14 днів після останнього візиту у дослідженні М14-234. Першу дозу для довгострокового лікування пацієнти приймали під час візиту у Тиждень 0 у дослідженні М14-533. Для цілей дослідження початковим періодом вважався візит, під час якого пацієнт прийняв першу дозу досліджуваного препарату (упадацитиніб або плацебо) у дослідженні М14-234 або у дослідженні М14-675, а візит у Тиждень 0 у дослідженні М14-533 відбувався в один день з останнім візитом у дослідженні М14-234 або в період до 14 днів після нього.</p> <p>Це дослідження включало 2 когорти:</p> <p>Когорта 1: приблизно 425 пацієнтів, у яких не досягалася відповідь наприкінці періоду індукційного лікування під час Піддослідження 1 у дослідженні М14-234 або у яких спостерігалася втрата відповіді протягом періоду підтримуючого лікування під час Піддослідження 3 у дослідженні М14-234.</p> <p>Когорта 2: право на участь у Когорті 2 мали всі пацієнти, які завершили участь у Піддослідженні 3 дослідження М14-234 до Тижня 52 (приблизно 525 пацієнтів [запланована кількість]). Пацієнти, яким у Піддослідженні 3 дослідження М14-234 не провели ендоскопічне дослідження у Тиждень 52 під час пандемії COVID-19, не мали права на участь у Когорті 2, але їх могли включити у Когорту 1.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Придатними для участі у цьому дослідженні були дорослі чоловіки та жінки, які відповідали всім критеріям включення та які не відповідали жодному критерію виключення.</p> <p>У пацієнтів, включених до цього дослідження, не повинна була досягатися клінічна відповідь наприкінці індукційного періоду (Тиждень 8) під час Піддослідження 1 у дослідженні М14-234, повинна була спостерігатися втрата відповіді протягом періоду підтримуючого лікування під час Піддослідження 3 у дослідженні М14-234, або пацієнти повинні були завершити участь у Піддослідженні 3 дослідження М14-234.</p> <p>Пацієнта не включали у дослідження, якщо з будь-якої причини дослідник вважав його непридатним кандидатом; якщо у нього відмічалася активна або рецидивуюча інфекція, яка на підставі результату клінічної оцінки дослідником робила цього пацієнта непридатним кандидатом на участь у дослідженні; якщо у нього лабораторні параметри, визначені безпосередньо до Тижня 0 у дослідженні М14-533, відповідали критеріям припинення лікування через ознаки токсичності; а також якщо пацієнту раніше вже проводили лікування інгібітором янус-кінази (наприклад, тофацитиніб [Ксельянз®], руксолітиніб [Якафі®], барицитиніб [Олуміант®], пefіцитиніб [Сміраф®], аброцитиніб [PF-04965842] та філготиніб).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Упадацитиніб, 7,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для перорального введення (номер партії: 1000240717, 1000295704, 1000312651).</p> <p>Упадацитиніб, 15 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для перорального введення (номер партії: 1000229224, 1000159093, 1000184790, 1000248912, 1000255146, 1000271072, 1000298103, 1000300785, 1000340578, 1000340580, 1000344248, 1000344251, 1000364777, 1000228149, 1000124533, 1000127695, 1000228149).</p> <p>Упадацитиніб, 30 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для перорального введення (номер партії: 1000211241, 1000184785, 1000249891, 1000276028, 1000303410, 1000303411, 1000329480, 1000344261, 1000344264, 1000364792, 1000228150, 1000127698, 1000127903, 1000228150).</p>
<p>14. Препарат порівняння,</p>	<p>Плацебо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для перорального введення</p>

доза, спосіб застосування, сила дії	(номер партії: 1000303051, 1000236368, 230362АХ).
-------------------------------------	---------------------------------------------------

15. Супутня терапія	Не є застосовним
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінки ефективності: Кінцевими параметрами ефективності у цьому дослідженні були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Досягнення клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 0, Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього. • Відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 0, Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо (визначається як ≤ 1 балу та не більше, ніж на початку дослідження, за підшкалою частоти випорожнень (SFS), 0 балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою). • Відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього відмічалася 0 балів за підшкалою SFS, 0 балів за підшкалою RBS та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою. • Відносна кількість пацієнтів з клінічною ремісією за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 0, у яких зберігається клінічна ремісія у Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього. • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за повною шкалою Мейо (визначається як ≤ 2 балів за повною шкалою Мейо і не більше 1 балу за кожною підшкалою) у Тиждень 0, Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього. • Відносна кількість пацієнтів з клінічною ремісією за повною шкалою Мейо (визначається як ≤ 2 балів за повною шкалою Мейо і не більше 1 балу за кожною підшкалою) у Тиждень 0, у яких зберігається клінічна ремісія у Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього. • Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8 у Когорті 2. • Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких досягалася клінічна ремісія за повною шкалою Мейо у Тиждень 8 у Когорті 2. • Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких досягалася ендоскопічне покращення у Тиждень 8 у Когорті 2. • Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких досягалася ендоскопічна ремісія у Тиждень 8 у Когорті 2. • Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася клінічна ремісія за частковою шкалою Мейо (визначається як ≤ 2 балів за частковою шкалою Мейо і не більше 1 балу за кожною підшкалою). • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія, яка визначається як ≤ 1 балу за підшкалою частоти випорожнень (SFS), 0 балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою при відсутності ознак контактної кровоточивості слизової у Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього. • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо (визначається як зниження кількості балів за адаптованою шкалою Мейо на ≥ 2 бали порівняно з початковим періодом та на $\geq 30\%$ порівняно з початковим періодом ПЛЮС зниження кількості балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) на ≥ 1 балу або абсолютна кількість балів за підшкалою RBS ≤ 1) у Тиждень 0, Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього. • Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася клінічна відповідь за

	<p>частковою шкалою Мейо (визначається як зниження кількості балів за частковою шкалою Мейо на ≥ 2 бали порівняно з початковим періодом та на $\geq 30\%$ порівняно з початковим періодом ПЛЮС зниження кількості балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) на ≥ 1 балу або абсолютна кількість балів за підшкалою RBS ≤ 1).</p> <ul style="list-style-type: none">• Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких з часом досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо.• Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких з часом досягалася клінічна ремісія (після підвищення дози) за адаптованою шкалою Мейо.• Відносна кількість пацієнтів, яким підвищили дозу упадацитинібу та у яких з часом досягалася клінічна ремісія (після підвищення дози) за повною шкалою Мейо.• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення (визначається як ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою) у Тиждень 0, Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього.• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками ремісії (визначається як 0 балів за ендоскопічною підшкалою) у Тиждень 0, Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього.• Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками ремісії у Тиждень 0, у яких зберігається ремісія у Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього.• Відносна кількість пацієнтів, які приймали стероїдні засоби на початку дослідження та які з часом припинили застосування цих препаратів.• Відносна кількість пацієнтів, які приймали стероїдні засоби на початку дослідження, а потім припинили застосування цих препаратів та у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 48 та кожні 48 тижнів після цього.• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася відповідь за результатами оцінки за допомогою опитувальника для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (IBDQ) (збільшення кількості балів за опитувальником IBDQ на ≥ 16 балів при застосуванні упадацитинібу порівняно з початковим періодом).• Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом досягалася ремісія за результатами оцінки за допомогою опитувальника IBDQ (загальна кількість балів ≥ 170).• Відносна кількість пацієнтів, які з часом повідомили про відсутність болю в животі.• Відносна кількість пацієнтів, які з часом повідомили про відсутність невідкладних позивів до дефекації.• Зміна концентрації високочутливого С-реактивного білка через певний час порівняно з початковим періодом.• Зміна рівня фекального кальпротектину через певний час порівняно з початковим періодом.• Зміна дози кортикостероїдного засобу через певний час порівняно з початковим періодом.• Зміна кількості балів за адаптованою шкалою Мейо, повною шкалою Мейо, частковою шкалою Мейо та за різними підшкалами шкали Мейо через певний час порівняно з початковим періодом.• Зміна частоти дефекації за повідомленнями пацієнтом порівняно з початковим періодом (абсолютні величини).• Зміна загальної кількості балів за результатами оцінки за допомогою опитувальника IBDQ та зміна кількості балів за результатами оцінки за
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>різними доменами цього опитувальника через певний час.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна відповіді на окремі запитання опитувальника IBDQ у домені для симптомів з боку кишечника (на запитання №№ 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26 та 29) через певний час. • Зміна результату оцінки за європейською шкалою для оцінки якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я, що складається з 5 розділів та 5 рівнів оцінки, через певний час. • Зміна індексу продуктивності праці та активності через певний час порівняно з початковим періодом. • Зміна результату оцінки за короткою анкетую-36 через певний час порівняно з початковим періодом. • Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом відбулися зміни за результатами оцінки загального враження пацієнта. • Відносна кількість пацієнтів, у яких з часом відбулося зменшення ступеня тяжкості захворювання за результатами оцінки загального враження пацієнта. • Зміна результату оцінки втоми за допомогою опитувальника для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання через певний час порівняно з початковим періодом. • Зміна результату оцінки за допомогою опитувальника для оцінки симптомів виразкового коліту через певний час порівняно з початковим періодом. • Результати оцінки використання ресурсів охорони здоров'я (HCRU), включаючи випадки госпіталізації та операції під час дослідження, як пов'язані з виразковим колітом, так і з будь-якої причини.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <p>Для аналізу безпеки «початком застосування упадацитинібу» вважався візит, під час якого пацієнт прийняв першу дозу упадацитинібу (або в дослідженні M14-234, або в дослідженні M14-675). Під час дослідження оцінювали частоту побічних явищ, що з'явилися під час лікування. Крім того, оцінювали зміни життєво важливих показників, результатів фізикального обстеження та результатів клінічних лабораторних досліджень порівняно з початком застосування упадацитинібу.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Аналіз ефективності проводили при використанні набору даних для аналізу, згрупованого залежно від призначеного лікування, який був визначений як дані, отримані для всіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу упадацитинібу у дослідженні M14-533. Узагальнені статистичні дані надавалися для кожного візиту на підставі спостережуваних даних. Для безперервних змінних параметрів ці дані включали кількість спостережень, середню величину, стандартне відхилення, мінімум, 1-й квартиль, медіану, 3-й квартиль та максимум, а для дискретних змінних параметрів – також абсолютну та відносну кількість. Дискретні змінні параметри ефективності також були проаналізовані при використанні для поповнення відсутніх даних методу підстановки за принципом «відсутність відповіді», при якому замість даних, відсутніх при запланованій оцінці, вводилися дані як «не досягнута відповідь».</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз безпеки проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки, який включав дані, отримані для всіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу упадацитинібу у дослідженні M14-533. Для кожної групи лікування розраховували частоту побічних явищ, які з'явилися під час лікування. Крім того, було проаналізовано зміни життєво важливих показників, результатів фізикального обстеження, параметрів електрокардіограми та результатів клінічних лабораторних аналізів. Для побічних явищ, що виникали під час лікування, складалися таблиці для кожного класу систем і органів і кожного переважного</p>

	терміну при використанні медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Крім того, узагальнювали середні зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників порівняно з початком застосування упадацитинібу.																																																																																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 7. Демографічні характеристики (популяції ІТТА1 і ІТТВ1)																																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th>ІТТА1</th> <th>ІТТВ1</th> </tr> <tr> <th>Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 200)</th> <th>Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать – n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Жіноча</td> <td>81 (40,5)</td> <td>5 (27,8)</td> </tr> <tr> <td> Чоловіча</td> <td>119 (59,5)</td> <td>13 (72,2)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> n</td> <td>200</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td> Середня величина (стандартне відхилення)</td> <td>40,2 (14,02)</td> <td>43,0 (14,86)</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>37,0</td> <td>42,5</td> </tr> <tr> <td> Мінімум, максимум</td> <td>17,0; 76,0</td> <td>21,0; 69,0</td> </tr> <tr> <td>Вікова група 1 – n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <18 років</td> <td>2 (1,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> ≥18 років - <40 років</td> <td>111 (55,5)</td> <td>8 (44,4)</td> </tr> <tr> <td> ≥40 років - <65 років</td> <td>76 (38,0)</td> <td>8 (44,4)</td> </tr> <tr> <td> ≥65 років</td> <td>11 (5,5)</td> <td>2 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність – n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Іспанці або латиноамериканці</td> <td>17 (8,5)</td> <td>1 (5,6)</td> </tr> <tr> <td> Не іспанці і не латиноамериканці</td> <td>183 (91,5)</td> <td>17 (94,4)</td> </tr> <tr> <td>Раса – n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Європеїдна</td> <td>144 (72,0)</td> <td>14 (77,8)</td> </tr> <tr> <td> Афроамериканська</td> <td>3 (1,5)</td> <td>2 (11,1)</td> </tr> <tr> <td> Азіатська</td> <td>49 (24,5)</td> <td>2 (11,1)</td> </tr> <tr> <td> Американські індіанці або уродженці Аляски</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Корінні гавайці або уродженці інших островів у Тихому океані</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Змішана</td> <td>4 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> n</td> <td>200</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td> Середня величина (стандартне відхилення)</td> <td>25,2 (6,21)</td> <td>24,9 (4,22)</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>24,0</td> <td>24,3</td> </tr> <tr> <td> Мінімум, максимум</td> <td>15,9; 56,4</td> <td>16,8; 37,6</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	ІТТА1	ІТТВ1	Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 200)	Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 18)	Стать – n (%)			Жіноча	81 (40,5)	5 (27,8)	Чоловіча	119 (59,5)	13 (72,2)	Вік (роки)			n	200	18	Середня величина (стандартне відхилення)	40,2 (14,02)	43,0 (14,86)	Медіана	37,0	42,5	Мінімум, максимум	17,0; 76,0	21,0; 69,0	Вікова група 1 – n (%)			<18 років	2 (1,0)	0	≥18 років - <40 років	111 (55,5)	8 (44,4)	≥40 років - <65 років	76 (38,0)	8 (44,4)	≥65 років	11 (5,5)	2 (11,1)	Етнічна приналежність – n (%)			Іспанці або латиноамериканці	17 (8,5)	1 (5,6)	Не іспанці і не латиноамериканці	183 (91,5)	17 (94,4)	Раса – n (%)			Європеїдна	144 (72,0)	14 (77,8)	Афроамериканська	3 (1,5)	2 (11,1)	Азіатська	49 (24,5)	2 (11,1)	Американські індіанці або уродженці Аляски	0	0	Корінні гавайці або уродженці інших островів у Тихому океані	0	0	Змішана	4 (2,0)	0	Індекс маси тіла (кг/м ²)			n	200	18	Середня величина (стандартне відхилення)	25,2 (6,21)	24,9 (4,22)	Медіана	24,0	24,3	Мінімум, максимум	15,9; 56,4
Параметр	ІТТА1		ІТТВ1																																																																																						
	Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 200)	Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 18)																																																																																							
Стать – n (%)																																																																																									
Жіноча	81 (40,5)	5 (27,8)																																																																																							
Чоловіча	119 (59,5)	13 (72,2)																																																																																							
Вік (роки)																																																																																									
n	200	18																																																																																							
Середня величина (стандартне відхилення)	40,2 (14,02)	43,0 (14,86)																																																																																							
Медіана	37,0	42,5																																																																																							
Мінімум, максимум	17,0; 76,0	21,0; 69,0																																																																																							
Вікова група 1 – n (%)																																																																																									
<18 років	2 (1,0)	0																																																																																							
≥18 років - <40 років	111 (55,5)	8 (44,4)																																																																																							
≥40 років - <65 років	76 (38,0)	8 (44,4)																																																																																							
≥65 років	11 (5,5)	2 (11,1)																																																																																							
Етнічна приналежність – n (%)																																																																																									
Іспанці або латиноамериканці	17 (8,5)	1 (5,6)																																																																																							
Не іспанці і не латиноамериканці	183 (91,5)	17 (94,4)																																																																																							
Раса – n (%)																																																																																									
Європеїдна	144 (72,0)	14 (77,8)																																																																																							
Афроамериканська	3 (1,5)	2 (11,1)																																																																																							
Азіатська	49 (24,5)	2 (11,1)																																																																																							
Американські індіанці або уродженці Аляски	0	0																																																																																							
Корінні гавайці або уродженці інших островів у Тихому океані	0	0																																																																																							
Змішана	4 (2,0)	0																																																																																							
Індекс маси тіла (кг/м ²)																																																																																									
n	200	18																																																																																							
Середня величина (стандартне відхилення)	25,2 (6,21)	24,9 (4,22)																																																																																							
Медіана	24,0	24,3																																																																																							
Мінімум, максимум	15,9; 56,4	16,8; 37,6																																																																																							
	кг = кілограм; max = максимум; min = мінімум; QD = один раз на добу; SD = стандартне відхилення; UPA = упадацитиніб																																																																																								

Таблиця 8. Демографічні характеристики (популяції ITTA2 і ITTB2)

Параметр	ITTA2			ITTB2	
	Плацебо (N = 24)	Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 96)	Упадацитиніб, 30 мг, 1 раз на добу (N = 147)	Упадацитиніб, 15 мг, 1 раз на добу (N = 5)	Упадацитиніб, 30 мг, 1 раз на добу (N = 24)
Стать – n (%)					
Жіноча	11 (45,8)	33 (34,4)	58 (39,5)	4 (80,0)	9 (37,5)
Чоловіча	13 (54,2)	63 (65,6)	89 (60,5)	1 (20,0)	15 (62,5)
Вік (роки)					
n	24	96	147	5	24
Середня величина (стандартне відхилення)	45,0 (14,85)	46,2 (14,32)	41,3 (13,69)	40,4 (11,33)	49,2 (15,19)
Медіана	40,0	46,0	40,0	44,0	48,5
Мінімум, максимум	17,0; 75,0	20,0; 72,0	17,0; 76,0	26,0; 51,0	21,0; 71,0
Вікова група 1 – n (%)					
<18 років	1 (4,2)	0	1 (0,7)	0	0
≥18 років - <40 років	10 (41,7)	32 (33,3)	70 (47,6)	2 (40,0)	6 (25,0)
≥40 років - <65 років	9 (37,5)	52 (54,2)	67 (45,6)	3 (60,0)	13 (54,2)
≥65 років	4 (16,7)	12 (12,5)	9 (6,1)	0	5 (20,8)
Етнічна приналежність – n (%)					
Іспанці або латиноамериканці	0	10 (10,4)	5 (3,4)	1 (20,0)	1 (4,2)
Не іспанці і не латиноамериканці	24 (100)	86 (89,6)	142 (96,6)	4 (80,0)	23 (95,8)
Раса – n (%)					
Європеїдна	16 (66,7)	58 (60,4)	93 (63,3)	5 (100)	18 (75,0)
Афроамериканська	1 (4,2)	5 (5,2)	4 (2,7)	0	1 (4,2)
Азіатська	7 (29,2)	29 (30,2)	48 (32,7)	0	5 (20,8)
Американські індіанці або уродженці Аляски	0	0	0	0	0
Корінні гавайці або уродженці інших островів у Тихому океані	0	1 (1,0)	1 (0,7)	0	0
Змішана	0	3(3,1)	1 (0,7)	0	0
Індекс маси тіла (кг/м ²)					
n	24	96	146	5	24
Середня величина (стандартне відхилення)	24,6 (3,66)	25,6 (6,01)	24,9 (5,49)	22,7 (2,42)	24,9 (4,63)
Медіана	23,9	24,3	23,9	22,0	24,9
Мінімум, максимум	19,7; 33,2	15,9; 48,5	15,8; 47,4	19,8; 25,6	16,2; 34,2

кг = кілограм; max = максимум; min = мінімум; QD = один раз на добу; SD = стандартне відхилення;
 UPA = упадацитиніб

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>У період до дати відсікання бази даних у цьому довгостроковому подовженому дослідженні упадацитиніб у дозі 15 мг або 30 мг один раз на добу і надалі був ефективним засобом для усунення ознак і симптомів виразкового коліту у пацієнтів, які завершили участь у дослідженні з підтримуючим лікуванням та продовжують участь у довгостроковому подовженому дослідженні. Серед пацієнтів, у яких була втрачена відповідь та які припинили участь у дослідженні з підтримуючим лікуванням, у більшості пацієнтів досягався контроль захворювання при лікуванні упадацитинібом у дозі 15 мг з підвищенням дози до 30 мг або без такого підвищення.</p> <p>У цілому, ефективність продовжувала покращуватися або підтримуватися, про що свідчили результати оцінки активності та симптомів захворювання, результати ендоскопічного та гістологічного дослідження, результати оцінки біомаркерів запалення та всіх показників якості життя.</p> <p>Ці результати демонструють, що упадацитиніб у дозі 15 мг та 30 мг один раз на добу є ефективним засобом для тривалого лікування активного виразкового коліту середньотяжкого або тяжкого ступеня тяжкості.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати оцінки безпеки:</p> <p>У період до дати відсікання бази даних для складання цього звіту тривале лікування упадацитинібу у дозі 15 мг та 30 мг один раз на добу у популяції для аналізу SA2 добре переносилося пацієнтами, про що свідчать результати оцінки частоти побічних ефектів, що з'явилися під час лікування, включаючи серйозні побічні явища, побічні явища, що призводили до припинення застосування досліджуваного препарату, побічних явища, що становлять особливий інтерес, а також результати оцінки клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників. У дослідженні не спостерігалось жодних нових ризиків для безпеки порівняно з відомим профілем безпеки упадацитинібу у дозі 15 мг та 30 мг доз, що спостерігався у програмах клінічних випробувань упадацитинібу при інших показаннях. Кількість пацієнтів та тривалість лікування у групі застосування плацебо була невеликою, і тому пряме порівняння між групою застосування плацебо та групами застосування упадацитинібу не проводили. У групі застосування упадацитинібу у дозі 7,5 мг лише у одного пацієнта відмічався один випадок несерйозного побічного явища в період лікування у вигляді циститу.</p> <p>При аналізі в популяції SA1 профіль безпеки загалом був схожим на профіль безпеки, що спостерігався в популяції SA2; і жодних значних проблем, пов'язаних з безпекою, не було виявлено.</p> <p>У популяції SA2 у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг було зареєстровано в період лікування один випадок смерті внаслідок аденокарциноми підшлункової залози, а у популяції SA1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг в період лікування відмічався один випадок смерті від травми головного мозку, пов'язаної з передозуванням опіату. Обидва випадки смерті не вважалися дослідником пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>У період до дати відсікання бази даних для складання цього звіту у популяції SA2 найчастішими повідомленими побічними ефектами, що з'явилися під час лікування (≥ 5 випадків /100 пацієнто-років), були інфекція верхніх дихальних шляхів, виразковий коліт (посилення), COVID-19 та назофарингіт у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг, а також підвищена концентрації креатинфосфокінази, COVID-19, виразковий коліт (посилення), назофарингіт, артралгія та оральний герпес у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. Частота серйозних побічних явищ після корекції за тривалістю лікування була схожою у групах застосування упадацитинібу у дозі 15 мг та 30 мг. Коректована за тривалістю лікування частота побічних ефектів, які з'явилися під час лікування та призвели до припинення досліджуваного препарату, у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг була вищою, ніж у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. На підставі обмежених даних у групі застосування плацебо коректована за тривалістю лікування частота серйозних побічних ефектів та</p>

	<p>побічних ефектів, що з'явилися під час лікування та призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, була вищою, ніж у групах застосування упадацитинібу.</p> <p>У період до дати відсікання бази даних для складання цього звіту у популяції SA1 найчастішими повідомленими побічними ефектами, що з'явилися під час лікування (≥ 5 випадків /100 пацієнто-років), були виразковий коліт, назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, артралгія, збільшення концентрації креатинфосфокінази в крові та оральний герпес у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг, а також виразковий коліт, назофарингіт, артралгія та збільшення концентрації креатинфосфокінази в крові у групі застосування упадацитинібу 15 мг/ 30 мг. Коректована за тривалістю лікування частота серйозних побічних ефектів, а також частота побічних ефектів, які з'явилися під час лікування та призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, про які повідомлялося у групах лікування в межах популяції SA1, загалом була подібною до частоти, що спостерігалася у популяції SA2; при цьому не було виявлено жодних значних проблем, пов'язаних з безпекою.</p> <p>У популяції SA2 найчастішими повідомленими побічними явищами, що становлять особливий інтерес (> 5 випадків /100 пацієнто-років у будь-якій групі лікування), були серйозні інфекції, оперізуючий герпес, нейтропенія, анемія, лімфопенія, підвищення концентрації креатинфосфокінази та порушення функції печінки.</p> <p>Види серйозних інфекцій загалом узгоджувалися з інфекціями, які вважаються очікуваними для пацієнтів з виразковим колітом, відображують нинішню ситуацію з пандемією COVID-19 або є відомими інфекціями, пов'язаними з лікуванням упадацитинібом. У популяції SA2 не було зареєстровано жодних випадків опортуністичної інфекції або туберкульозу в активній формі. У популяції SA1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг відмічалася по одному випадку несерйозної опортуністичної інфекції у вигляді грибкової інфекції ротової порожнини та інфекції, викликаной <i>Pneumocystis jirovecii</i>, а також один випадок туберкульозу в активній формі. Коректована за тривалістю лікування частота такого побічного ефекту, як оперізуючий герпес, була кількісно вищою у пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 15 мг, порівняно з пацієнтами у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. Більшість випадків оперізуючого герпесу обмежувалися лише 1 - 2 дерматомами і були несерйозними. Для жодного випадку оперізуючого герпесу не повідомлялася про офтальмологічне залучення. У одного пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг відмічалася неврологічна інфекція оперізуючого герпесу, яка не призвела до припинення досліджуваного препарату, і згодом цей пацієнт одужав.</p> <p>У період до дати відсікання бази даних для складання цього звіту у популяції SA2 було зареєстровано декілька випадків злоякісних захворювань. Злоякісні захворювання, за винятком немеланомного раку шкіри, відмічалися у 1 пацієнта (0,9 випадків /100 пацієнто-років) у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг та у 3 пацієнтів (2,7 випадків /100 пацієнто-років) у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. У групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг повідомлялося про один випадок немеланомного раку шкіри (хвороба Боуена). У дослідженні не повідомлялося про випадки лімфоми, як про побічне явище, що з'явилося під час лікування. Коректована за тривалістю лікування частота злоякісних захворювань, за винятком немеланомного раку шкіри, загалом була подібною у групах лікування у популяціях SA2 та SA1. Проте в популяції SA1 частота немеланомного раку шкіри була вищою у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг/30 мг порівняно з групою застосування упадацитинібу у дозі 15 мг (1,6 проти 0,5 випадків /100 пацієнто-років).</p> <p>У популяції SA2 не було зареєстровано випадків підтвердженого при експертній оцінці тяжкого небажаного серцево-судинного явища або випадків венозного тромбоемболічного явища. У популяції SA1 відмічалася по одному випадку підтвердженого при експертній оцінці тяжкого небажаного серцево-судинного явища у вигляді нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту, а у 5 пацієнтів спостерігалися венозні тромбоемболічні явища. У більшості пацієнтів на початку участі у дослідженні відмічалися фактори ризику розвитку серцево-судинного захворювання. У популяції SA2 не повідомлялося про випадки перфорації шлунково-</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>кишкового тракту як про побічне явище, що з'явилося в період лікування. У популяції SA1 у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг відмічалася перфорація товстої кишки як серйозне побічне явище, що з'явилося в період лікування. Цей пацієнт не припинив застосування досліджуваного препарату. Дослідник вважав, що цей випадок перфорації товстої кишки не мав обґрунтованої ймовірності зв'язку з досліджуваним препаратом.</p> <p>У популяції SA2 усіма побічним явищами як переважними термінами у категорії розладів функції печінки були випадки підвищення лабораторних параметрів (наприклад, збільшення концентрації АЛТ, збільшення концентрації АСТ або збільшення активності ферментів печінки); винятками були по 1 випадку стеатозу печінки та порушення функції печінки. Жодні випадки анемії, нейтропенії чи лімфопенії не були серйозними, більшість випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості, і жодний випадок не став причиною припинення застосування досліджуваного препарату. У популяції SA1 повідомлялося про один серйозний випадок рабдоміолізу.</p> <p>У популяції SA2 випадки порушень лабораторних параметрів 3-го або 4-го ступеня за загальними термінологічними критеріями побічних явищ та випадки потенційно клінічно значущих порушень життєво важливих показників загалом були рідкісними. У жодній популяції не спостерігалось жодного підтверженого випадку ураження печінки, яке б відповідало критеріям закону Хая.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому довгостроковому подовженому дослідженні III фази упадацитиніб у дозі 15 мг та 30 мг один раз на добу і надалі був ефективним засобом, про що свідчили результати оцінки активності та симптомів захворювання, результати ендоскопічного та гістологічного дослідження, результати оцінки біомаркерів запалення та всіх показників якості життя. Довгострокове лікування упадацитинібом у дозі 15 мг та 30 мг один раз на добу загалом було безпечним і добре переносилося пацієнтами. У дослідженні не було виявлено жодних нових важливих ризиків для безпеки порівняно з відомим профілем безпеки упадацитинібу. Результати дослідження підтверджують доцільність тривалого застосування упадацитинібу у дозі 15 мг та 30 мг один раз на добу у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



ЗВІТ
про клінічне випробування
№ M14-675

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційного посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі С.р.л. (AbbVie S.r.l), ЕббВі Айрленд НЛІ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.), ЕббВі Інк. (AbbVie Inc).
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване індукційне дослідження для оцінки ефективності та безпечності упадацитинібу (АВТ-494) у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту M14-675
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 06 грудня 2018 р. Останній візит останнього пацієнта: 14 січня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	В 204 центрах проведення дослідження у 40 країнах: Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Боснія та Герцеговина, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Корея (Республіка), Латвія, Литва, Малайзія, Мексика, Норвегія, Польща, Португалія, Російська Федерація, Сербія, Сінгапур, Словаччина, Південна Африка, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Україна, Великобританія та Сполучені Штати Америки, включаючи Пуерто-Ріко.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 462; Фактична: 522.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність і безпечність упадацитинібу у дозі 45 мг один раз на добу порівняно з плацебо при індукції клінічної ремісії (за адаптованою шкалою Мейо) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту, у яких не досягалася адекватна відповідь або відмічалася втрата відповіді чи неперервність аміносаліцилатів, імуносупресантів, кортикостероїдів або біологічних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було дослідженням ІІІ фази для підтвердження дози, що складалося з двох частин, і було призначене для оцінки ефективності та безпечності упадацитинібу при його пероральному введенні порівняно з плацебо при проведенні індукційної терапії тривалістю до 16 тижнів для пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами

	<p>активного виразкового коліту. Під час Частини 1 для 522 пацієнтів було проведено рандомізацію з розподілом у співвідношенні 2:1 у групи для проведення лікування за подвійним сліпим методом за допомогою або упадацитинібу (n = 345), або відповідного плацебо (n = 177) протягом 8-тижневого періоду індукції. При рандомізації проводили стратифікацію за статусом неадекватної відповіді на біологічні засоби (неадекватна відповідь на біологічні засоби проти неадекватної відповіді на небіологічні засоби), за використанням кортикостероїдів (так чи ні) та за кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 або > 7) на початку лікування. Для пацієнтів з неадекватною відповіддю на біологічні засоби при рандомізації було проведено додаткову стратифікацію за кількістю застосованих попередніх біологічних засобів (≤ 1 або > 1). Для пацієнтів з неадекватною відповіддю на небіологічні засоби при рандомізації було проведено додаткову стратифікацію за попереднім використанням біологічних засобів (так чи ні). Пацієнти, у яких у Тиждень 8 під час Частини 1 не досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо, могли продовжити участь у дослідженні під час Частини 2, в якій усі пацієнти приймали упадацитиніб у дозі 45 мг.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки або жінки віком ≥ 16 і ≤ 75 років на початку дослідження з діагнозом виразкового коліту, поставленим протягом 90 днів або більше до початку дослідження та підтвердженим за допомогою колоноскопії протягом періоду скринінгу, при цьому у дослідження не включали пацієнтів з поточною інфекцією, дисплазією товстої кишки та/або зі злоякісним захворюванням. Придатні для участі у дослідженні пацієнти мали виразковий коліт в активній формі, що відповідав 5-9 балам за адаптованою шкалою Мейо, 2-3 балам за підшкалою для ендоскопії, а також неадекватну відповідь, втрату відповіді або непереносимість принаймні одного з таких засобів для лікування: кортикостероїди, імунодепресанти та/або біологічні препарати. В іншому пацієнти повинні були мати задовільний стан здоров'я. У пацієнтів повинні були відсутні такі захворювання та стани: поточний діагноз хвороби Крона; фульмінантний коліт та/або токсичний мегаколон; виразковий коліт, обмежений прямою кишкою; попереднє проведення колектомії (тотальної або субтотальної), наявність ілеоанального мішка, мішка Кока або ілеостоми або планування проведення операції на кишечнику; застосування препаратів, заборонених у дослідженні, як зазначено у протоколі, наприклад, кортикостероїдних засобів, імунодепресантів.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Упадацитиніб, 45 мг Для перорального введення Номер партії: 18-002961, 18-006946, 18-007004</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо: відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для перорального введення. Номер партії: 18-003347</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основним кінцевим параметром була відносна кількість пацієнтів, у яких у Тиждень 8 досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо (визначається як ≤ 1 балу та не більше, ніж на початку дослідження, за підшкалою частоти випорожнень (SFS), 0 балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) та ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою). Примітка: ознаки контактної кровоточивості слизової під час ендоскопії у пацієнтів із, в іншому, «незначною» ендоскопічною активністю оцінювалися як 2 бали за ендоскопічною підшкалою.</p> <p>Наведені нижче ранжовані другорядні кінцеві параметри оцінювали у Тиждень 8 або Тиждень 2 (лише клінічну відповідь за частковою шкалою Мейо):</p> <ul style="list-style-type: none"> Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками покращення (визначається як ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою).

	<ul style="list-style-type: none"> • Відносна кількість пацієнтів з ендоскопічними ознаками ремісії (визначається як 0 балів за ендоскопічною підшкалою). • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за адаптованою шкалою Мейо (визначається як зниження кількості балів за адаптованою шкалою Мейо на ≥ 2 бали порівняно з початковим періодом та на $\geq 30\%$ порівняно з початковим періодом ПЛЮС зниження кількості балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) на ≥ 1 балу або абсолютна кількість балів за підшкалою RBS ≤ 1). • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна відповідь за частковою шкалою Мейо (визначається як зниження кількості балів на ≥ 1 бал порівняно з початковим періодом та на $\geq 30\%$ порівняно з початковим періодом ПЛЮС зниження кількості балів за підшкалою ректальної кровотечі (RBS) на ≥ 1 бал або абсолютна кількість балів за підшкалою RBS ≤ 1). • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася покращення стану слизової оболонки за результатами гістологічного та ендоскопічного дослідження (визначається як ≤ 1 балу за ендоскопічною підшкалою та $\leq 3,1$ балів за шкалою Гебса). • Відносна кількість пацієнтів, які повідомили про відсутність невідкладних позивів до дефекації. • Відносна кількість пацієнтів, які повідомили про відсутність болю в животі. • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася гістологічне покращення. • Зміна загальної кількості балів при оцінці за допомогою опитувальника для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (IBDQ) порівняно з початковим періодом. • Відносна кількість пацієнтів із загоєнням слизової оболонки (0 балів за ендоскопічною підшкалою та <2 балів за шкалою Гебса). • Зміна результату оцінки втомі за допомогою опитувальника для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання (FACIT-F) порівняно з початковим періодом. <p>Фармакокінетика: Середні величини (стандартне відхилення) концентрації упадацитинібу у плазмі крові після введення дози 45 мг 1 раз на добу узагальнювали для кожного моменту визначення після введення.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Протягом дослідження оцінювали побічні явища, визначали життєво важливі показники, проводили фізикальне обстеження, лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі), а також аналізували скарги на препарат.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: Основним кінцевим параметром ефективності було досягнення клінічної ремісії за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8. Основним параметром оцінки була різниця відносної кількості пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 8, незалежно від можливого дострокового припинення прийому досліджуваного препарату та без початку застосування або підвищення дози кортикостероїдів у зв'язку з виразковим колітом, у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг 1 раз на добу та у групі застосування плацебо при використанні популяції, згрупованої залежно від призначеного лікування (ITT). При аналізі основного кінцевого параметру ефективності основним підходом для обробки відсутніх даних був метод NRI-C. На підставі цього підходу NRI-C будь-який пацієнт, для якого не було проведено обстеження під час попередньо визначеного допустимого відхилення від дати візиту (або через пропуск обстеження, або через дострокове припинення участі у дослідженні), класифікувався як пацієнт з відсутністю відповіді під час цього візиту, за винятком випадку відсутності даних через інфікування COVID-19 або через логістичні обмеження, пов'язані з пандемією COVID-19, і у такому разі для поповнення відсутніх даних використовувався метод множинної підстановки (MI). При проведенні основного аналізу порівнювали відносну кількість пацієнтів, у яких досягалася клінічна ремісія, у групі лікування упадацитинібом і групі застосування плацебо при використанні популяції ITT1.</p>

<p>Різницю основного кінцевого параметру ефективності між групами лікування оцінювали за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хенселя (СМН) при стратифікації за статусом неадекватної відповіді на біологічні засоби (неадекватна відповідь на біологічні засоби проти неадекватної відповіді на небіологічні засоби), а також за початковим використанням кортикостероїдів (так проти ні) та початковою кількістю балів за адаптованою шкалою Мейо (≤ 7 проти > 7). Для різниці між групами лікування розраховували двосторонній 95% довірчий інтервал на основі критерію СМН.</p> <p>Аналіз чутливості для основного кінцевого параметру проводили при використанні підходу «відсутність відповіді» без спеціальної обробки даних, відсутніх через COVID-19 (підхід NRI-NC), а також при використанні гібридного методу множинної підстановки (НМІ) та аналізу на підставі спостережуваних даних (АО). Крім того, було проведено додатковий аналіз з виключенням пацієнтів з певними відхиленнями від протоколу.</p> <p>При аналізі другорядних кінцевих параметрів ефективності, отриманих під час Частини 1, для порівняння бінарних кінцевих параметрів використовували критерій СМН та популяцію ITT1. При аналізі бінарних другорядних кінцевих параметрів ефективності основною методикою для обробки відсутніх даних був підхід NRI-C. А для аналізу чутливості використовували підхід NRI-NC, а також проводили аналіз на підставі спостережуваних даних. Безперервні другорядні кінцеві параметри аналізували за допомогою моделі зі змішаними ефектами для повторних вимірювань (MMRM) у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг 1 раз на добу та у групі застосування плацебо при використанні популяції ITT1. Для безперервних другорядних кінцевих параметрів також проводили аналіз на підставі спостережуваних даних, а також при використанні методу множинної підстановки на основі критерію дельта (ретроспективно).</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Індивідуальні величини концентрації упадацитинібу в плазмі крові, визначені під час кожного візиту у дослідженні, наводилися у вигляді таблиці та узагальнювалися за допомогою відповідних статистичних методів.</p> <p>Безпека:</p> <p>Стандартний аналіз безпеки включав повідомлення про побічні ефекти, побічні ефекти, що становлять особливий інтерес, результати лабораторних аналізів та результати визначення життєво важливих показників. Усі порівняння параметрів безпеки проводилися між групами застосування упадацитинібу та групою застосування плацебо при використанні набору даних для аналізу безпеки. Параметри безпеки узагальнювали для кожного лікування відповідно до того лікування, яке фактично отримував пацієнт. Було узагальнено абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких спостерігалися побічні ефекти, що з'явилися під час лікування. Відмінності безперервних змінних параметрів безпеки (наприклад, зміна результатів лабораторних аналізів і результатів визначення життєво важливих показників порівняно з початковим періодом) між групами лікування оцінювали за допомогою моделі варіаційного аналізу (ANOVA), в якій як фактор використовували спосіб лікування.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 6. Демографічні характеристики (популяція ITT1)			
	Параметр	Плацебо (N = 174)	Упадацитиніб, 45 мг (N = 341)	Загалом (N = 515)
Стать – n (%)				
Жіноча	67 (38,5)	127 (37,2)	194 (37,7)	
Чоловіча	107 (61,5)	214 (62,8)	321 (62,3)	
Вік (роки)				
n	174	341	515	
Середня величина (стандартне відхилення)	42,2 (14,35)	42,1 (14,74)	42,2 (14,59)	
Медіана	42,0	40,0	40,0	
Мінімум, максимум	17,75	17,74	17,75	
Вікова група 1 – n (%)				
<18 років	3 (1,7)	6 (1,8)	9 (1,7)	
≥18 років - <40 років	79 (45,4)	158 (46,3)	237 (46,0)	
≥40 років - <65 років	79 (45,4)	144 (42,2)	223 (43,3)	
≥65 років	13 (7,5)	33 (9,7)	46 (8,9)	
Етнічна приналежність – n (%)				
Іспанці або латиноамериканці	16 (9,2)	26 (7,6)	42 (8,2)	
Не іспанці і не латиноамериканці	158 (90,8)	315 (92,4)	473 (91,8)	
Раса – n (%)				
Європеїдна	124 (71,3)	234 (68,6)	358 (69,5)	
Афроамериканська	6 (3,4)	11 (3,2)	17 (3,3)	
Азіатська	41 (23,6)	94 (27,6)	135 (26,2)	
Американські індіанці або уродженці Аляски	1 (0,6)	0	1 (0,2)	
Корінні гавайці або уродженці інших островів у Тихому океані	1 (0,6)	0	1 (0,2)	
Змішана	1 (0,6)	2 (0,6)	3 (0,6)	
Індекс маси тіла (кг/м ²)				
n	174	341	515	
Середня величина (стандартне відхилення)	25,4 (5,94)	25,1 (5,33)	25,2 (5,54)	
Медіана	24,2	24,2	24,2	
Мінімум, максимум	15,6; 49,2	14,9; 51,1	14,9; 51,1	
Група індексу маси тіла – n (%)				
<25 кг/м ²	96 (55,2)	195 (57,2)	291 (56,5)	
≥25 – 30 кг/м ²	45 (25,9)	100 (29,3)	145 (28,2)	
≥30 кг/м ²	33 (19,0)	46 (13,5)	79 (15,3)	
ITT1 = популяція пацієнтів під час Частини 1, згрупована залежно від призначеного лікування; SD = стандартне відхилення; UPA = упадацитиніб				
Примітка: відносну кількість розраховували на підставі наявних величин.				
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>Основний кінцевий параметр – клінічна ремісія за адаптованою шкалою Мейо та всі ранжовані другорядні кінцеві параметри досягалися при лікуванні упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо, величина P становила < 0,001 для всіх кінцевих параметрів, оцінених у Тиждень 8, та для клінічної відповіді за частковою адаптованою шкалою Мейо у Тиждень 2.</p> <p>Результати аналізу цих кінцевих параметрів продемонстрували перевагу лікування упадацитинібом у дозі 45 мг для декількох показників покращення: для активності захворювання та симптомів, результатів ендоскопічної та гістологічної оцінки, біомаркерів /об'єктивних показників запалення та якості життя. Крім того, подальше лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу до Тижня 16 продемонструвало потенційну користь для пацієнтів, у яких не досягалася відповідь до Тижня 8 індукційної терапії упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на добу.</p> <p>У пацієнтів, яким проводили індукційне лікування упадацитинібом у дозі 45 мг 1 раз на</p>			

	<p>добу протягом 8 тижнів, також спостерігалось більш виразне покращення порівняно з початковим періодом за усіма показниками якості життя, що було продемонстровано більшими змінами порівняно з початковим періодом у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 порівняно з плацебо для результатів оцінки за допомогою анкет IBDQ, EQ-5D-5L, порушення активності, кількості балів за шкалами FACIT-F, UC-SQ і SF-36. Покращення спостерігалось вже на Тижні 2.</p> <p>Ці результати демонструють, що упадацитиніб у дозі 45 мг 1 раз на добу є ефективним засобом для індукційного лікування активного виразкового коліту середнього та тяжкого ступеня тяжкості.</p> <p>Результати аналізу фармакокінетики:</p> <p>Середня концентрація упадацитинібу у плазмі крові протягом 24 годин після введення дози 45 мг 1 раз на добу коливалася від 12,2 нг/мл до 98,5 нг/мл. Концентрація у плазмі крові відповідала фармакокінетиці упадацитинібу, яку раніше було охарактеризовано в інших дослідженнях із застосуванням упадацитинібу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Під час Частини 1 відносна кількість пацієнтів з побічними ефектами, побічними ефектами, які, ймовірно, були пов'язаними з досліджуваним препаратом, була вищою у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо. Відносна кількість пацієнтів із серйозними побічними ефектами, тяжкими побічними ефектами та побічними ефектами, що призвели до припинення лікування, була меншою у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо. Жоден пацієнт не помер. У групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо у більшій відносній кількості пацієнтів відмічались побічні ефекти в таких категоріях побічних ефектів, що становлять особливий інтерес, як опортуністичні інфекції, за винятком туберкульозу та оперізуючого герпес, оперізуючий герпес, нейтропенія, підвищення концентрації креатинфосфокінази, порушення функції печінки, анемія та лімфопенія. • Під час Частини 1 єдиним побічним явищем, про які повідомлялося для $\geq 5\%$ пацієнтів у групі застосування плацебо, був головний біль. Під час Частини 1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг найчастішими повідомленими побічними явищами (у $\geq 4\%$ пацієнтів) були акне, підвищення концентрації креатинфосфокінази в крові та анемія. • Під час Частини 1 серйозні побічні ефекти були зареєстровані у 4,5% пацієнтів у групі застосування плацебо та у $< 4\%$ пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг. Найчастішим повідомленим серйозним побічним явищем було посилення виразкового коліту. • Жодних явищ не було зареєстровано у таких категоріях побічних ефектів, що становлять особливий інтерес, як активний туберкульоз, злоякісні захворювання, злоякісні захворювання, за винятком немеланомного раку шкіри, немеланомний рак шкіри, лімфома, дисфункція нирок та підтвержене при експертній оцінці тяжке небажане серцево-судинне явище. Під час Частини 1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів (4,7%, 16 пацієнтів) відмічались такі побічні ефекти, як підвищення концентрації креатинфосфокінази, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (1,1%, 2 пацієнта). У групі застосування упадацитинібу 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів відмічалася нейтропенія (4,4%), лімфопенія (1,7%), анемія (4,4%) та порушення функції печінки (2,9%) порівняно з групою застосування плацебо (0%; 0,6%; 2,3% та 0,6% відповідно). Крім того, у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у меншій відносній кількості пацієнтів відмічались випадки підтвердженої при експертній оцінці перфорації шлунково-кишкового тракту (0%) та випадки підтвердженої венозних тромбоемболічних явищ (0%) порівняно з групою застосування плацебо (відповідно 0,6% і 0,6%). • Під час Частини 1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо спостерігалось більше середнє зниження концентрації

	<p>гемоглобіну, кількості тромбоцитів і нейтрофілів у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом. Для кількості лімфоцитів середнє зниження було подібним у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг і групі застосування плацебо.</p> <ul style="list-style-type: none">• Під час Частини 1 у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг порівняно з групою застосування плацебо спостерігалось середнє збільшення концентрації АСТ, АЛТ, креатинінази креатиніну та холестерину у Тиждень 8 порівняно з початковим періодом.• Під час Частини 1 у групі застосування плацебо у більшій відносній кількості пацієнтів відмічалось зниження концентрації гемоглобіну 3-го ступеня порівняно з пацієнтами у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг. У групі застосування упадацитинібу 45 мг у більшій відносній кількості пацієнтів відбувалось зниження кількості нейтрофілів або лімфоцитів \geq 3-го ступеня порівняно з групою застосування плацебо. У жодного пацієнта не відмічалось зниження кількості тромбоцитів або кількості лейкоцитів 3-го ступеня, і у жодного пацієнта не відмічалось зниження концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів або лімфоцитів 4-го ступеня.• Серед життєво важливих показників найчастішим потенційно клінічно значущим спостережуваним порушенням життєво важливих показників було збільшення маси тіла на $> 7\%$ у пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг (9,3% пацієнтів) порівняно з 2,3% пацієнтів у групі застосування плацебо.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Упадацитиніб у дозі 45 мг один раз на день як засіб для індукційного лікування протягом 8 тижнів дозволяв досягти значно кращих показників порівняно з плацебо – більшої частоти клінічної ремісії як основного кінцевого параметру, а також покращення всіх ранжованих другорядних кінцевих параметрів. Ефективність була продемонстрована для всіх симптоматичних, ендоскопічних, гістологічних показників та кінцевих параметрів, пов'язаних з якістю життя.</p> <p>У цьому дослідженні було зареєстровано загалом 9 підлітків, серед яких 6 пацієнтів при рандомізації розподілили до групи застосування упадацитинібу у дозі 45 мг один раз на добу, а 3 пацієнтів – до групи застосування плацебо. Через таку невелику кількість підлітків не можна зробити певні висновки стосовно ефективності та безпеки. У цих пацієнтів було зареєстровано 4 побічних явища у групі застосування плацебо та 3 побічних явища у групі застосування упадацитинібу у дозі 45 мг один раз на добу. У групі застосування плацебо було повідомлено про 1 серйозне побічне явище. Жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою, не було ідентифіковано.</p> <p>Лікування упадацитинібом у дозі 45 мг один раз на добу для індукційного лікування загалом було безпечним і добре переносилося пацієнтами. Жодних нових ризиків для безпеки порівняно з відомим профілем безпеки упадацитинібу не було виявлено. Результати підтверджують доцільність застосування упадацитинібу у дозі 45 мг один раз на добу як засобу для індукційної терапії у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного виразкового коліту.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



ЗВІТ
про клінічне випробування
№ M16-098

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційного посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі С.р.л. (AbbVie S.r.l), ЕббВі Айрленд НЛ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.), ЕббВі Інк. (AbbVie Inc).
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 дослідження для оцінки безпечності та ефективності упадацитинібу у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІ/ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 24 жовтня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 26 листопада 2020 р. (дата закриття бази даних).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	62 центри проведення дослідження у 20 країнах: Австралія, Бельгія, Канада, Хорватія, Чеська Республіка, Данія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Угорщина, Японія, Нідерланди, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Республіка Корея, Іспанія, Швеція, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 170; Фактична: 187.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: <u>Період 1</u> 1. Оцінити ефективність упадацитинібу порівняно з плацебо стосовно зменшення ознак і симптомів, що вимірюється за відносною кількістю пацієнтів, у яких досягається відповідь – 40 балів за шкалою Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS) на Тижні 14 у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі, у яких відмічалася неадекватна відповідь на застосування принаймні двох нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), непереносимість НПЗЗ або протипоказання до НПЗЗ, а також які раніше не застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання. 2. Оцінити безпечність та переносимість упадацитинібу у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі, у яких відмічалася неадекватна відповідь на застосування принаймні двох НПЗЗ, непереносимість НПЗЗ або протипоказання до НПЗЗ, а також які раніше не застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання. <u>Період 2</u> Оцінити безпечність, переносимість та ефективність упадацитинібу протягом 2 років лікування у пацієнтів, які завершили Період 1.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це поточне дослідження є багатоцентровим дослідженням фази 2/3, яке включає 2 періоди. Період 1 був 14-тижневим періодом з проведенням рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого лікування у паралельних групах для порівняння безпечності та ефективності упадацитинібу у дозі 15 мг один раз на добу порівняно з плацебо у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі, у яких відмічалася неадекватна відповідь щонайменше на 2 НПЗЗ при їх застосуванні протягом принаймні 4-тижневого періоду у максимальних рекомендованих або переносимих дозах або у яких відмічалася непереносимість НПЗЗ або протипоказання до НПЗЗ, як було визначено дослідником, та які раніше не застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання.</p> <p>Статистичний аналіз для Періоду 1 (результати оцінки основних параметрів та головних другорядних параметрів ефективності в період до Тижня 14) і дані про безпечність, отримані в Період 1, раніше були представлені в 1-річному проміжному звіті про клінічне дослідження (CSR) для дослідження M16-098 (R&D/19/1043).</p> <p>Період 2 є відкритим, довгостроковим продовженням лікування для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, які завершили Період 1.</p> <p>Тривалість дослідження включала 35-денний період скринінгу; 14-тижневий період рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого лікування (Період 1); 90-тижневий період відкритого продовження лікування (Період 2); і візит подальшого спостереження через 30 днів. Поправки 2.01, 2.02 і 2.03 розширили період дослідження після Тижня 104, щоб забезпечити лікування упадацитинібом відповідно до запитів країни. На дату відсікання бази даних для складання цього проміжного звіту про дослідження всі учасники або достроково припинили участь, або завершили 104 тижні дослідження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Учасники дослідження – це чоловіки та жінки віком ≥ 18 років; з клінічним діагнозом анкілозуючого спондиліту, який відповідає модифікованим Нью-Йоркським критеріям для анкілозуючого спондиліту; з наявністю активної форми захворювання на початку дослідження, про що свідчить Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI) ≥ 4, а також з результатом оцінки пацієнтом загального болю в спині ≥ 4 балів за цифровою оцінкою шкалою (NRS) від 0 до 10 балів під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень; з наявністю неадекватної відповіді принаймні на 2 НПЗЗ при їх застосуванні протягом принаймні 4-тижневого періоду у максимальних рекомендованих або переносимих дозах або з наявністю непереносимості НПЗЗ або протипоказань до НПЗЗ, як було визначено дослідником, та які раніше не застосовували інгібітори Янус-кінази або біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання; не приймали жодних стандартних протиревматичних засобів, що модифікують перебіг захворювання (окрім дозволених), талідоміду або апреміласту протягом 28 днів або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, який період є довшим) перед візитом для початкових обстежень; можуть приймати кортикостероїди і НПЗЗ/анальгетики у стабільній дозі; а також в анамнезі яких не було запального артриту іншої етіології, крім аксіального спондилоартриту.</p>

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <p>Упадацитиніб в таблетках по 15 мг приймається перорально щодня, починаючи з Дня 1 (початок лікування), приблизно в один і той самий час доби кожного дня незалежно від приймання їжі.</p> <table border="1" data-bbox="528 526 1437 734"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Сила дії</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка</td> <td>15 мг</td> <td>«Е66Ві»</td> <td>17-000591 1000222143 1000204632 1000204858 1000233002 1000235629</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії	Упадацитиніб	пероральна	таблетка	15 мг	«Е66Ві»	17-000591 1000222143 1000204632 1000204858 1000233002 1000235629
Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії								
Упадацитиніб	пероральна	таблетка	15 мг	«Е66Ві»	17-000591 1000222143 1000204632 1000204858 1000233002 1000235629								
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препарат порівняння, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <p>Плацебо для упадацитиніб приймається перорально щодня, починаючи з Дня 1 (початок лікування), приблизно в один і той самий час доби кожного дня незалежно від приймання їжі.</p> <table border="1" data-bbox="528 907 1437 1016"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Сила дії</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Плацебо для упадацитинібу</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка</td> <td>Не є застосовним</td> <td>«Е66Ві»</td> <td>17-002079</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії	Плацебо для упадацитинібу	пероральна	таблетка	Не є застосовним	«Е66Ві»	17-002079
Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії								
Плацебо для упадацитинібу	пероральна	таблетка	Не є застосовним	«Е66Ві»	17-002079								
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>												
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Статистичний аналіз для Періоду 1 (результати оцінки основних параметрів та головних другорядних параметрів ефективності в період до Тижня 14) раніше був представлений в 1-річному проміжному звіті про клінічне дослідження (CSR) для дослідження M16-098 (R&D/19/1043). У цьому проміжному звіті про клінічне дослідження надаються сукупні дані, отримані до кінцевої дати – 26 листопада 2020 року, коли усі учасники завершили Тижень 104 або достроково припинили участь у дослідженні. Аналіз даних для Тижня 104 є остаточним аналізом ефективності.</p> <p>Для оцінки ефективності під час дослідження використовувалися такі дані: оцінка відповіді за шкалою Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS), результати оцінки за шкалою активності захворювання на анкілозуючий спондиліт (ASDAS), Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI); Батський функціональний індекс анкілозуючого спондиліту (BASFI); результати загальної оцінки пацієнтом активності захворювання (PtGA); результати загальної оцінки пацієнтом болю в спині; результати оцінки пацієнтом нічного болю в спині; результати загальної оцінки пацієнтом болю; результати оцінки якості життя при анкілозуючому спондиліті (QoL); індекс здоров'я за шкалою ASAS (HI); оцінка втоми за шкалою для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (FACIT-F); індекс тяжкості безсоння (ISI); оцінка погіршення продуктивності праці та активності (WPAI); лінійний метрологічний Батський індекс анкілозуючого спондиліту (BASMIlin) (називається BASMI); результати загальної оцінки лікарем активності захворювання (PGA); Маастрихтський індекс ентезитів при анкілозуючому спондиліті (MASES); кількість хворобливих і набряклих суглобів; результати магнітно-резонансної томографії (MPT), оцінка хребта та крижово-клубового суглоба за шкалою Консорціуму дослідження спондилоартриту Канади (SPARCC); оцінка дактиліту; рентгенологічне дослідження хребта (оцінка анкілозуючого спондиліту за модифікованою шкалою Стоука (mSASSS)), а також результати низькодозової комп'ютерної томографії (КТ).</p> <p>Фармакокінетика:</p>												

	<p>Зразки крові для кількісного аналізу упадацитинібу в плазмі брали під час певних візитів у дослідженні після візиту для початкових обстежень. Зразки крові під час візитів у Тиждень 2 і Тиждень 4 брали перед введенням досліджуваного препарату, якщо це було можливо. Під час усіх інших візитів зразки крові брали в будь-який час візиту.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Протягом усього періоду дослідження безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, та результатів проведення клінічних лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) як показників безпечності та переносимості.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність:</p> <p>Усі аналізи ефективності проводили при використанні повного набору даних для аналізу, що включає дані, отримані для всіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію та прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Аналіз основних кінцевих параметрів і головних другорядних кінцевих параметрів:</p> <p>Статистичний аналіз для Періоду 1 (результати оцінки основних параметрів та головних другорядних параметрів ефективності в період до Тижня 14) раніше були представлені в 1-річному проміжному звіті про клінічне дослідження (CSR) для дослідження M16-098 (R&D/19/1043).</p> <p>Аналіз довгострокової ефективності:</p> <p>Для кожної рандомізованої послідовності лікування було надано результати описового статистичного аналізу на підставі спостережуваних даних. Крім того, для кожної послідовності лікування надавалися результати точкової оцінки на підставі моделі та 95% довірчий інтервал при використанні моделі змішаних ефектів при повторних вимірюваннях (MMRM) для безперервних кінцевих параметрів та при використанні узагальненої лінійної змішаної моделі (GLMM) для бінарних кінцевих параметрів.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Індивідуальні величини концентрації упадацитинібу в плазмі узагальнювалися та наводилися у вигляді таблиці.</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз безпеки проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки, який включав усіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Оцінка безпеки включала результати оцінки побічних ефектів, які з'явилися під час лікування (TEAE), результати фізикального обстеження, результати лабораторних досліджень та результати визначення життєво важливих показників. У таблиці наводилася абсолютна та відносна кількість пацієнтів, у яких спостерігалися побічні ефекти (усі вони з'явилися під час лікування, якщо не було вказано інше), у кожній групі лікування, для кожного класу систем і органів (SOC) та кожного переважного терміну (PT) при використанні основного медичного словника для нормативно-правової діяльності. Крім того, надаються узагальнені дані про серйозні побічні явища та побічні явища за ступенем тяжкості та зв'язком з досліджуваним препаратом за результатами оцінки дослідником. У переліку наводяться серйозні побічні явища та побічні явища, які призвели до дострокового припинення участі у дослідженні. Для кожного візиту узагальнюються зміни життєво важливих показників, результати фізикального обстеження та клінічних лабораторних досліджень. У вигляді таблиці наводяться зсуви величин лабораторних параметрів у певні моменти часу порівняно з початковим періодом.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Таблиця 8. Основні демографічні характеристики всіх учасників, які пройшли рандомізацію, на початку дослідження (повний набір даних для аналізу)

	Плацебо (N = 94)	Упадацитиніб, 15 мг, один раз на добу (N = 93)	Загалом (N = 187)
Стать – п(%)			
Жіноча	25 (26,6)	30 (32,3)	55 (29,4)
Чоловіча	69 (73,4)	63 (67,7)	132 (70,6)
Етнічна приналежність – п(%)			
Іспанці або латиноамериканці	5 (5,3)	4 (4,3)	9 (4,8)
Не іспанці і не латиноамериканці	89 (94,7)	89 (95,7)	178 (95,2)
Раса – п(%)			
Європеоїдна	76 (80,9)	79 (84,9)	155 (82,9)
Афроамериканська	2 (2,1)	1 (1,1)	3 (1,6)
Азіатська	16 (17,0)	13 (14,0)	29 (15,5)
Вік (роки)			
Середня величина (стандартне відхилення)	43,7(12,07)	47,0 (12,78)	45,4 (12,50)
Медіана	44,0 (22,67)	48,0 (21,74)	46,0 (21,74)
Вікова група (роки) – п (%)			
<40	39 (41,5)	28 (30,1)	67 (35,8)
40-64	53 (56,4)	56 (60,2)	109 (58,3)
≥65	2 (2,1)	9 (9,7)	11 (5,9)
Вага (кг)			
Середня величина (стандартне відхилення)	80,2 (17,23)	79,0 (18,30)	79,6 (17,73)
Медіана (мінімум, максимум)	77,7 (55,157)	77,0 (47,149)	77,6 (47,157)
Вагова група (кг) – п (%)			
<60	6 (6,4)	14 (15,1)	20 (10,7)
≥60	88 (93,6)	79 (84,9)	167 (89,3)
Індекс маси тіла (кг/м ²)			
Середня величина (стандартне відхилення)	26,9 (5,05)	26,6 (4,88)	26,8 (4,96)
Медіана (мінімум, максимум)	26,1 (19,42)	26,2 (17,44)	26,1 (17,44)
Категорія індексу маси тіла (кг/м ²) – п (%)			
<25	40 (42,6)	37 (39,8)	77 (41,2)
≥25	54 (57,4)	56 (60,2)	110 (58,8)
Регіон – п (%)			
Північна Америка	10 (10,6)	9 (9,7)	19 (10,2)
Західна Європа	33 (35,1)	30 (32,3)	63 (33,7)
Східна Європа	34 (36,2)	36 (38,7)	70 (37,4)
Азія ^a	14(14,9)	12 (12,9)	26 (13,9)
Інший ^b	3 (3,2)	6 (6,5)	9 (4,8)
Вживання тютюну / нікотину – п (%)			
Поточне вживання	37 (39,41)	32 (34,4)	69 (36,9)
Колишнє вживання	15 (16,0)	18 (19,4)	33 (17,6)
Ніколи не вживали	42 (44,7)	43 (46,2)	85 (45,5)
Вживання алкоголю (%)			
Поточне вживання	63 (67,0)	55 (59,1)	118 (63,1)
Колишнє вживання	9 (9,6)	9 (9,7)	18 (9,6)
Ніколи не вживали	22 (23,4)	29 (31,2)	51 (27,3)

SD = стандартне відхилення

a. По 13 учасників були з Японії та Республіки Корея.

b. Австралія та Нова Зеландія.

Примітка: кількість пацієнтів для розрахунку кожного змінного параметру є такою, як зазначено у заголовку стовпця, якщо не вказано інше. Один і той самий пацієнт може бути поточним споживачем одного типу тютюну, колишнім споживачем іншого типу тютюну і може ніколи не вживати інший тип тютюну. Пацієнт буде зарахований до тієї категорії, яка є найближчою для користувача.

Перехресне посилання: таблиця 14.1_3, таблиця 14.1_4

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>При отриманні довгострокових даних протягом 2 років збільшення частоти відповіді ASAS40, BASDAI50, відповіді ASDAS (CRP) та інші показники активності захворювання послідовно продемонстрували довготривалу ефективність лікування упадацитинібом у дозі 15 мг 1 раз на добу у цій групі пацієнтів. Ці показники відповіді свідчили про схожу картину відповіді як для пацієнтів, рандомізованих для прийому упадацитинібу, так і для пацієнтів, яким при рандомізації спочатку призначили плацебо, а потім у Тиждень 14 перевели на прийом упадацитинібу, при цьому покращення відповіді спостерігалася до Тижня 40, і така відповідь зберігалася до Тижня 104. Відповідь ASAS20 та інші показники активності захворювання демонстрували картину відповіді, яка узгоджувалася з картою відповіді ASAS40, і це також призводило до збереження показників відповіді при застосуванні упадацитинібу до Тижня 104. Компоненти шкали ASAS і хворобливі стани ASDAS та категорії відповідей продемонстрували подібне покращення приблизно до Тижня 52 та збереження відповіді до Тижня 104 для пацієнтів, які були рандомізовані до групи застосування упадацитинібу, а також для пацієнтів, які спочатку при рандомізації приймали плацебо, а потім у Тиждень 14 перейшли на застосування упадацитинібу.</p> <p>При аналізі спостережуваних випадків було показано, що серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб та які продовжували таке лікування до Періоду 2, відносна кількість пацієнтів з парітальною ремісією (PR) за шкалою ASAS зросла з 34,1% пацієнтів на Тижні 24 до 50,0% пацієнтів на Тижні 52; а збережена відповідь на Тижні 104 спостерігалася у 51,4% пацієнтів. Подібним чином, у пацієнтів, яким при рандомізації призначили плацебо та які продовжили лікування протягом Періоду 2, було продемонстровано швидке покращення після переходу на упадацитиніб, і кількість пацієнтів з парітальною ремісією за шкалою ASAS склала 25,6% на Тижні 24, зросла до 45,2% на Тижні 52 та становила 43,7% на Тижні 104.</p> <p>Подібне покращення спостерігалася для функціональної активності (BASFI) і концентрації високочутливого C-реактивного білка (hsCRP), тобто для пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб, було продемонстровано збереження відповіді до Тижня 104. У пацієнтів, яким при рандомізації призначили плацебо та які у Тиждень 14 перейшли на застосування упадацитинібу, відбувалося швидке покращення, яке зберігалася до Тижня 104.</p> <p>Середнє зниження у Тиждень 104 порівняно з початковим періодом результатів оцінки запалення хребта та крижово-клубового суглоба за шкалою SPARCC і даними MPT було подібним у пацієнтів, яким одразу при рандомізації призначили упадацитиніб, і пацієнтів, які перейшли з плацебо на застосування упадацитинібу у Тиждень 14. Серед пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб, відповіді у Тиждень 14 та Тиждень 104 були подібними, і це вказує на те, що ступінь зменшення запалення хребта та крижово-клубових суглобів за даними MPT, досягнутий на Тижні 14, зберігався до Тижня 104. Для пацієнтів, яким при рандомізації призначили плацебо та які у Тиждень 14 перейшли на застосування упадацитинібу, ступінь зменшення запалення за даними MPT у Тиждень 104 був подібним до ступеня зменшення запалення у пацієнтів, яким при рандомізації одразу призначили упадацитиніб.</p> <p>На основі аналізу рентгенівських знімків хребта, оцінених при використанні шкали mSAS SS, середні зміни у Тиждень 104 порівняно з початковим періодом були так само значимими у пацієнтів, рандомізованих одразу для прийому упадацитинібу, і пацієнтів, які перейшли з плацебо на упадацитиніб у Тиждень 14. Рентгенологічні дані про прогресування за шкалою mSASSS доповнюються даними піддослідження з застосуванням низькодозової КТ, в якому загалом було продемонстровано низьку швидкість прогресування протягом 1 і 2 років.</p> <p>Результати аналізу фармакокінетики:</p> <p>У пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу, середня концентрація упадацитинібу у плазмі у межах 24-годинного інтервалу між введеннями коливалася від 5,81 нг/мл до 32,6 нг/мл. Ці результати узгоджуються з фармакокінетикою упадацитинібу, яку раніше спостерігали у пацієнтів з ревматоїдним артритом.</p>
-------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

21. Результати безпеки	Результати оцінки безпеки <p>До кінцевої дати закриття бази даних найчастішими побічними явищами при корекції на тривалість лікування були побічні явища з боку таких класів систем і органів: інфекції та інвазії, шлунково-кишкові розлади, результати лабораторних досліджень, а також розлади опорно-рухового апарату та сполучних тканин. Побічними ефектами, пов'язаними з досліджуваним препаратом, які відмічалися з частотою ≥ 3 випадків на 1 пацієнто-рік (кількість випадків/100 пацієнто-років), були підвищення концентрації креатинфосфокінази у крові, назофарингіт та інфекція верхніх дихальних шляхів. До кінцевої дати закриття бази даних було зареєстровано 19 серйозних побічних явищ (6,2 випадків /100 пацієнто-років) у пацієнтів, які прийняли ≥ 1 дозу упадацитинібу, одне з цих явищ (підвищення концентрації креатинфосфокінази в крові) було розцінено як таке, що мав обґрунтовану ймовірність зв'язку з досліджуваним препаратом. У довгострокових даних було зареєстровано 17 явищ (5,5 випадків /100 пацієнто-років), які призвели до припинення застосування досліджуваного препарату. До кінцевої дати закриття бази даних жоден пацієнт не помер.</p> <p>До кінцевої дати закриття бази даних у пацієнтів, які приймали упадацитиніб, не було зареєстровано жодних таких побічних ефектів, як серйозна інфекція, немеланомний рак шкіри, лімфома, підтверджена перфорація шлунково-кишкового тракту, ниркова дисфункція, туберкульоз в активній формі або підтвержене значне небажане серцево-судинне явище (МАСЕ). Нижче узагальнюються побічні ефекти, що представляють особливий інтерес, які виникали у ≥ 1 пацієнта, який прийняв ≥ 1 разу упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу:</p> <ul style="list-style-type: none">• У пацієнтів, які приймали упадацитиніб, частота підвищення концентрації креатинфосфокінази становила 11,3 випадків/ 100 пацієнто-років. Жодний випадок підвищення концентрації креатинфосфокінази у крові не призвів до припинення прийому досліджуваного препарату, і більшість з таких випадків були безсимптомними. Один випадок підвищення концентрації креатинфосфокінази (4-й ступінь) був серйозним і супроводжувався одночасним підвищенням рівня концентрації АЛТ, АСТ і тривалим підвищенням концентрації білірубину після інтенсивних фізичних навантажень (важка атлетика). У чотирьох додаткових пацієнтів спостерігалось безсимптомне підвищення концентрації креатинфосфокінази 4-го ступеня; при цьому рівень креатинфосфокінази майже нормалізувався або повністю нормалізувалися з переривання прийому досліджуваного препарату або без переривання лікування. Жодний випадок підвищення концентрації креатинфосфокінази 4-го ступеня не призвів до дострокового припинення прийому досліджуваного препарату.• Частота порушення функції печінки становила 10,4 випадків/100 пацієнто-років. Жодний випадок порушення функції печінки не був серйозним, більшість випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості та проявлялися транзиторним безсимптомним підвищенням концентрації трансаміназ.• Опортуністична інфекція була зареєстрована у 1 пацієнта, у якого відмічалось 2 випадки (0,6 випадків/100 пацієнто-років) кандидозу стравоходу. (Про ці випадки вже повідомлялося в 1-річному проміжному звіті про клінічне дослідження M16-098 [R&D/19/1043]).• У 4 пацієнтів було зареєстровано 5 побічних явищ у вигляді оперізувального герпесу (1,6 випадків/100 пацієнто-років). Внаслідок цього один пацієнт припинив прийом досліджуваного препарату. Усі випадки були несерйозними, мали легкий або помірний ступінь тяжкості та обмежувалися одним дерматомом. (Про ці випадки вже повідомлялося в 1-річному проміжному звіті про клінічне дослідження M16-098 [R&D/19/1043]).• Повідомлялося про один випадок злоякісного захворювання (0,3 випадків/100 пацієнто-років). Побічне явище у вигляді плоскоклітинного раку язика було підтверджено при біопсії та повідомлялося як злоякісне захворювання стадії IVa (стадія T4a N2c MO). Дослідник розцінив це явище як таке, що не має обґрунтованого зв'язку з досліджуваним препаратом. Цей 60-річний пацієнт був колишнім курцем (1 пачка на день \times 40 років), і перед постановкою цього діагнозу
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>він приймав досліджуваний препарат протягом < 5 місяців. (Про цей випадок вже повідомлялося в 1-річному проміжному звіті про клінічне дослідження M16-098 [R&D/19/1043]).</p> <ul style="list-style-type: none">• Усі побічні явища у вигляді нейтропенії, анемії та лімфопенії були несерйозними побічними ефектами, і жодний випадок не призвів до припинення прийому досліджуваного препарату.• Було зареєстровано один випадок венозної тромбоемболії. При експертній оцінці це явище було визнано легеневою емболією і призвело до припинення прийому досліджуваного препарату, а дослідником це явище було розцінено як не пов'язане з досліджуваним препаратом, оскільки існували фактори ризику тромбозу, включаючи попередній тромбоз гомілки, порушення толерантності до глюкози, куріння сигарет, сидячий спосіб життя та ожиріння. <p>Профіль безпеки, який спостерігався у дослідженні при анкілозуючому спондиліті, загалом узгоджувався з вже відомим профілем безпеки упадацитинібу. Жодних нових значних проблем, пов'язаних з безпекою, виявлено не було.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У цьому дослідженні за участю дорослих пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі досягався основний кінцевий критерій ефективності на Тижні 14, а також інші критерії ефективності, скориговані за множинністю вимірювань, і покращення клінічно значущих кінцевих параметрів, пов'язаних з ознаками та симптомами, болем, фізичною функцією, іншими наслідками, пов'язаними зі здоров'ям, та зменшення запалення на знімках. Основні результати оцінки ефективності протягом Періоду 1 (Тиждень 14) і результати, отримані протягом 1 року, описуються у проміжному 1-річному звіті про клінічне дослідження M16-098 (R&D/19/1043).</p> <p>Ефекти лікування упадацитинібом зберігалися до Тижня 104. На додаток до довгострокової ефективності у вигляді зменшення ознак і симптомів та покращення інших кінцевих параметрів спостерігалася низька швидкість розвитку рентгенологічних ознак прогресування на рентгеновських знімках хребта, а також на знімках хребта, отриманих за допомогою низькодозової КТ.</p> <p>Профіль безпеки упадацитинібу в дозі 15 мг при його тривалому застосуванні загалом залишався незмінним. На підставі результатів оцінки ефективності та безпеки в період до Тижня 104 дослідження зроблено висновок, що профіль співвідношення переваг і ризику упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу залишається сприятливим.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні

ДЛЯ
ДОКУМЕНТАЦІЇ
(підпис)
Новак В.В.

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ M19-944 частина 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційного посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі С.р.л. (AbbVie S.r.l.), ЕббВі Айрленд НЛ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.), ЕббВі Інк. (AbbVie Inc).
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	Рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження III фази у рамках програми для оцінки ефективності та безпечності упадацитинібу у дорослих людей з аксіальним спондилоартритом з подальшим періодом ремісії-відміни лікування
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 26 листопада 2019 р. Останній візит останнього пацієнта: 26 серпня 2021 р. (Тиждень 14).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	119 центрів проведення дослідження у 22 країнах: Аргентина, Австралія, Бразилія, Болгарія, Канада, Китай, Чеська Республіка, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Японія, Мексика, Нова Зеландія, Польща, Російська Федерація, Південна Корея, Іспанія, Тайвань, Туреччина, Україна, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 386; Фактична: 420.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: Загальні цілі дослідження є такими: <u>Подвійний сліпий період</u> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити ефективність упадацитинібу порівняно з плацебо для зменшення ознак і симптомів у дорослих пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту (Дослідження 2); Оцінити безпечність та переносимість упадацитинібу у дорослих пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (Дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту (Дослідження 2). <u>Відкритий подовжений період:</u> Оцінити безпечність та переносимість упадацитинібу при тривалому лікуванні у дорослих пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують

	<p>перебіг захворювання, та які завершили подвійний сліпий період (Дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту, які завершили подвійний сліпий період (Дослідження 2).</p> <p><u>Період ремісії-відміни лікування:</u></p> <p>Оцінити ступінь підтримки контролю захворювання після відміни лікування упадацитинібом.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Методологія:</p> <p>Це поточне дослідження є багатоцентровим дослідженням III фази, яке включає два незалежних дослідження для пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (Дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту (Дослідження 2). Подальші розділи цього документа стосуватимуться Дослідження 1 (для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання), тоді як Дослідження 2 (для пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту) згадуватиметься лише за потреби для загального контексту. Дослідження 1 (для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання) складається з 35-денного періоду скринінгу; 14-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду лікування у паралельних групах (подвійний сліпий період); 90-тижневого період відкритого, довгострокового подовженого лікування (відкритий подовжений період) і візиту подальшого спостереження через 30 днів (візит подальшого спостереження).</p> <p>Замість візиту подальшого спостереження через 30 днів може відбутися розмова по телефону, щоб визначити статус будь-яких поточних побічних явищ/серйозних побічних явищ або отримати необхідну інформацію про будь-які нові побічні явища/серйозні побічні явища; ці пацієнти вважатимуться такими, які завершили участь у дослідженні.</p> <p>Під час подвійного сліпого періоду Дослідження 1 (для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання) для пацієнтів провели рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1 до двох груп лікування: група 1: упадацитиніб у дозі 15 мг один раз на день (N = 193) або група 2: плацебо один раз на добу (N = 193).</p> <p>Під час відкритого подовженого періоду пацієнтів у групі застосування плацебо у Тиждень 14 перевели на лікування упадацитинібом у дозі 15 мг 1 раз на добу.</p> <p>Пацієнти, у яких у Тиждень 104 буде спостерігатися ремісія, матимуть право на участь у дослідженні під час періоду ремісії-відміни лікування. За такими пацієнтами буде здійснюватися спостереження без лікування досліджуванним препаратом і буде оцінюватися можливе загострення хвороби в період до Тижня 152. Пацієнти, у яких відбудеться загострення, прийматимуть відкритий упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу з моменту загострення протягом 24 тижнів (повторне лікування) або довше відповідно до місцевих вимог у країні. За пацієнтами, у яких не відбудеться загострення, буде продовжено спостереження без лікування упадацитинібом до Тижня 152. Пацієнти, у яких у Тиждень 104 не відбулося ремісії, завершать участь у дослідженні після візиту подальшого спостереження через 30 днів АБО такі пацієнти, у разі необхідності, матимуть можливість розпочати відкрите лікування упадацитинібом, але лише до попередньо визначеного періоду відповідно до місцевих вимог у країні.</p> <p>У цьому звіті про клінічне дослідження наводяться повні результати, отримані протягом 14-тижневого періоду у Дослідженні 1 для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання. Дані про</p>

	ефективність представлені до Тижня 14. Дані про безпеку та про розподіл пацієнтів представлені до кінцевої дати відсікання бази даних (26 серпня 2021 р.), що включає узагальнені дані на Тижень 14 та всі доступні довгострокові дані.												
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз та основні критерії включення:</p> <p>Учасники дослідження – це чоловіки та жінки віком ≥ 18 років; з клінічним діагнозом анкілозуючого спондиліту, який відповідає модифікованим Нью-Йоркським критеріям для анкілозуючого спондиліту; у них не повинно бути тотального анкілозу хребта; повинна бути активна форма захворювання на початку дослідження, про що свідчить Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI) ≥ 4, а також повинен бути результат оцінки пацієнтом загального болю в спині ≥ 4 балів за цифровою оцінною шкалою (NRS) від 0 до 10 балів під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень; крім того, у пацієнтів повинна відмічатися неадекватна відповідь принаймні на 2 нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) при їх застосуванні протягом принаймні 4-тижневого періоду у максимальних рекомендованих або переносимих дозах або у них повинна відмічатися непереносимість НПЗЗ або протипоказання до НПЗЗ, як було визначено дослідником, пацієнти повинні були раніше застосовувати 1 або 2 біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання, і повинні були припинити таку терапію через недостатню ефективність або непереносимість; при цьому у дослідження не включалися пацієнти, у яких відмічалася недостатня ефективність як інгібітора фактора некрозу пухлини, так і інгібітора інтерлейкіну-17; крім того, в анамнезі у пацієнтів не повинно було бути запального артриту іншої етіології, крім аксіального спондилоартриту.</p>												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <p>Упадацитиніб в таблетках по 15 мг приймається перорально щодня, починаючи з Дня 1 (початок лікування), приблизно в один і той самий час доби кожного дня незалежно від приймання їжі.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Сила дії</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка</td> <td>15 мг</td> <td>«Е66Ві»</td> <td>1000312663, 1000312666, 1000327696, 1000340581, 1000344243, 1000344249, 1000364778</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії	Упадацитиніб	пероральна	таблетка	15 мг	«Е66Ві»	1000312663, 1000312666, 1000327696, 1000340581, 1000344243, 1000344249, 1000364778
Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії								
Упадацитиніб	пероральна	таблетка	15 мг	«Е66Ві»	1000312663, 1000312666, 1000327696, 1000340581, 1000344243, 1000344249, 1000364778								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо для упадацитинібу приймається перорально щодня, починаючи з Дня 1 (початок лікування), приблизно в один і той самий час доби кожного дня незалежно від приймання їжі.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Сила дії</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Плацебо для упадацитинібу</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка</td> <td>Не є застосовним</td> <td>«Е66Ві»</td> <td>1000291465, 1000303051</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії	Плацебо для упадацитинібу	пероральна	таблетка	Не є застосовним	«Е66Ві»	1000291465, 1000303051
Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії								
Плацебо для упадацитинібу	пероральна	таблетка	Не є застосовним	«Е66Ві»	1000291465, 1000303051								
15. Супутня терапія	Не є застосовним												
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність:</p> <p>Для оцінки ефективності під час дослідження проводилися, крім іншого, такі обстеження: оцінка відповіді згідно з критеріями Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS), включаючи відповіді ASAS 20/40 і часткову ремісію (PR); оцінка за шкалою активності захворювання на анкілозуючий спондиліт відповіді (ASDAS) та оцінка відповіді ASDAS, включаючи оцінку за підшкалами шкали ASDAS для неактивного захворювання (ID), низької активності захворювання (LDA), значного покращення та клінічно значущого покращення;</p>												

	<p>оцінка Батського індексу активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI), включаючи оцінку відповіді BASDAI50; загальна оцінка пацієнтом болю в спині; оцінка пацієнтом нічного болю в спині; загальна оцінка пацієнтом активності захворювання (PtGA); загальна оцінка пацієнтом болю; оцінка Батського функціонального індексу анкілозуючого спондиліту (BASFI); оцінка якості життя при анкілозуючому спондиліті (QoL); оцінка індексу здоров'я за шкалою ASAS (HI); оцінка лінійного метрологічного Батського індексу анкілозуючого спондиліту (BASMI_{lin}); оцінка Маастрихтського індексу ентезитів при анкілозуючому спондиліті (MASES); визначення концентрації високочутливого С-реактивного білка (hsCRP), результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) та оцінка хребта та крижово-клубового суглоба за шкалою Консорціуму дослідження спондилоартриту Канади (SPARCC); визначення початку екстреного лікування; оцінка анкілозуючого спондиліту за модифікованою шкалою Стоука для хребта (mSASSS); оцінка якості життя за Європейською шкалою, що складається з 5 категорій та 5 рівнів (EQ-5D-5L); оцінка втомі за шкалою для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (FACIT-F); оцінка використання НПЗЗ; оцінка використання опіоїдів; оцінка фізичної активності за допомогою переносного пристрою; загальна оцінка лікарем активності захворювання (PGA); оцінка стану здоров'я за допомогою короткої форми опитування, що складається з 36 пунктів (SF-36); визначення кількості хворобливих і набряклих суглобів; визначення тривалості періоду до спалаху захворювання; а також оцінка погіршення продуктивності праці та активності (WPAI).</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Зразки крові для кількісного аналізу упадацитинібу в плазмі брали під час певних візитів у дослідженні після візиту для початкових обстежень. Зразки крові під час візитів у Тиждень 2 і Тиждень 8 брали перед введенням досліджуваного препарату, якщо це було можливо. Під час усіх інших візитів зразки крові брали в будь-який час візиту.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <p>Протягом усього періоду дослідження безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників та результатів проведення клінічних лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) як показників безпечності та переносимості. Електрокардіограму реєстрували під час скринінгу та щороку, якщо це вимагається у країні.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Основний аналізи проводили після того, як усі пацієнти завершили 14-тижневий подвійний сліпий період або припинили участь у дослідженні під час подвійного сліпого періоду, та після блокування бази даних. У звіті наводилися 14-тижневі результати аналізу ефективності під час плацебо-контрольованого лікування. Аналіз проводили для визначеного у протоколі основного моменту часу для кожної групи лікування, призначеного при рандомізації (упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу та плацебо). Під час подвійного сліпого періоду не відбулося жодного випадку визначеного протоколом переходу на інше лікування. Було зроблено формальний статистичний висновок, а результати, отримані при використанні цього набору даних для аналізу, було використано як основні результати аналізу ефективності у цьому дослідженні.</p> <p>Усі аналізи ефективності проводили при використанні повного набору даних для аналізу. Крім того, для основного кінцевого параметру було проведено аналіз при використанні набору даних відповідно до протоколу. Усі статистичні тести були двосторонніми при рівні α 0,05. «Початковим періодом» вважалась остання не пропущена оцінка перед першим введенням досліджуваного препарату або перед рандомізацією, якщо досліджуваний препарат не приймався. У звіті наводяться результати 14-тижневої оцінки ефективності під час плацебо-</p>

	<p>контрольованого лікування.</p> <p>Порівняння бінарних змінних параметрів між групою застосування упадацитинібу та групою застосування плацебо відбувалося при використанні критерію Кохрана-Мантеля-Хенселя, стратифікованого за величиною концентрації високочутливого С-реактивного білка під час скринінгу (> верхньої межі діапазону нормальних величин проти ≤ верхньої межі діапазону нормальних величин). Порівняння безперервних змінних параметрів між групою застосування упадацитинібу та групою застосування плацебо відбувалося за допомогою моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань при корекції за величиною концентрації високочутливого С-реактивного білка під час скринінгу, при цьому фіксованими факторами в цій моделі були група лікування, візит та взаємодія лікування залежно від візиту, а як коваріати використовувалися відповідні початкові величини.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Індивідуальні величини концентрації упадацитинібу в плазмі узагальнювалися та наводилися у вигляді таблиці.</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз безпеки проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки, який включав усіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Дані про безпеку наводяться до кінцевої дати відсікання бази даних (26 серпня 2021 р.), що включає узагальнені дані, отримані до Тижня 14, і всі доступні довгострокові дані. Оцінка безпеки включала результати оцінки побічних ефектів, які з'явилися під час лікування, результати лабораторних досліджень та результати визначення життєво важливих показників. У таблиці наводилася абсолютна та відносна кількість пацієнтів, у яких спостерігалися побічні ефекти (усі вони з'явилися під час лікування, якщо не було вказано інше), у кожній групі лікування, для кожного класу систем і органів та кожного переважного терміну при використанні медичного словника для нормативно-правової діяльності. Крім того, надаються узагальнені дані про серйозні побічні явища та побічні явища за ступенем тяжкості та зв'язком з досліджуваним препаратом за результатами оцінки дослідником. У переліку наводяться серйозні побічні явища та побічні явища, які призвели до дострокового припинення участі у дослідженні. Для кожного візиту узагальнюються зміни життєво важливих показників та результати клінічних лабораторних досліджень. Узагальнюються зміни вибраних лабораторних параметрів порівняно з початковим періодом. У вигляді таблиці наводяться зсуви величин лабораторних параметрів у певні моменти часу порівняно з початковим періодом.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 6. Основні демографічні характеристики на початку дослідження (повний набір даних для аналізу)		
	Плацебо (N = 209)	Упадацитиніб, 15 мг, один раз на добу (N = 211)	Загалом (N = 420)
Стать – п(%)			
Чоловіча	158 (75,6)	153 (72,5)	311 (74,0)
Жіноча	51 (24,4)	58 (27,5)	109 (26,0)
Етнічна приналежність – п(%)			
Іспанці або латиноамериканці	20 (9,6)	17 (8,1)	37 (8,8)
Не іспанці і не латиноамериканці	189 (90,4)	194 (91,9)	383 (91,2)
Раса – п(%)			
Європеоїдна	169 (80,9)	168 (79,6)	337 (80,2)
Афроамериканська	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (1,0)
Азіатська	37 (17,7)	42 (19,9)	79 (18,8)
Вік (роки)			
Середня величина (стандартне відхилення)	42,2 (11,78)	42,6 (12,39)	42,4 (12,08)
Медіана (мінімум, максимум)	41,0 (20,75)	42,0 (20,82)	41,0 (20,82)
Вікова група (роки) – п (%)			
<40	92 (44,0)	87 (41,2)	179 (42,6)
40- <65	108 (51,7)	112 (53,1)	220 (52,4)
≥65	9 (4,3)	12 (5,7)	21 (5,0)
Вага (кг)			
Середня величина (стандартне відхилення)	78,0 (17,26)	80,5 (19,28)	79,2 (18,33)
Медіана (мінімум, максимум)	76,0 (42,141)	79,0 (38,144)	77,7 (38,144)
Вагова група (кг) – п (%)			
<60	27(12,9)	26 (12,3)	53 (12,6)
60-<80	92 (44,0)	82 (38,9)	174 (41,4)
≥80	90 (43,1)	103 (48,8)	193 (46,0)
Індекс маси тіла (кг/м ²)			
Середня величина (стандартне відхилення)	26,4 (4,97)	27,2 (5,67)	26,8 (5,34)
Медіана (мінімум, максимум)	25,9 (16,40)	26,3 (16,48)	26,1 (16,48)
Категорія індексу маси тіла (кг/м ²) – п (%)			
<25	93 (44,5)	80 (37,9)	173 (41,2)
≥25	116 (55,5)	131 (62,1)	247 (58,8)
Регіон – п (%)			
Північна Америка	25 (12,0)	25 (11,8)	50 (11,9)
Південна / Центральна Америка	14 (6,7)	13 (6,2)	27 (6,4)
Західна Європа	25 (12,0)	16 (7,6)	41 (9,8)
Східна Європа	98 (46,9)	109 (51,7)	207 (49,3)
Азія ^a	34(16,3)	41 (19,4)	75 (17,9)
Інший ^b	13 (6,2)	7 (3,3)	20 (4,8)
Вживання тютюну – п (%)			
Поточне вживання	55 (26,4)	53 (25,2)	108(25,8)
Колишнє вживання	29 (13,9)	31 (14,8)	60 (14,4)
Ніколи не вживали	124 (59,6)	126 (60,0)	250 (59,8)
Не відомо	1	1	2
Вживання алкоголю (%)			
Поточне вживання	71 (34,3)	87 (41,6)	158 (38,0)
Колишнє вживання	17 (8,2)	13 (6,2)	30 (7,2)
Ніколи не вживали	119 (57,5)	109 (52,2)	228 (54,8)
Не відомо	2	2	4

FAS = повний набір даних для аналізу; Max = максимум; QD = один раз на добу; SD = стандартне відхилення
 a. Китай, Тайвань, Південна Корея та Японія.
 b. Австралія, Ізраїль та Нова Зеландія.
 Примітка: відносну кількість пацієнтів розраховували на підставі не пропущених величин. Один і той самий пацієнт може бути поточним споживачем одного типу тютюну, колишнім споживачем іншого типу тютюну і може ніколи не вживати інший тип тютюну. Пацієнт буде зарахований до тієї категорії, яка є найближчою для користувача.

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>У цьому дослідженні вивчали ефективність упадацитинібу в таблетках по 15 мг при його прийманні один раз на добу порівняно з плацебо у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічалася неадекватна відповідь принаймні на 2 НПЗЗ (або непереносимість НПЗЗ чи протипоказання до НПЗЗ) і неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (інгібітор фактору некрозу пухлини або інгібітор інтерлейкіну-17). У цьому дослідженні досягався основний кінцевий критерій ефективності на основі статистично значущої більшої відносної кількості пацієнтів у групі застосування упадацитинібу (44,5%), у яких досягалася відповідь ASAS40, порівняно з пацієнтами у групі застосування плацебо (18,2%) у Тиждень 14. Швидкий початок відповіді на упадацитиніб послідовно спостерігався для відповіді ASAS40 та більшості окремих компонентів цієї шкали, а саме для результатів загальної оцінки пацієнтом болю в спині, результатів загальної оцінки пацієнтом активності захворювання та запалення, починаючи з Тижня 1, а також для результатів оцінки Батського функціонального індексу анкілозуючого спондиліту, починаючи з Тижня 4. Крім того, у групі застосування упадацитинібу частота відповіді ASAS40 була послідовно вищою порівняно з групою застосування плацебо в усіх попередньо визначених підгрупах, у тому числі серед пацієнтів, які раніше застосовували один інгібітор фактору некрозу пухлини, і серед пацієнтів, які раніше застосовували один інгібітор інтерлейкіну-17.</p> <p>Крім того, у цьому дослідженні досягалися всі контрольовані за множинністю вимірювань другорядні критерії ефективності у Тиждень 14, включаючи зменшення активності захворювання (відповіді ASDAS [C-реактивний білок], ASDAS ID, ASDAS LDA, BASDAI50, ASAS20 та ASAS PR), зменшення болю (загального болю у спині та нічного болю у спині), покращення функціональної активності (за шкалою BASFI), зменшення запалення (кількість балів за шкалою SPARCC для хребта); покращення якості життя (за шкалами ASQoL та ASAS HI), покращення рухливості хребта (за шкалою BASMI_{lin}) і покращення індексу ентезитів (MASSES).</p> <p>Серед пацієнтів, які приймали упадацитиніб, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, послідовно відмічалася покращення кількості балів при оцінці хребта та крижово-клубового суглоба за шкалою SPARCC та зменшення запалення за даними MPT, а також більша відносна кількість пацієнтів, у яких досягалися клінічно значущі відповіді за шкалою ASDAS (значне покращення ASDAS та клінічно значуще покращення ASDAS) у Тиждень 14.</p> <p>У групі застосування упадацитинібу порівняно з групою застосування плацебо на додаток до зменшення загального болю у спині та нічного болю у спині відмічалася послідовне та швидке зменшення болю в інших ділянках спини (включаючи шию, стегна та спину), периферичного болю та покращення результатів загальної оцінки болю.</p> <p>У пацієнтів, які приймали упадацитиніб, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, відмічалася покращення пов'язаної зі здоров'ям якості життя (за шкалами EQ-5D-5L і SF-36), зменшення втоми (за шкалами FACIT-F і BASDAI, відповідь 1) і покращення продуктивності праці (індекс WPAI) у Тиждень 14.</p> <p>Результати аналізу фармакокінетики:</p> <p>Середня концентрація упадацитинібу у плазмі у межах 24-годинного інтервалу між введеннями упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу коливалася від 6,99 нг/мл до 23,5 нг/мл. Ці спостережувані величини концентрації узгоджувалися з фармакокінетикою упадацитинібу, яку раніше спостерігали в інших дослідженнях із застосуванням упадацитинібу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати оцінки безпеки</p> <p>Короткострокові та доступні довгострокові результати оцінки безпеки у Дослідженні 1 (за участю пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічалася неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання) показали, що упадацитиніб при введенні у дозі 15 мг 1 раз на добу загалом добре переносився пацієнтами на підставі частоти побічних явищ, що з'явилися під час</p>

	<p>лікування, включаючи частоту серйозних побічних явищ, побічних явищ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, побічних явищ, що становлять особливий інтерес, а також на підставі результатів визначення клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників. Ці результати узгоджуються з результатами, які спостерігалися в програмах клінічних випробувань упадацитинібу при ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті та у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, які раніше не застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання. У Дослідженні 1 (за участю пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічалася неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання) більшість побічних явищ, що з'явилися у пацієнтів під час лікування упадацитинібом, відповідали побічним явищам, очікуваним для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, або побічним явищам, які вже наводяться в інструкціях для застосування інгібіторів Янус-кінази, включаючи упадацитиніб.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Під час періоду подвійного сліпого лікування частота серйозних побічних явищ у групі застосування упадацитинібу була вищою порівняно з групою застосування плацебо, причому у 4 з 6 пацієнтів із серйозними побічними явищами у групі застосування упадацитинібу відмічалися серйозні побічні явища, пов'язані з COVID-19, що свідчить про те, що в цей час ще тривала пандемія COVID-19. Станом на кінцеву дату відсікання бази даних з 28 зареєстрованих серйозних побічних явищ 10 явищ були пов'язаними з COVID-19. Жодне серйозне побічне явище, пов'язане з COVID-19, було розцінено дослідником як таке, що не має обґрунтованої ймовірності бути пов'язаним з досліджуваним препаратом.</p> <p>Під час довгострокового подовженого періоду один пацієнт помер від численних травм через падіння з великої висоти, що згідно з поліцейським звітом було описано як самогубство, і цей випадок був розцінений дослідником як такий, що не має обґрунтованої ймовірності бути пов'язаним з досліджуваним препаратом.</p> <p>Більшість повідомлених серйозних інфекцій були пов'язаними з COVID-19 або пневмонією, викликаною COVID-19. Жодна серйозна інфекція не призвела до припинення прийому упадацитинібу. Частота оперізуючого герпесу складала 4,1 випадки/100 пацієнто-років. Дослідник вважав ці явища такими, що мають обґрунтовану ймовірність бути пов'язаними з лікуванням упадацитинібом, і всі випадки оперізуючого герпесу, крім одного, були несерйозними та мали легкий або помірний ступінь тяжкості. У одного пацієнта з Японії з наявністю цукрового діабету в анамнезі відмічався дисемінований оперізуючий герпес без ураження позашкірних органів.</p> <p>Станом на кінцеву дату відсікання бази даних у 1 пацієнта, який приймав упадацитиніб, відмічався 1 випадок нефатальної венозної тромбоемболії легеневої артерії, який був розцінений дослідником як важке, небезпечне для життя серйозне побічне явище з обґрунтованою ймовірністю зв'язку з досліджуваним препаратом. У іншого пацієнта було діагностовано базальноклітинний рак у правій ділянці носа, що призвело до припинення прийому досліджуваного препарату, і дослідник оцінив цей випадок як такий, що мав легкий ступінь тяжкості і не мав обґрунтованої ймовірності бути пов'язаним з досліджуваним препаратом. У пацієнтів, які приймали упадацитиніб, не відмічалися в період лікування побічні явища у вигляді будь-яких злоякісних новоутворень, окрім немеланомного раку шкіри, а також не відмічалася підтверджених при експертній оцінці випадків перфорації шлунково-кишкового тракту, дисфункції нирок, опортуністичних інфекцій, крім оперізуючого герпесу, випадків туберкульозу в активній формі та підтверджених випадків важкого небажаного серцево-судинного явища.</p> <p>Станом на кінцеву дату відсікання бази частота проявів поза опорно-рухового апарату була низькою та включала увеїт (1,5 випадків/100 пацієнто-років) та запальне захворювання кишечника (0,4 випадків/100 пацієнто-років). Жодне з цих явищ не призвело до припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Під час періодів подвійного сліпого лікування та відкритого подовженого лікування у декількох пацієнтів ступінь тяжкості порушень змінився з 0-го ступеня на початку Дослідження до 2-го або 3-го ступеня як найгіршої зміни після початкового періоду, і у жодного пацієнта не відмічалася порушення 4-го ступеня для більшості гематологічних і</p>

	<p>біохімічних параметрів. Зміна будь-якого параметру з 0-го ступеня до 3-го ступеня відмічалася менше ніж у 2% пацієнтів. Найчастішими повідомленими змінами лабораторних параметрів, пов'язаних з функцією печінки, були підвищення концентрації аланінамінотрансферази (АЛТ) у 3,0% пацієнтів і концентрації аспартатамінотрансферази (АСТ) у 3,6% пацієнтів, при цьому концентрація трансаміназ в 3 рази і більше перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин. У одного пацієнта у групі застосування упадацитинібу під час періоду подвійного сліпого лікування відмічалася підвищення концентрації АЛТ і з АСТ до величин, що ≥ 3 рази перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин, з одночасним підвищенням концентрації загального білірубіну до величин, що ≥ 2 рази перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин; проте ці порушення виникли на фоні серйозного побічного явища у вигляді гострого холангіту, і тому цей випадок не вважався підтвердженим випадком, що відповідає критеріям закону Хая.</p> <p>Потенційно клінічно значущі зміни ваги тіла (зниження або збільшення на $> 7\%$ порівняно з початковим періодом) спостерігалися як під час періоду подвійного сліпого лікування, так і під час періоду відкритого подовженого лікування. До кінцевої дати відсікання бази даних серед пацієнтів, які приймали упадацитиніб, у 3,8% пацієнтів відмічалася потенційно клінічно значуще зниження ваги тіла, а у 11,2% пацієнтів відбулося потенційно клінічно значуще збільшення ваги тіла.</p> <p>Профіль безпеки, який спостерігався у дослідженні за участю пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічалася неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання, загалом відповідав профілю безпеки, відомому для упадацитинібу. Нових проблем, пов'язаних з безпекою, виявлено не було.</p> <p>У Дослідженні 1 (за участю пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічалася неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання) у рамках дослідження М19-944 пероральне введення упадацитинібу у дозі 15 мг один раз на добу порівняно з плацебо у Тиждень 14 призвело до значного зменшення активності захворювання, болю, покращення функціональної активності, якості життя, індексу ентезитів, рухливості хребта та зменшення аксіального запалення хребта, виявленого за допомогою МРТ, у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі, у яких відмічалася неадекватна відповідь на терапію біологічними протиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання. Лікування упадацитинібом при введенні у дозі 15 мг 1 раз на добу загалом було безпечним і добре переносилося пацієнтами. У дослідженні не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки порівняно з відомим профілем безпеки упадацитинібу, який спостерігався у відповідних програмах клінічних випробувань при ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті та анкілозуючому спондиліті. Ці результати підтверджують доцільність використання упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом в активній формі, у яких відмічалася неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



ЗВІТ
про клінічне випробування
№ М19-944 частина 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, 15мг. Номер реєстраційного посвідчення : UA/18371/01/01
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі С.р.л. (AbbVie S.r.l), ЕббВі Айрленд НЛ Б.В. (AbbVie Ireland NL B.V.), ЕббВі Інк. (AbbVie Inc).
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження III фази у рамках програми для оцінки ефективності та безпечності упадацитинібу у дорослих людей з аксіальним спондилоартритом з подальшим періодом ремісії-відміни лікування
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 26 листопада 2019 р. Останній візит останнього пацієнта: 2 вересня 2021 р. (Тиждень 14).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	113 центрів проведення дослідження у 23 країнах: Аргентина, Австралія, Бельгія, Бразилія, Болгарія, Канада, Китай, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Японія, Мексика, Польща, Російська Федерація, Словаччина, Південна Корея, Іспанія, Тайвань, Туреччина, Україна, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 304; Фактична: 313.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: Загальні цілі дослідження є такими: <u>Подвійний сліпий період</u> <ul style="list-style-type: none">Оцінити ефективність упадацитинібу порівняно з плацебо для зменшення ознак і симптомів у дорослих пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (Дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту (Дослідження 2);Оцінити безпечність та переносимість упадацитинібу у дорослих пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (Дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту (Дослідження 2). <u>Відкритий подовжений період:</u> Оцінити безпечність та переносимість упадацитинібу при тривалому лікуванні у дорослих пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання, та які завершили подвійний сліпий період (Дослідження

	<p>1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту, які завершили подвійний сліпий період (Дослідження 2).</p> <p><u>Період ремісії-відміни лікування:</u></p> <p>Оцінити ступінь підтримки контролю захворювання після відміни лікування упадацитинібом.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Методологія:</p> <p>Це поточне дослідження є багатоцентровим дослідженням III фази, яке включає два незалежних дослідження для пацієнтів з аксіальним спондилоартритом в активній формі, включаючи пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (Дослідження 1), та пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту (Дослідження 2). Подальші розділи цього документа стосуватимуться Дослідження 2 (для пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту), тоді як Дослідження 1 (для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, у яких відмічається неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання) згадуватиметься лише за потреби для загального контексту. Дослідження 3 (для пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту) складається з 35-денного періоду скринінгу; 52-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду лікування у паралельних групах (подвійний сліпий період); 52-тижневого період відкритого, довгострокового подовженого лікування (відкритий подовжений період) і візиту подальшого спостереження через 30 днів (візит подальшого спостереження).</p> <p>Замість візиту подальшого спостереження через 30 днів може відбутися розмова по телефону, щоб визначити статус будь-яких поточних побічних явищ/серйозних побічних явищ або отримати необхідну інформацію про будь-які нові побічні явища/серйозні побічні явища; ці пацієнти вважатимуться такими, які завершили участь у дослідженні.</p> <p>Під час подвійного сліпого періоду Дослідження 2 (для пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту) для пацієнтів провели рандомізацію з розподілом у співвідношенні 1:1 до двох груп лікування: Група 1: упадацитиніб у дозі 15 мг один раз на день (N = 156) або Група 2: плацебо один раз на добу (N = 158). Під час відкритого подовженого періоду пацієнтів у групі застосування плацебо у Тиждень 52 перевели на лікування упадацитинібом у дозі 15 мг 1 раз на добу.</p> <p>Пацієнти, у яких у Тиждень 104 буде спостерігатися ремісія, матимуть право на участь у дослідженні під час періоду ремісії-відміни лікування. За такими пацієнтами буде здійснюватися подальше спостереження без лікування досліджуванним препаратом і буде оцінюватися можливе загострення хвороби в період до Тижня 152. Пацієнти, у яких відбудеться загострення, прийматимуть відкритий упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу з моменту загострення протягом 24 тижнів (повторне лікування) або довше відповідно до місцевих вимог у країні. За пацієнтами, у яких не відбудеться загострення, буде продовжено спостереження без лікування упадацитинібом до Тижня 152. Пацієнти, у яких у Тиждень 104 не відбулося ремісії, завершать участь у дослідженні після візиту подальшого спостереження через 30 днів АБО такі пацієнти, у разі необхідності, матимуть можливість розпочати відкрите лікування упадацитинібом, але лише до попередньо визначеного періоду відповідно до місцевих вимог у країні.</p> <p>У цьому звіті про клінічне дослідження наводяться повні результати, отримані протягом 14-тижневого періоду у Дослідженні 2 для пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту в активній формі. Дані про ефективність представлені до Тижня 14. Дані про безпеку та про розподіл пацієнтів представлені до кінцевої дати відсікання бази даних (26 серпня 2021 р.), що включає узагальнені дані на Тиждень 14, узагальнені доступні дані на Тиждень 52 та всі узагальнені доступні довгострокові дані на</p>

	кінцеву дату відсікання бази даних.												
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Діагноз та основні критерії включення:</p> <p>У дослідження дозволялося включати чоловіків та жінок віком ≥ 18 років; з клінічним діагнозом – наявність нерентгенографічних ознак аксіального спондилоартриту, який відповідає класифікаційним критеріям аксіального спондилоартриту Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS), 2009 р., але не відповідає радіологічним модифікованим Нью-Йоркським критеріям анкілозуючого спондиліту; які раніше застосовували або не застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання; при цьому для підгрупи пацієнтів, які раніше застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (принаймні 20%, але не більше 35% від загальної кількості зареєстрованих пацієнтів), допускалося попереднє лікування максимум одним біологічним протиревматичним засобом, що модифікують перебіг захворювання (або 1 інгібітор фактора некрозу пухлини, або 1 інгібітор інтерлейкіну-17), і пацієнт повинен був припинити застосування біологічного протиревматичного засобу, що модифікує перебіг захворювання через його недостатню ефективність (після лікування таким засобом протягом принаймні 12 тижнів в адекватній дозі) або через його непереносимість (незалежно від тривалості лікування); у дослідження не дозволялося включати пацієнтів, у яких відмічалася недостатня ефективність як інгібітора фактора некрозу пухлини, так і інгібітора інтерлейкіну-17; для участі у дослідженні у пацієнтів повинні були відмічатися об'єктивні ознаки активного запалення, які відповідають аксіальному спондилоартриту на підставі результатів магнітно-резонансної томографії (МРТ) крижово-клубових суглобів або результатів визначення концентрації високочутливого С-реактивного білка, яка під час скринінгу перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин (ВМН) під час скринінгу; повинна бути активна форма захворювання на початку дослідження, про що свідчить Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI) ≥ 4, а також повинен бути результат оцінки пацієнтом загального болю в спині ≥ 4 балів за цифровою оцінною шкалою (NRS) від 0 до 10 балів під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень; крім того, у пацієнтів повинна відмічатися неадекватна відповідь принаймні на 2 нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) при їх застосуванні протягом принаймні 4-тижневого періоду у максимальних рекомендованих або переносимих дозах або у них повинна відмічатися непереносимість НПЗЗ або протипоказання до НПЗЗ, як було визначено дослідником, крім того, в анамнезі у пацієнтів не повинно було бути запального артриту іншої етіології, крім аксіального спондилоартриту.</p>												
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <p>Упадацитиніб в таблетках по 15 мг приймається перорально щодня, починаючи з Дня 1 (початок лікування), приблизно в один і той самий час доби кожного дня незалежно від приймання їжі.</p> <table border="1" data-bbox="571 1585 1468 1794"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Сила дії</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Упадацитиніб</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка</td> <td>15 мг</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>1000312663, 1000340581, 1000344242, 1000344249, 1000344254</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії	Упадацитиніб	пероральна	таблетка	15 мг	«ЕббВі»	1000312663, 1000340581, 1000344242, 1000344249, 1000344254
Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії								
Упадацитиніб	пероральна	таблетка	15 мг	«ЕббВі»	1000312663, 1000340581, 1000344242, 1000344249, 1000344254								

<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препарат порівняння, доза/сила дії/концентрація, спосіб введення та номер партії: Плацебо для упадацитинібу приймається перорально щодня, починаючи з Дня 1 (початок лікування), приблизно в один і той самий час доби кожного дня незалежно від приймання їжі.</p> <table border="1" data-bbox="480 443 1390 562"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Форма дозування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Сила дії</th> <th>Виробник</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Плацебо для упадацитинібу</td> <td>пероральна</td> <td>таблетка</td> <td>Не є застосовним</td> <td>«ЕббВі»</td> <td>1000291465, 1000303051</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії	Плацебо для упадацитинібу	пероральна	таблетка	Не є застосовним	«ЕббВі»	1000291465, 1000303051
Досліджуваний препарат	Форма дозування	Лікарська форма	Сила дії	Виробник	Номер партії								
Плацебо для упадацитинібу	пероральна	таблетка	Не є застосовним	«ЕббВі»	1000291465, 1000303051								
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>												
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність: Для оцінки ефективності під час дослідження проводилися, крім іншого, такі обстеження: оцінка відповіді згідно з критеріями Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS), включаючи відповіді ASAS 20/40 і часткову ремісію (PR); оцінка за шкалою активності захворювання на анкілозуючий спондиліт відповіді (ASDAS) та оцінка відповіді ASDAS, включаючи оцінку за підшкалами шкали ASDAS для неактивного захворювання (ID), низької активності захворювання (LDA), значного покращення та клінічно значущого покращення; оцінка Батського індексу активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI), включаючи оцінку відповіді BASDAI 50; загальна оцінка пацієнтом болю в спині; оцінка пацієнтом нічного болю в спині; загальна оцінка пацієнтом активності захворювання (PtGA); загальна оцінка пацієнтом болю; оцінка Батського функціонального індексу анкілозуючого спондиліту (BASFI); оцінка якості життя при анкілозуючому спондиліті (QoL); оцінка індексу здоров'я за шкалою ASAS (HI); оцінка лінійного метрологічного Батського індексу анкілозуючого спондиліту (BASMI_{lin}); оцінка Маастрихтського індексу ентезитів при анкілозуючому спондиліті (MASES); визначення концентрації високочутливого С-реактивного білка (hsCRP), результати магнітно-резонансної томографії (MPT) та оцінка хребта та крижово-клубового суглоба за шкалою Консорціуму дослідження спондилоартриту Канади (SPARCC); визначення початку екстреного лікування; оцінка анкілозуючого спондиліту за модифікованою шкалою Стоука для хребта (mSASSS); оцінка якості життя за Європейською шкалою, що складається з 5 категорій та 5 рівнів (EQ-5D-5L); оцінка втоми за шкалою для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (FACIT-F); оцінка використання НПЗЗ; оцінка використання опіоїдів; загальна оцінка лікарем активності захворювання (PGA); оцінка стану здоров'я за допомогою короткої форми опитування, що складається з 36 пунктів (SF-36); визначення кількості хворобливих і набряклих суглобів; визначення тривалості періоду до спалаху захворювання; а також оцінка погіршення продуктивності праці та активності (WPAI).</p> <p>Фармакокінетика: Зразки крові для кількісного аналізу упадацитинібу в плазмі брали під час певних візитів у дослідженні після візиту для початкових обстежень. Зразки крові під час візитів у Тиждень 2 і Тиждень 8 брали перед введенням досліджуваного препарату, якщо це було можливо. Під час усіх інших візитів зразки крові брали в будь-який час візиту.</p>												
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека: Протягом усього періоду дослідження безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників та результатів проведення клінічних лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) як показників безпечності та переносимості. Електрокардіограму реєстрували під час скринінгу та щороку, якщо це вимагається у країні.</p>												
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: Усі аналізи ефективності проводили при використанні повного набору даних для аналізу. Крім того, для основного кінцевого параметру було проведено аналіз при використанні набору даних відповідно до протоколу. Усі статистичні тести були двосторонніми при рівні α 0,05. «Початковим періодом» вважалась остання не пропущена оцінка перед</p>												

першим введенням досліджуваного препарату або перед рандомізацією, якщо досліджуваний препарат не приймався. У звіті наводяться результати 14-тижневої оцінки ефективності під час плацебо-контрольованого лікування.

Основний аналізи проводили після того, як усі пацієнти завершили 14-тижневий подвійний сліпий період або припинили участь у дослідженні до Тижня 14 під час подвійного сліпого періоду, та після блокування бази даних. Аналіз проводили для визначеного у протоколі основного моменту часу для кожної групи лікування, призначеного при рандомізації (упадацитиніб у дозі 15 мг 1 раз на добу та плацебо). Під час подвійного сліпого періоду не відбулося жодного випадку визначеного протоколом переходу на інше лікування. Для кінцевих параметрів ефективності, визначених у Тиждень 14, було зроблено формальний статистичний висновок, а результати, отримані при використанні цього набору даних для аналізу, було використано як основні результати аналізу ефективності у цьому дослідженні.

Якщо не було вказано інше, порівняння бінарних змінних параметрів відбувалося при використанні критерію Кохрана-Мантеля-Хенселя, стратифікованого за результатами МРТ під час скринінгу, за величиною концентрації високочутливого С-реактивного білка під час скринінгу (hsCRP) ($MPT+/hsCRP >$ верхньої межі діапазону нормальних величин, $MPT+/hsCRP \leq$ верхньої межі діапазону нормальних величин та $MPT-/hsCRP >$ верхньої межі діапазону нормальних величин). Порівняння безперервних змінних параметрів відбувалося за допомогою моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань або за допомогою коваріаційного аналізу при корекції за даними МРТ та величиною концентрації високочутливого С-реактивного білка під час скринінгу. Якщо не було зазначено інше, для будь-якого пацієнта, якого було розподілено до групи під час рандомізації на підставі неправильної страти, аналіз проводили відповідно до фактичної страти, до якої належить пацієнт.

Фармакокінетика:

Індивідуальні величини концентрації упадацитинібу в плазмі узагальнювалися та наводилися у вигляді таблиці.

Безпека:

Аналіз безпеки проводили при використанні набору даних для аналізу безпеки, який включав усіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Дані про безпеку наводяться до кінцевої дати відсікання бази даних (26 серпня 2021 р.), що включає узагальнені дані, отримані до Тижня 14, узагальнені всі наявні дані до Тижня 52, а також узагальнені всі доступні довгострокові дані, отримані на дату відсікання бази даних. Оцінка безпеки включала результати оцінки побічних ефектів, які з'явилися під час лікування, результати лабораторних досліджень та результати визначення життєво важливих показників. У таблиці наводилася абсолютна та відносна кількість пацієнтів, у яких спостерігалися побічні ефекти (усі вони з'явилися під час лікування, якщо не було вказано інше), у кожній групі лікування, для кожного класу систем і органів та кожного переважного терміну при використанні медичного словника для нормативно-правової діяльності. Крім того, надаються узагальнені дані про серйозні побічні явища та побічні явища за ступенем тяжкості та зв'язком з досліджуваним препаратом за результатами оцінки дослідником. У переліку наводяться серйозні побічні явища та побічні явища, які призвели до дострокового припинення участі у дослідженні. Для кожного візиту узагальнюються зміни життєво важливих показників та результати клінічних лабораторних досліджень. Узагальнюються зміни вибраних лабораторних параметрів порівняно з початковим періодом. У вигляді таблиці наводяться зсуви величин лабораторних параметрів у певні моменти часу порівняно з початковим періодом.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Таблиця 6. Основні демографічні характеристики на початку дослідження (повний набір даних для аналізу)

	Плацебо (N = 157)	Упадацитиніб, 15 мг, один раз на добу (N = 156)	Загалом (N = 313)
Стать – п(%)			
Жіноча	94 (59,9)	89 (57,1)	183 (58,5)
Чоловіча	63 (40,1)	67 (42,9)	130 (41,5)
Етнічна приналежність – п(%)			
Іспанці або латиноамериканці	15 (9,6)	24(15,4)	39 (12,5)
Не іспанці і не латиноамериканці	142 (90,4)	132 (84,6)	274 (87,5)
Раса – п(%)			
Європеїдна	127 (80,9)	134 (85,9)	261 (83,4)
Афроамериканська	1 (0,6)	2 (1,3)	3 (1,0)
Азіатська	28 (17,8)	19 (12,2)	47 (15,0)
Американські індіанці та мешканці Аляски	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Змішана	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Вік (роки)			
Середня величина (стандартне відхилення)	42,5 (12,44)	41,6 (12,00)	42,1 (12,21)
Медіана (мінімум, максимум)	42,0 (20, 70)	41,0 (19,79)	41,0(19,79)
Вікова група (роки) – п (%)			
<40	67 (42,7)	72 (46,2)	139 (44,4)
40- <65	84 (53,5)	81 (51,9)	165 (52,7)
≥65	6 (3,8)	3 (1,9)	9 (2,9)
Вага (кг)			
Середня величина (стандартне відхилення)	79,2 (17,54)	81,6 (19,36)	80,4 (18,48)
Медіана (мінімум, максимум)	77,9 (42,136)	82,0 (47,144)	79,5 (42,144)
Вагова група (кг) – п (%)			
<60	21 (13,4)	24 (15,4)	45 (14,4)
60-79	66 (42,0)	49 (31,4)	115 (36,7)
≥80	70 (44,6)	83 (53,2)	153 (48,9)
Індекс маси тіла (кг/м ²)			
Середня величина (стандартне відхилення)	27,7 (5,23)	28,2 (6,39)	28,0 (5,83)
Медіана (мінімум, максимум)	27,2 (16,5;47,9)	27,0 (16,8; 47,6)	27,2 (16,5; 47,9)
Категорія індексу маси тіла (кг/м ²) – п (%)			
<25	50 (31,8)	57 (36,5)	107 (34,2)
≥25	107 (68,2)	99 (63,5)	206 (65,8)
Регіон – п (%)			
Північна Америка	19 (12,1)	26 (16,7)	45 (14,4)
Південна / Центральна Америка	13 (8,3)	12 (7,7)	25 (8,0)
Західна Європа	19 (12,1)	24 (15,4)	43 (13,7)
Східна Європа	72 (45,9)	68 (43,6)	140 (44,7)
Азія ^a	27 (17,2)	19 (12,2)	46 (14,7)
Інший ^b	7 (4,5)	7 (4,5)	14 (4,5)
Вживання тютюну – п (%)			
Поточне вживання	26 (16,6)	25 (16,0)	51 (16,3)
Колишнє вживання	25 (15,9)	28 (17,9)	53 (16,9)
Ніколи не вживали	106 (67,5)	103 (66,0)	209 (66,8)
Вживання алкоголю (%)			
Поточне вживання	78 (49,7)	60(38,7)	138 (44,2)
Колишнє вживання	8 (5,1)	8 (5,2)	16 (5,1)
Ніколи не вживали	71 (45,2)	87 (56,1)	158 (50,8)
Не відомо	0	1	1

FAS = повний набір даних для аналізу; Max = максимум; QD = один раз на добу; SD = стандартне відхилення

a. Китай, Тайвань, Південна Корея та Японія.

b. Австралія та Ізраїль.

Примітка: відносну кількість пацієнтів розраховували на підставі не пропущених величин. Один і той самий пацієнт може бути поточним споживачем одного типу тютюну, колишнім споживачем іншого типу тютюну і може ніколи не вживати інший тип тютюну. Пацієнт буде зарахований до тієї категорії, яка є найближчою для користувача.

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>У цьому дослідженні вивчали ефективність упадацитинібу в таблетках по 15 мг при його прийманні один раз на добу порівняно з плацебо у пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь принаймні на 2 НПЗЗ (або непереносимість НПЗЗ чи протипоказання до НПЗЗ) та у яких також могла відмічатися неадекватна відповідь на біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання. У цьому дослідженні досягався основний кінцевий критерій ефективності на основі статистично значущої більшої відносної кількості пацієнтів у групі застосування упадацитинібу (44,9%), у яких досягалася відповідь ASAS40 у Тиждень 14, порівняно з пацієнтами у групі застосування плацебо (22,5%), при цьому скоригована різниця з плацебо склала 22,2% (P < 0,0001). Швидкий початок відповіді на упадацитиніб послідовно спостерігався для відповіді ASAS40 та більшості окремих компонентів цієї шкали, починаючи з Тижня 2, і такі відповіді зберігалися до Тижня 14.</p> <p>Крім того, у цьому дослідженні досягалися перші 12 з 14 контрольованих за множинністю вимірювань другорядних критеріїв ефективності у Тиждень 14, включаючи зменшення активності захворювання (відповіді ASDAS [С-реактивний білок], ASDAS ID, ASDAS LDA, BASDAI50, ASAS20 та ASAS PR), зменшення болю (загального болю у спині та нічного болю у спині), покращення функціональної активності (за шкалою BASFI), зменшення запалення (кількість балів за шкалою SPARCC для крижово-клубового суглоба); покращення якості життя (за шкалами ASQoL та ASAS HI).</p> <p>Серед пацієнтів, які приймали упадацитиніб, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, послідовно відмічалася покращення кількості балів при оцінці хребта за шкалою SPARCC та результатами MPT, а також більша відносна кількість пацієнтів, у яких досягалися клінічно значущі відповіді за шкалою ASDAS (значне покращення ASDAS та клінічно значуще покращення ASDAS) у Тиждень 14.</p> <p>Для зміни рухливості хребта (за шкалою BASMI_{lin}) не була досягнута статистична значущість, проте кількісні результати оцінки за шкалою BASMI_{lin} вказували на покращення при застосуванні упадацитинібу порівняно з плацебо, враховуючи спрямованість відповідей. Крім того, при застосуванні упадацитинібу порівняно з плацебо спостерігалася більше зменшення периферичних проявів, таких як ентезит (за шкалою MASES) і периферичний артрит (за кількістю хворобливих і набряклих суглобів).</p> <p>У групі застосування упадацитинібу порівняно з групою застосування плацебо на додаток до зменшення загального болю у спині та нічного болю у спині відмічалася послідовне та швидке зменшення болю в інших ділянках спини (включаючи шию, стегна та спину), периферичного болю та покращення результатів загальної оцінки болю.</p> <p>У пацієнтів, які приймали упадацитиніб, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, відмічалася покращення пов'язаної зі здоров'ям якості життя (за шкалами EQ-5D-5L і SF-36 PCS), зменшення втоми/втомлюваності (за шкалами FACIT-F і BASDAI, відповідь 1) і покращення продуктивності праці (індекс WPAI) у Тиждень 14, за винятком результату оцінки за доменом для кількості невиходів на роботу по шкалі WPAI.</p> <p>Результати аналізу фармакокінетики:</p> <p>Середня концентрація упадацитинібу у плазмі у межах 24-годинного інтервалу між введеннями упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу коливалася від 7,39 нг/мл до 26,4 нг/мл. Ці спостережувані величини концентрації узгоджувалися з фармакокінетикою упадацитинібу, яку раніше спостерігали в інших дослідженнях із застосуванням упадацитинібу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати оцінки безпеки</p> <p>Короткострокові та доступні довгострокові результати оцінки безпеки у Дослідженні 2 у рамках дослідження М19-944 (за участю пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту) показали, що упадацитиніб при введенні у дозі 15 мг 1 раз на добу загалом добре переносився пацієнтами на підставі частоти побічних явищ, що з'явилися під час лікування, включаючи частоту серйозних побічних явищ, побічних явищ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, побічних явищ,</p>

	<p>що становлять особливий інтерес, а також на підставі результатів визначення клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників. Ці результати узгоджуються з результатами, які спостерігалися в програмах клінічних випробувань упадацитинібу при ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті та у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, які раніше не застосовували біологічні протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання.</p> <p>Більшість побічних явищ, що з'явилися у пацієнтів під час лікування упадацитинібом, відповідали побічним явищам, очікуваним для пацієнтів з рентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту, яким проводиться лікування інгібіторами Янус-кінази.</p> <p>Під час періоду подвійного сліпого лікування до Тижня 52 частота серйозних побічних явищ була подібною у групах застосування упадацитинібу та плацебо, при цьому у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу спостерігалось серйозне побічне явище, пов'язане з COVID-19. До дати відсікання бази даних не повідомлялося про додаткові випадки серйозних побічних явищ, пов'язаних з COVID-19. Жодні серйозні побічні явища, зареєстровані до дати відсікання бази даних у пацієнтів, які приймали упадацитиніб, не були розцінені як такі, що мають обґрунтовану ймовірність бути пов'язаними з досліджуваним препаратом. До кінцевої дати відсікання бази даних у дослідженні не було зареєстровано випадків смерті.</p> <p>До моменту відсікання бази даних побічні явища, що становили особливий інтерес, відмічались у невеликій кількості пацієнтів. Найчастішими побічними явищами, що становили особливий інтерес, були нейтропенія та порушення функції печінки. Повідомлялося про випадки оперізувального герпесу, які виникали з частотою 3,4 випадки/100 пацієнто-років. Усі випадки оперізувального герпесу були розцінені дослідником як такі, що мають обґрунтовану ймовірність зв'язку з досліджуваним препаратом, однак жодний випадок не призвів до припинення прийому досліджуваного препарату. Усі випадки оперізувального герпесу обмежувалися одним дерматомом.</p> <p>До кінцевої дати відсікання бази даних у будь-якій групі лікування не було зареєстровано жодних побічних явищ, що становили особливий інтерес, у вигляді опортуністичної інфекції, за винятком туберкульозу та оперізувального герпесу, випадків будь-яких злоякісних новоутворень, окрім немеланомного раку шкіри, випадків лімфоми, перфорації шлунково-кишкового тракту, лімфопенії, дисфункції нирок, туберкульозу в активній формі або випадків тяжкого небажаного серцево-судинного явища. Слід зазначити, що в 1 пацієнта, який приймав плацебо, під час подвійного сліпого періоду спостерігався тромбоз глибоких вен, який став причиною припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>До кінцевої дати відсікання бази даних частота проявів поза опорно-рухового апарату була низькою та включала увеїт (2,6 випадки/100 пацієнто-років). Ці випадки були розцінені дослідником як такі, що не мали обґрунтованої ймовірності зв'язку з досліджуваним препаратом, і вони не призводили до припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Під час періодів подвійного сліпого лікування та відкритого подовженого лікування у декількох пацієнтів ступінь тяжкості порушень змінився з 0-го ступеня на початку дослідження до 2-го або 3-го ступеня як найгіршої зміни після початкового періоду, а у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу відбулася зміна кількості нейтрофілів з 0 ступеня до 4 ступеня у Тиждень 52 під час періоду подвійного сліпого лікування. Цей зсув до порушення кількості нейтрофілів 4-го ступеня не вважався клінічно значущим. Зміна будь-якого параметру з 0-го ступеня до 3-го ступеня відмічалася менше ніж у 2% пацієнтів. Протягом періодів подвійного сліпого лікування та відкритого подовженого лікування аж до дати відсікання бази даних у декількох пацієнтів у кожній групі лікування спостерігалися потенційно клінічно значущі зміни лабораторних параметрів, пов'язаних з функцією печінки, а саме концентрації білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ). Жодний випадок порушення функції печінки (6,9 випадків/100 пацієнто-років), зареєстрований до моменту відсікання бази даних, не був серйозним, не призводив до припинення застосування досліджуваного препарату та не відповідав критеріям закону Хая.</p> <p>Як під час періоду подвійного сліпого лікування, так і під час періоду відкритого подовженого лікування спостерігалися потенційно клінічно значущі зміни ваги тіла</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>(зниження або збільшення на > 7% порівняно з початковим періодом), а також випадки підвищення діастолічного артеріального тиску (абсолютна величина ≥ 100 мм рт. ст. та збільшення на ≥ 10 мм рт. ст. порівняно з початковим періодом). До кінцевої дати відсікання бази даних серед пацієнтів, які приймали упадацитиніб, у 4,9% пацієнтів відмічалось потенційно клінічно значуще зниження ваги тіла, у 6,1% пацієнтів відбулося потенційно клінічно значуще збільшення ваги тіла, а у 4,3% пацієнтів спостерігалось потенційно клінічно значуще підвищення діастолічного артеріального тиску.</p> <p>Загальний профіль безпеки, який спостерігався у дослідженні за участю пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту, відповідав профілю безпеки, відомому для упадацитинібу. Жодних нових значних ризиків для безпеки виявлено не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У Дослідженні 2 (за участю пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту) у рамках дослідження М19-944 пероральне введення упадацитинібу у дозі 15 мг один раз на добу порівняно з плацебо у Тиждень 14 призвело до значного зменшення активності захворювання, болю, покращення функціональної активності, якості життя, а також зменшення запалення крижово-клубових суглобів за даними МРТ у пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту. Лікування упадацитинібом у дозі 15 мг загалом було безпечним і добре переносилося пацієнтами. У дослідженні не було виявлено жодних нових ризиків для безпеки порівняно з відомим профілем безпеки упадацитинібу, який спостерігався у відповідних програмах клінічних випробувань при ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті та анкілозуючому спондиліті. Ці результати підтверджують доцільність використання упадацитинібу у дозі 15 мг 1 раз на добу у пацієнтів з нерентгенографічними ознаками аксіального спондилоартриту в активній формі.</p>

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні

