

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	БАБІСМО
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні                      якщо ні, обґрунтувати
<b>2. Фармакологія:</b>	
1) первинна фармакодинаміка	<p><b>Дослідження <i>in vitro</i></b></p> <p>Фарицимаб (RO6867461) вивчався шляхом визначення його афінності та перехресної реактивності з а) ангіопоетином (Ang)-2 людини, яванських макак, кролів, мишей та щурів; б) Ang-1 людини; с) фактором росту ендотелію судин А (VEGF-A) людини, мишей та щурів; а також із d) Fc ефекторними молекулами (звіт 1056781):</p> <p>а) Було обчислено константу дисоціації (<math>K_D</math>) шляхом афінності в розчині (аналіз взаємодії поверхневого плазмонного резонансу (SPR), BIAcore®, GE Healthcare). Середнє значення <math>K_D</math> зв'язування з Ang-2 людини було встановлене на рівні 20 nM, для Ang-2 яванських макак та мишей на рівні 13 nM і для Ang-2 кролів на рівні 11 nM. Афінність із молекулами Ang-2-RBD-Fc (рецептор-зв'язуючий домен) людини, миші та щура становила 21 nM, 5 nM та 8 nM відповідно. Окрім того, зв'язування з hAng-2-RBD-Fc визначалось за допомогою ізотермальної мікрокалориметрії (ІТС). <math>K_D</math> було розраховано з 22 nM, що більш-менш точно відповідає значенню, отриманому за афінністю розчину BIAcore® із повнорозмірними молекулами Ang-2.</p> <p>б) Зв'язування вихідного антитіла LC10 із повнорозмірним Ang-1 або Ang-2 порівнювалось якісно. Можна було показати, що на відміну від Ang-2, ізоформа Ang-1 не була зв'язана.</p> <p>с) Послідовності VEGF-A людини та яванських макак мають ідентичні епітопи зв'язування, тому експерименти проводилися лише з людською формою. Кінетика зв'язування людського VEGF-A121 (hVEGF-A121) призвела до значення <math>K_D</math> 1 nM, вимірювання афінності розчину дало подібну афінність 0,5 nM. Крім того, афінність до hVEGF-A121 і hVEGF-A165 визначали за допомогою ІТС, що призвело до <math>K_D</math> 3 nM для кожного.</p> <p>д) Фарицимаб не зв'язувався із FcγRI, FcγRIIа або FcγRIIа (V158) людини. Окрім того, антитіла не зв'язуються з неонатальними Fc рецепторами (FcRn) людини або його варіантами у яванських макак та мишей.</p> <p><b>Дослідження <i>in vivo</i></b></p>

	<p>Дослідження проводилось з метою аналізу ефективності анти-VEGF-A/Ang2 (RO6867461) терапії в доклінічній моделі експериментальної неоваскулярної (ексудативної) вікової макулярної дегенерації (ВМД) у тварин з особливою увагою на демонстрації додаткової переваги, крім блокування VEGF-A окремо (Звіт 1056925). У частині 1 дослідження, що зосереджувалась на пошуку субоптимальної дози препарату Луцентис® (стандарт лікування ексудативної ВМД), 3 групи з 3 самок яванських мавп у кожній групі отримали інтравітреально (IVT) 10, 30 і 100 мкг препарату Луцентис®/праве око за 7 днів до і через 7 днів після застосування лазера. У Частині 2 дослідження інші 5 груп із 6 самок яванських мавп у кожній отримували інтравітреально 30 мкг або 90 мкг RO9897641, 90 мкг RO5489789, 90 мкг RO5485202 і 30 мкг препарату Луцентис® відповідно. В обидва ока було виконано одноразову інтравітреальну ін'єкцією препаратів на 14 день після застосування лазера. Флуоресцентна ангиографія (FA) була виконана на 30 день для визначення негерметичності судин та неоангіогенезу. У частині 1 лікування анти-VEGF-A (Луцентис®) показало хорошу ефективність у всіх дозах.</p> <p>У частині 2 жодних змін у тяжкості ураження не спостерігалось для контролю ізотипу (RO5489789), і зміна тяжкості ураження значно відрізнялася для всіх видів лікування порівняно з контролем ізотипу. RO6867461 демонструє кращу ефективність щодо зменшення загального розміру ураження, ніж Луцентис в еквімолярній концентрації. Після інтравітреального введення в обидва ока 30 і 90 мкг/око RO6867461 яванським макакам з експериментально індукованою лазером хоріоїдальною неоваскуляризацією (CNV) спостерігався лінійний профіль концентрації в часі після введення обох доз. Між обома дозами спостерігалось пропорційне до дози збільшення основних параметрів ФК. Системна експозиція (AUC<sub>0-inf</sub>) була приблизно в 4 рази вищою, ніж спостережувана для препарату Луцентис®, і приблизно в 5 разів нижчою, ніж для RO5485202 і RO5489789. Утворення ADA вплинуло лише на дві часові точки для дози 30 мкг та одну часову точку для дози 90 мкг.</p> <p>Дані, наведені в RDR 1056925, було переглянуто, та нові дані наведено у звіті 1103767. Попередній опублікований рисунок показував субаналіз на основі підгрупи 15 мавп із 30. У цьому звіті для повного оригінального джерела даних 30 мавп (5 підгруп по 2 × 3 мавпи в кожній) були перебудовані графіки, щоб показати правильні значення, шкали помилок і зміни статистичної значущості для всіх тварин. Ключові повідомлення та висновки цього дослідження не змінюються у світлі цих змін у відображеному аналізі даних.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження вторинної фармакодинаміки не проводились.
3) фармакологія безпеки	Відповідно до керівництва ICH S6 (R1) кінцеві точки фармакології безпеки були інтегровані в 2- та 6-місячних

	<p>дослідженнях токсичності у мавп (Звіти 1053361, 1057630, подробиці див. у параграфі «Токсичність у разі повторних введень»).</p> <p>Фарицимаб не індукував яких-небудь неврологічних (ЦНС) ефектів до 6 місяців лікування. Електрокардіограми (ЕКГ) з використанням зовнішньої телеметрії з фіксуючим корсетом (JET) отримували під час фази перед дозуванням, у визначені дні фази дозування та під час фази відновлення у тварин у свідомості. В обох дослідженнях частота серцевих скорочень і кінцеві точки ЕКГ, включаючи QT і QTc, були порівнянними між контрольною групою та групами, які отримували фарицимаб. Не було зареєстровано жодних помітних результатів вимірювання частоти дихання чи температури тіла.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Визначення RO6867461 у сироватці крові яванських макак за допомогою імуноферментного аналізу (Валідаційний звіт 1056820).</p> <p>Визначення анти-RO6867461 антитіл у сироватці крові яванських макак методом ELISA (Валідаційний звіт 1056821).</p> <p>Визначення RO6867461 у склоподібному тілі яванських макак методом ELISA (Кваліфікаційний звіт 1056822).</p>
2) всмоктування	<p>Метою цього дослідження (Звіт 1048818) було оцінити розподіл в очах двох досліджуваних речовин після одноразової інтравітреальної ін'єкції пігментованим кроликам протягом 28-денного періоду. Тридцять два пігментовані кролики NY79b були розподілені на дві групи по 16 тварин, що відповідало двом лікуванням. Усі тварини отримали одноразову інтравітреальну ін'єкцію RO6867461-000-002 (50 мкл) у праве око у день 0. У часові точки день 0 (1 година та 7 годин після введення), день 2, день 4, день 7, день 14, день 21 і день 28 цільну кров відбирали для приготування сироватки. Потім тварин піддавали евтаназії та брали зразки склоподібного тіла з правого лікованого та лівого нелікованого ока. Фармакокінетичні параметри оцінювали за допомогою некомпартментного аналізу одиничних даних із застосуванням програми фармакокінетичної оцінки ToxKin™. Після інтравітреального введення не спостерігалось істотної різниці в показниках <math>C_{max}</math>, AUC або <math>t_{1/2}</math> в оці (склоподібне тіло) для RO6867488 і RO6867461, відповідно. AUC RO6867461 була нижчою (~у 2 рази), ніж AUC RO6867488 у сироватці крові.</p> <p>Різницю в AUC у сироватці крові можна пояснити швидшим кліренсом (CL) RO6867461 порівняно з RO6867488, як визначено фармакокінетикою при внутрішньовенному введенні.</p> <p>Усі тварини обстежувались на утворення антитіл до лікарського засобу (ADA) через 2 тижні після введення дози.</p>

ADA були виявлені у сироватці крові та склоподібному тілі лікованого та нелікованого ока.

Дослідження було проведено для оцінки розподілу та фармакокінетики RO6867461 після інтравітреального або внутрішньовенного введення самцям яванських мавп ( $n = 2$  у кожній групі) (Звіт 1050473). Під час фази 1 дослідження 3 групи з 2 самців яванських мавп отримували інтравітреально у праве око 1500 мкг/50 мкл/око RO6867461 та RO6867488, тоді як RO6892065 вводили у дозі 1000 мкг/50 мкл/око, відповідно. Ліве око залишилося без лікування. Зразки крові та внутрішньоочної рідини отримували у всіх тварин до 672 годин після введення дози.

Під час фази 2 дослідження ще 3 групи з 2 самців яванських мавп отримували внутрішньовенно 0,3 мг/кг RO6867461 і RO6867488, RO6892065 вводили в дозі 0,2 мг/кг відповідно. Забір крові проводився у всіх тварин у кілька моментів часу до 672 годин після введення дози. RO6867461 продемонстрував низький кліренс та об'єм розподілу, пов'язаний із тривалим термінальним періодом напіввиведення. Кліренс RO6892065 був приблизно в 10 разів вищим, ніж RO6867488. Експозиція всіх трьох антитіл була набагато вищою у внутрішньоочній рідині, ніж у сироватці крові після інтравітреального введення, а середній час утримання був приблизно однаковим для всіх сполук і способів введення. Після внутрішньовенного введення RO6867488 продемонстрував найнижчий систематичний кліренс, що було пов'язано з найдовшим  $t_{1/2}$  із трьох досліджуваних речовин, введених у цьому дослідженні. ADA не було присутнє у зразках внутрішньоочної рідини після інтравітреального введення. Формулювання ADA впливало лише на часові точки в сироватці крові після 168 годин після інтравітреального введення. Визначення ADA не проводили у зразках сироватки, отриманих після внутрішньовенного введення.

Дослідження було проведено для оцінки фармакокінетики RO6867461 у сироватці крові, внутрішньоочній рідині та склоподібному тілі після одноразового інтравітреального введення у праве око самців яванських мавп ( $n = 1$  у кожній групі) (Звіт 1053033). Кожна з трьох груп яванських мавп отримувала інтравітреально у праве око по 1500 мкг/50 мкл/око RO6867461. Ліве око залишилося без лікування. Зразки сироватки крові, внутрішньоочної рідини та склоподібного тіла були зібрані для аналізу та визначення розподілу та фармакокінетики. У підсумку, експозиція була набагато вищою у внутрішньоочній рідині та склоподібному тілі, ніж у сироватці крові після інвертованої кінетики після інтравітреального введення, а середній час утримання був приблизно однаковим для всіх біологічних середовищ. Крім того, ADA у сироватці крові була виявлена лише в останніх часових точках. Утворення

	<p>ADA не визначалось у зразках внутрішньоочної рідини та склоподібного тіла.</p> <p>Була проведена фармакокінетична оцінка після внутрішньовенного введення RO6867488, RO6867461 і RO6892065 новозеландським білим кроликам (звіт 1048699). У ході досліджень у новозеландських білих кроликів загалом не спостерігалось явних фармакологічних або токсикологічних ознак. Після внутрішньовенного введення кроликам у порівнянні з IgG дикого типу фарицимаб демонстрував подібну експозицію для низької дози (0,1 мг/кг) і нижчу експозицію для високої дози (1,25 мг/кг) відповідно до очікуваного швидшого виведення через введені мутації у домені зв'язування FcRn області Fc. Утворення ADA було позитивним для всіх зразків сироватки, взятих після 24 годин після дозування.</p>
3) розподіл	Спеціальні дослідження не проводились.
4) метаболізм	Спеціальні дослідження не проводились.
5) виведення	Спеціальні дослідження не проводились.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Спеціальні дослідження не проводились.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Інші фармакокінетичні дослідження не проводились.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Спеціальні дослідження токсичності у разі одноразового введення не проводились.
2) токсичність у разі повторних введень	<p><i>RO6867461: 2-тижневе дослідження переносимості RO6867461 після інтравітреального та внутрішньовенного введення у голландських кроликів (Звіт 1053362)</i></p> <p>Метою дослідження було оцінити офтальмологічну та системну переносимість і визначити токсикокінетику моноклонального антитіла VEGF/ANG2, RO6867461 при дворазовому введенні кроликам з інтервалом у два тижні інтравітреально або внутрішньовенно. <math>C_{max}</math> і AUC були пропорційними дозі для обох шляхів введення із сироватковими концентраціями <math>T_{max}</math>, досягнутими через 72 години після введення дози шляхом інтравітреальної ін'єкції та через 1 годину після введення дози шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Проте всі ліковані тварини будь-яким способом введення мали підтверджений позитивний результат визначення ADA принаймні один раз після введення першої дози. У підсумку, введення RO6867461 кроликам шляхом інтравітреальної ін'єкції в одне око в дозах 1,5, 3 або 6 мг/око/доза не переносилося через серйозне імунозалежне запалення очей і відповідні ефекти, викликані імунною відповіддю від присутності АДА у крові після одноразової дози. Крім того, RO6867461, що вводився внутрішньовенно у дозах 3 або 10 мг/кг, погано переносився через некроз багатьох органів. Рівень відсутності побічних ефектів (NOAEL) не був встановлений для жодного способу введення.</p>

*RO6867461: 2-тижневе дослідження переносимості RO6867461 після інтравітреального введення у яванських мавп (Звіт 1053363)*

Метою дослідження було оцінити офтальмологічну та системну переносимість і визначити токсикокінетику випробовуваної речовини RO6867461 при дворазовому введенні кроликам з інтервалом у два тижні шляхом інтравітреальної або внутрішньовенної ін'єкції у яванських мавп.

$C_{\max}$  та AUC збільшувались пропорційно дозі у групах внутрішньовенного введення та у самок у групах інтравітреального введення.  $C_{\max}$  і AUC збільшувались менше ніж пропорційно дозі у самців у групах інтравітреального введення. Концентрації  $C_{\max}$  досягались при  $T_{\max}$  від 7 до 72 годин у групах інтравітреального введення та від 0,08 до 7 годин у групах внутрішньовенного введення. Загалом вища системна експозиція відмічалась у самців порівняно з самками в обох групах інтравітреального введення та внутрішньовенного введення. У половини лікованих тварин (10/20) у дослідженні було підтверджено позитивний результат на ADA принаймні один раз після введення дози, однак не спостерігалось зниження системної експозиції RO6867461. У підсумку, введення RO6867461 двічі з інтервалом у 14 днів шляхом інтравітреальної ін'єкції в одне око в дозах 1,5, 3 або 6 мг/око/доза або внутрішньовенної ін'єкції 3 або 10 мг/кг яванським мавпам добре переносилося та не призвело до жодних місцевих або системних ефектів, пов'язаних із випробовуваною речовиною. NOAEL становив 6 мг/око для інтравітреального введення (AUC = 1195 мкг•год/мл,  $C_{\max}$  = 6,7 мкг/мл) і 10 мг/кг для внутрішньовенного введення (AUC = 16450 мкг•год/мл,  $C_{\max}$  = 378 мкг•год/мл).

*2-місячне дослідження токсичності та токсикокінетики RO6867461 після інтравітреального та внутрішньовенного введення яванським мавпам із 4-тижневим періодом відновлення (Звіт 1053361)*

Метою дослідження було оцінити системну та офтальмологічну токсичність і визначити системну (в сироватці крові) та локальну (склоподібне тіло) токсикокінетику RO6867461 при введенні один раз на місяць шляхом інтравітреальної або внутрішньовенної ін'єкції яванським мавпам протягом щонайменше 9 тижнів (3 загальні дози). Дослідження також оцінювало оборотність, стійкість або відстрочену появу будь-яких ефектів після 4-тижневого періоду відновлення. Самцям і самкам яванських мавп вводили RO6867461 один раз на місяць до трьох доз шляхом інтравітреальної ін'єкції в одне око в дозах 1,5, 3 або 6 мг/око/доза або шляхом внутрішньовенної ін'єкції 5 мг/кг з подальшою 4-тижневою фазою відновлення.

Введення RO6867461 у дозі 3 або 6 мг/око/доза інтравітреально спричиняло тяжке запалення ока та пов'язані з

ним аномальні результати електроретинографії (ERG), оптичної когерентної томографії (sdOCT), флуоресцентної ангиографії (FA) та фотографії очного дна в лікованих очах, що корелювало з мікроскопічними змінами у вигляді периваскулярної інфільтрації плазматичними клітинами/змішаною клітинною інфільтрації диску зорового нерва, змішаною клітинною інфільтрації внутрішній частині сітківки/склоподібного тіла та/або інфільтрації плазматичними/мононуклеарними клітинами передньої частини судинної оболонки ока/лімба. Мінімальна периваскулярна інфільтрація плазматичними клітинами/змішана клітинна інфільтрація диску зорового нерва, що спостерігалася під час умертвіння у фазі дозування в однієї самки, яка отримувала 1,5 мг/око/доза інтравітреально, не вважалася несприятливою через легкий ступінь тяжкості. Мінімальне змішане клітинне запалення в корені аорти серця спостерігалось під час умертвіння у фазі відновлення в одного самця, якому вводили 5 мг/кг внутрішньовенно, та в одного самця, якому вводили 6 мг/око/доза інтравітреально.

Таким чином, у контексті цього дослідження NOAEL становить 1,5 мг/око/доза для інтравітреального введення, що відповідає системній експозиції середньої AUC = 245000 нг•год/мл, середній  $C_{max}$  = 1420 нг/мл на День 57 фази дозування; та локальній експозиції 23300 нг/мл у склоподібному тілі під час умертвіння у фазі дозування.

*RO6867461: 26-тижневе дослідження токсичності та токсикокінетики частково зростаючої дози після інтравітреальних ін'єкцій один раз на місяць яванським мавпам із 13-тижневим періодом відновлення (Звіт 1057630)*

Метою дослідження було оцінити офтальмологічну токсичність та визначити токсикокінетику RO6867461 при введенні шляхом інтравітреальної ін'єкції один раз кожні 4 тижні за дизайном частково зростаючої дози у яванських мавп протягом щонайменше 26 тижнів (загалом 7 доз) та оцінити оборотність, стійкість або відстроченість появи будь-яких ефектів після 13-тижневого періоду відновлення. Самцям і самкам яванських мавп вводили RO6867461 один раз кожні 4 тижні до семи доз шляхом інтравітреальної ін'єкції в одне око в дозах 0,5, 1,5 або 1,5/3 мг/око/доза з подальшою 13-тижневою фазою відновлення.

Введення RO6867461 у дозі 1,5 або 1,5/3 мг/око/дозу викликало запалення ока, частково пов'язане зі збільшенням шару нервових волокон сітківки та товщини кровоносних судин за результатами sdOCT у лікованих очах тварин через різні проміжки часу. Це корелювало з мікроскопічними змінами мінімальної або незначної змішаної клітинної інфільтрації у внутрішній частині сітківки/диску зорового нерва/склоподібному тілі у тварин під час умертвіння після завершення дослідження. Наприкінці 13-тижневого періоду відновлення спостерігалось часткове відновлення клінічних

	<p>змін з боку очей з мінімальним мікроскопічним інфільтратом мононуклеарними клітинами у внутрішній частині сітківки/диска зорового нерва/склоподібному тілі правого ока у двох самців, які отримували 1,5 мг/око/доза, для яких дозування було припинено достроково, та одного самця, якому вводили 1,5/3 мг/око/доза до 169 дня фази дозування; вважалося, що ці зміни представляють часткову реверсію змішаного клітинного інфільтрату, що спостерігається під час умиртвіння після завершення дослідження. Більшість тварин із запаленням очей мали позитивний результат на ADA під час дослідження, що, як правило, було пов'язано зі втратою системної експозиції. Крім того, інфільтрація внутрішньої частини сітківки/диска зорового нерва/склоподібного тіла правого ока у всіх умиртвлених тварин відповідала імуноопосередкованій відповіді на досліджувану речовину, що підтверджено імуногістохімічним фарбуванням. Таким чином, у контексті цього дослідження NOAEL становить 0,5 мг/око/доза у мавп, що відповідає системній експозиції середньої <math>AUC_{(0-72h)} = 20\ 200</math> нг•год/мл, середньої <math>C_{max} = 220</math> нг/мл на 141-й день фази дозування та локальній експозиції 4862 нг/мл у склоподібному тілі під час умиртвіння після завершення дослідження (самців і самок разом).</p>
3) Генотоксичність: in vitro	Відповідно до керівництва ICH S6 (R1) стандартні дослідження генотоксичності не проводились для фарицимабу, з огляду на те, що безпосередня взаємодія з ДНК не очікується для рекомбінантного гуманізованого імуноглобуліну біспецифічного антитіла.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовно.
4) Канцерогенність:	Фарицимаб є лікарським засобом біотехнологічного походження і необхідність вивчення потенціального канцерогенного впливу фарицимабу в дослідженнях на тваринах оцінювалась відповідно до керівництва ICH S6 (R1). Стандартні дослідження канцерогенності на гризунах не проводилися, оскільки фарицимаб не є повністю перехресно реактивним у гризунів. Передбачувана антиангіогенна дія фарицимабу та вагомість доказів не свідчать про канцерогенний потенціал фарицимабу (документ про оцінку канцерогенності, звіт 1104409).
довгострокові дослідження	Не застосовно.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовно.
додаткові дослідження	Не застосовно.
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Вплив на фертильність оцінювали у 6-місячному дослідженні токсичності у разі повторних інтравітреальних введень у статевозрілих яванських мавп (подробіці описано в параграфі



	«Токсичність у разі повторних введень» вище). У цьому дослідженні не було виявлено жодного впливу на чоловічі чи жіночі репродуктивні органи до найвищого випробуваного рівня дози, тобто початкової ін'єкції 1,5 мг з наступними 6 ін'єкціями по 3 мг щомісяця в праве око.
ембріотоксичність	Вплив RO6867461 (фарицимабу) на ембріофетальний розвиток вивчався при введенні 1 раз на тиждень внутрішньовенно вагітній яванській мавпі у період органогенезу (Звіт 1093222). Групам із 18 вагітних самок яванських мавп вводили випробовувану речовину RO6867461 у дозах 1 і 3 мг/кг. Іншій групі з 18 вагітних самок вводили контрольну речовину. На завершення можна сказати, що внутрішньовенне введення RO6867461 один раз на тиждень вагітним яванським мавпам протягом періоду органогенезу не викликало токсичності для материнського організму, втрати вагітності або змін у розвитку плоду чи тератогенних ефектів під час цього дослідження. Таким чином, NOAEL становив 3 мг/кг, що є найвищою протестованою дозою, із середньою концентрацією у плазмі матері 47 734 нг/мл на 48-й день гестації.
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовно.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовно.
б) місцева переносимість	Спеціальні дослідження місцевої переносимості не проводились. Переносимість застосування фарицимабу після інтравітреального та внутрішньовенного шляхів введення була встановлена в дослідженнях токсичності у разі повторних введень у кроликів та мавп.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	У дослідженні фармакокінетики у разі одноразового введення у кроликів в усіх тварин був отриманий позитивний результат тестування на утворення ADA через 2 тижні після інтравітреального введення 0,59 мг/око/доза. ADA були виявлені в сироватці крові та склоподібному тілі лікованого і нелікованого ока (Звіт 1048818).
імунотоксичність	Не застосовно.
дослідження механізмів дії	Фарицимаб (RO6867461) є гуманізованим біспецифічним імуноглобуліном G1 (IgG1) антитілом, що селективно зв'язується із VEGF-A та ANG-2. VEGF-A-зв'язуючий фрагмент зв'язується із VEGF-A з високою афінністю і ANG-2-зв'язуючий фрагмент зв'язується із ANG-2 з високою афінністю та високою селективністю порівняно із ANG-1. Домен Fc фарицимабу було розроблено щоб скасувати взаємодію зв'язування з рецепторами Fcγ і з FcRn.

	Афінність, специфічність та біологічну активність фарицимабу до зв'язування з мішенню оцінювали у фармакологічних дослідженнях <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> .
лікарська залежність	Не застосовно.
токсичність метаболітів	Не застосовно.
токсичність домішок	Не застосовно.
інше	<p><i>Дослідження перехресної активності RO6867461 у нормальних тканинах людини (Звіт 1056445)</i></p> <p>Метою даного дослідження було встановити потенціал до перехресної реактивності RO6867461 із криозрізами тканин людини. З метою виявлення зв'язування випробовувану речовину наносили на криозрізи нормальних тканин людини (3 донори на тканину) в двох концентраціях (20 та 1 мкг/мл). Окрім того, випробовувану речовину заміняли на моноклональне антитіло людини з відмінною від випробовуваної речовини антигенною специфічністю (контрольна речовина), позначеним як HuIgG1. Інші контролю були отримані шляхом пропуску досліджуваних або контрольних речовин з аналізу (контроль аналізу). RO6867461 фарбував ендотелій судин, ретикулярні клітини, гемопоетичні клітини, мононуклеарні лейкоцити, позаклітинний матеріал, плацентарні трофобласти та гладком'язові клітини судин. Експресія ANG-2 та/або VEGF була зареєстрована у кожному з елементів тканини з імунолокалізацією у цьому дослідженні. Таким чином, несподіваної перехресної реакції не спостерігалось.</p> <p>Подібний цільовий розподіл відмічався в іншому пошуковому дослідженні перехресної реактивності в тканинах людини (Звіт 1055832).</p> <p><i>Оцінка RO6867461 на предмет ризику вивільнення цитокінів та деплеції імунних клітин в in vitro клітинному аналізі цільної крові людини у 24-годинному форматі (Звіт 1055400)</i></p> <p>Випробування <i>in vitro</i> на предмет RO6867461-опосередкованої секреції цитокінів проводилось на зразках цільної крові людини. Свіжі нерозведені зразки крові людини від 30 здорових людей інкубували протягом 24 годин з концентраціями 0,1, 1, 10, 100 мкг/мл RO6867461 і вимірювали подальше вивільнення цитокінів у плазму. Erbitux® (Merck-Serono) використовувався як негативний компаратор і для встановлення граничних значень для розрізнення «позитивного» та «негативного» значення вивільнення цитокінів. Крім того, RO6867461 порівнювали з Campath®/MabCampath®, гуманізованим анти-CD52 IgG1, який, як відомо, індукує синдром вивільнення цитокінів (СВЦ) у понад 90 % реципієнтів. На закінчення, у межах діапазону доз 0,1–100 мкг/мл для RO6867461 ми вважаємо ризик опосередкованої цитокінами інфузійної реакції (ІР)/СВЦ, порівнянним з іншими сполуками низького ризику. До 100 мг/мл і на основі зразків 10 здорових добровольців немає</p>

	<p>доказів RO6867461-специфічної деплеції підгруп периферичних імунних клітин.</p> <p><i>Вивчення RO6867461 в in vitro аналізі активації комплементу людини на предмет доклінічної оцінки клінічного ризику утворення анафілотоксинів та розділених фрагментів комплементу (Звіт 1059118)</i></p> <p>Метою даного дослідження було виконати першу оцінку RO6867461 на предмет ризику пов'язаної з першою інфузією активації каскаду комплементу в аналізі цільної крові людини <i>in vitro</i>. Частота та величина вивільнення анафілатоксину в плазмі крові 10 здорових донорів порівнювали зі значеннями, отриманими при застосуванні лікарського засобу Лемтрада®, моноклонального антитіла, що, як повідомлялось, індукує інфузійні реакції, комплементзалежну цитотоксичність і опосередковані комплементом побічні ефекти у пацієнтів.</p> <p>Моноклональні антитіла досліджували в концентрації 0,1–100 мкг/мл, щоб корелювати з максимальною концентрацією, якій будуть піддаватись циркулюючі клітини крові при очікуваному режимі введення та діапазоні доз у людини. Рівні розщеплених фрагментів комплементу, індукованих досліджуваними речовинами протягом 45 хвилин, аналізували відносно концентрацій, отриманих у крові, стимульованій фосфатно-сольовим буфером (PBS), а також у еталонних контролях, що активують комплемент (комерційні термоагреговані гамма-глобуліни, що активують комплемент). Отримані результати свідчать про те, що <i>in vitro</i> активація людського комплементу, індукована RO6867461 у здорових зразках крові, порівнянна з вихідним рівнем та контрольним носієм за величиною та частотою. Дані результати не вказують на суттєво підвищений ризик виділення анафілатоксину для RO6867461 (менше 1,5-кратного збільшення), а також на дозозалежну активацію каскаду комплементу. Для порівняння, реакції активації комплементу, індуковані <i>in vitro</i> 100 мкг/мл RO6867461, були в 2,4–3,7 раза нижчими за величиною, ніж при застосуванні лікарського засобу Лемтрада®.</p> <p>Таким чином, виходячи з вивільнення C3a і C5a, викликаного <i>in vitro</i> при інкубації крові з 0,1–100 мкг/мл RO6867461, малоімовірно, що системна активація каскаду комплементу спричинить інфузійні та анафілактоїдні реакції з цією сполукою <i>in vivo</i>.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Програма доклінічної розробки надає вичерпну та добре охарактеризовану інформацію щодо фармакології, фармакокінетики та профілю безпеки фарицимабу, що підтримує клінічне застосування при лікуванні запропонованих показань.</p> <p>Основні характеристики фарицимабу як антитіла, що нейтралізує VEGF-A та ANG-2, було продемонстровано у фармакологічних дослідженнях <i>in vitro</i>. Крім того, також було продемонстровано передбачувані характеристики, для яких</p>

були зроблені модифікації антитіла, такі як усунення зв'язування з FcRn для обмеження системного часу перебування у плазмі крові. Фармакологічні дослідження *in vivo* продемонстрували кращу ефективність лікування фарицимабом, ніж лікування лише анти-VEGF на моделі CNV у яванської мавпи.

Доклінічну системну та офтальмологічну фармакокінетику фарицимабу оцінювали на кроликах і яванських мавпах. Після внутрішньовенного введення яванським мавпам фарицимаб продемонстрував швидкий системний кліренс, що був пов'язаний із коротким  $t_{1/2}$  елімінації порівняно з IgG дикого типу, що відповідає розробленому зниженню афінності до FcRn. Після інтравітреального введення яванським мавпам елімінація з обмеженою швидкістю всмоктування, що призвела до інвертованої фармакокінетики (повільне виведення з ока в системний кровотік як фактор, що обмежує швидкість виведення із системного кровообігу), спостерігалася із сильною кореляцією між експозицією у склоподібному тілі, внутрішньоочній рідині та системному кровообігу. Доклінічний ФК профіль фарицимабу підтверджується як токсикологічними дослідженнями, так і клінічною розробкою. Кореляція між розвитком ADA та зниженою системною експозицією спостерігалася у підгрупі тварин; однак це не вплинуло на загальні дані токсикологічних досліджень, оскільки було достатньо тварин, які демонстрували відповідну експозицію (з або без наявності ADA).

Токсикологічна програма для фарицимабу була розроблена для оцінки його доклінічного профілю безпеки, встановлення безпечної початкової дози для початкового клінічного випробування та підтримки тривалого інтравітреального дозування пацієнтам. Жодних токсикологічних або фармакологічних змін безпеки, окрім імуноопосередкованих реакцій у тварин, не спостерігалася при застосуванні до найвищої дози (3 мг/праве око/доза) у дослідженнях повторного інтравітреального введення тривалістю до 6 місяців.

Крім того, у дослідженні ембріофетального розвитку на яванських мавпах не було виявлено побічних ефектів фарицимабу, а також не було виявлено впливу на чоловічі та жіночі репродуктивні органи у 6-місячному дослідженні на мавпах.

Під час досліджень перехресної реактивності з нормальними тканинами людини несподіване зв'язування фарицимабу з тканинами не спостерігалася. Результати аналізів вивільнення цитокінів *in vitro* показали відсутність суттєвого ризику СВЦ, прямої активації комплементу або деплеції периферичних імунних клітин при застосуванні фарицимабу.

Підсумовуючи, результати доклінічних досліджень фарицимабу не виявили будь-яких побічних ефектів, значимих для людини, які вимагають спеціальних попереджень і

запобіжних заходів, відмінних від тих, що застосовуються до будь-яких затверджених анти-VEGF препаратів, які зараз використовуються у клінічній практиці за запропонованими показаннями.

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*Сергей Беловар*

(повне ім'я)

## Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАБІСМО
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, нерандомізоване, відкрите, паралельне дослідження зростаючих одноразових та багаторазових доз з вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки RO6867461 після інтравітреального введення у пацієнтів з ексудативною віковою макулярною дегенерацією. № протоколу: bp28936.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 2 грудня 2013 року Останній візит останнього пацієнта: 26 лютого 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (5 центрів) Велика Британія (3 центри)
9. Кількість досліджуваних	Планувалось включити в частину А до 30 пацієнтів і в частину В - до 18 пацієнтів. Загалом було включено в дослідження 24 пацієнти (12 в частину А і 12 в частину В).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета:</b> Оцінити безпеку та переносимість одноразових та багаторазових доз RO6867461 для інтравітреального (IVT) введення у пацієнтів із ексудативною віковою макулярною дегенерацією. <b>Вторинні цілі:</b> Вивчити фармакокінетику одноразових та багаторазових доз RO6867461. <b>Пошукові цілі:</b> Пошукові цілі цього дослідження є наступними: • Вивчити вплив одноразових та багаторазових доз RO6867461 для інтравітреального (IVT) введення на найкращу скориговану гостроту зору (BCVA) та анатомічні результати. • Вивчити концентрації RO6867461 і, якщо дозволяє об'єм зразка, запальні та про-ангіогенні фактори у водних зразках пухлини. • Вивчити утворення антитіл до RO6867461.

11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите, паралельне дослідження зростаючих одноразових та багаторазових доз у пацієнтів із хоріоїдальною неоваскуляризацією через вікову макулярну дегенерацію.
12. Основні критерії включення	Пацієнти із ексудативною віковою макулярною дегенерацією віком $\geq 50$ років, які раніше отримували лікування будь-якою анти-VEGF (фактор росту ендотелію судин) монотерапією.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	RO6867461 Частина А: 0,5 мг; IVT; одноразова доза 1,5 мг; IVT; одноразова доза 3,0 мг; IVT; одноразова доза 6,0 мг; IVT; одноразова доза Частина В: 3,0 мг; IVT; 3 дози; кожні 4 тижні 6,0 мг; IVT; 3 дози; кожні 4 тижні
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	<p>Про усю супутню терапію повідомлялось досліднику та було задокументовано у відповідний розділ електронної історії хвороби (eCRF).</p> <p>За рішенням дослідника пацієнти могли продовжувати отримувати усі лікарські засоби та стандартне лікування, призначене через інші захворювання, за винятком наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Супутнє системне або внутрішньовенне застосування анти-VEGF препаратів.</li> <li>• Супутня інтравітреальна анти-VEGF терапія досліджуваного і недосліджуваного ока як зазначено в критеріях включення/виключення, за винятком переходу на стандартне лікування, як визначено протоколом. Інтравітреальна анти-VEGF терапія дозволялась в недосліджуване око не раніше, ніж за 7 днів до або після досліджуваного лікування очей (тобто лікування під час Частини В було дозволено, якщо інтервал між лікуванням кожного досліджуваного ока становив 7 днів).</li> <li>• Супутнє інтравітреальне або субтенонове введення кортикостероїдів в будь-яке око, або оральне, внутрішньовенне та внутрішньом'язове застосування кортикостероїдів, за винятком випадків необхідності лікування небажаних явищ.</li> <li>• Лікування препаратом Візудин (Visudyne®) дозволялось для недосліджуваного ока не раніше ніж за 4 тижні до першого та після останнього введення досліджуваного лікарського засобу.</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакодинаміка:</u> Функціональна оцінка (BCVA та тест на контрастну чутливість), анатомічні кінцеві точки (спектральна оптична когерентна томографія, флюоресцентна ангиографія очного дна (FFA) та ангиографія з індоціаніном зеленим (ICGA)) та біомаркери плазми крові/внутрішньоочної рідини.</p>

	<p><b>Фармакокінетика:</b>  Первинні параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{tau}</math> (лише для частини В)  Вторинні параметри: <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>.  Пошукові параметри: компартментний аналіз для оцінки інтравітреальних концентрацій, за необхідності (пошуковий); концентрації RO6867461 у зразках внутрішньоочної рідини у пацієнтів, які надали додаткову згоду на участь (пошуковий).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Будь-які релевантні спостереження з безпеки на основі BCVA (таблиця літер ETDRS [дослідженням ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії]), обстеження за допомогою щільної лампи, бінокулярної непрямой офтальмоскопії при розширених зіницях із великим збільшенням, визначення контрастної чутливості, внутрішньочного тиску (ВОТ), зйомки очного дна і спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT) або ангиографії</li> <li>• Частота і тяжкість офтальмологічних небажаних явищ</li> <li>• Частота і тяжкість неофтальмологічних небажаних явищ</li> <li>• Частота відхилень лабораторних показників на підставі результатів загального аналізу крові, клінічного біохімічного аналізу, і</li> <li>• результати загального аналізу сечі</li> <li>• Частота антитіл до RO6867461</li> <li>• ЕКГ</li> <li>• Основні показники життєдіяльності організму</li> <li>• Інші біомаркери безпеки</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Формальне тестування гіпотези не проводилось.  Надаються описові статистичні дані та списки пацієнтів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>Частина А (n=12)</b>  Середній вік становив 77,3 року (діапазон: 63–90). Стать: чоловіки – 6 (50 %), жінки – 6 (50 %). Раса: європеїдна – 12 (100 %).</p> <p><b>Частина В (n=12)</b>  Середній вік становив 74,6 року (діапазон: 59–84). Стать: чоловіки – 8 (66,7 %), жінки – 3 (33,3 %). Раса: європеїдна – 12 (100 %).</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Результати щодо фармакодинаміки</b>  Оцінки фармакодинаміки, включені в це дослідження, включали функціональну оцінку (BCVA та тест на контрастну чутливість), анатомічні кінцеві точки (SD-OCT, FFA та ICGA) і біомаркери плазми крові/внутрішньоочної рідини. У цьому розділі наведені дані лише щодо досліджуваного ока; дані щодо ока, що не досліджувалось, наведені в додатку. Загалом, показник BCVA збільшився від вихідного рівня, а також спостерігалось зменшення товщини центрального підполя (CST). Однак, не спостерігалось сталої відповіді на дозу.</p> <p>З популяції, що використовувалась для оцінки фармакодинаміки (популяція PP), виключено пацієнта 13031 (група застосування</p>



одноразової зростаючої дози 6,0 мг), де ФК дані не підтвердили, що даний пацієнт отримував досліджуваний лікарський засіб.

Результати аналізу на сумарний VEGF продемонстрували сильну інтерференцію із RO6867461, тому сумарний VEGF не визначали в зразках плазми крові та внутрішньоочної рідини.

Концентрації вільного/сумарного Ang-2 в плазмі крові продемонстрували тимчасове збільшення після інтравітреального введення RO6867461 в частинах застосування одноразової зростаючої дози (SAD) і багаторазових зростаючих доз (MAD). Вільний VEGF (лише MAD) не продемонстрував однорідної зміни від вихідного рівня. Дані щодо вільного VEGF в частині SAD необхідно інтерпретувати з обережністю, оскільки необхідна матриця СТАД не використовувалась і на дані міг вплинути вивільнений ендогенний VEGF.

Рівень вільного VEGF і вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині зменшувався після інтравітреального введення RO6867461 у більшості пацієнтів із наявними зразками внутрішньоочної рідини. Однак, обмежені та неповні дані не дозволяють зробити будь-які висновки щодо супресії Ang-2 порівняно з VEGF.

#### Результати щодо фармакокінетики

Показники фармакокінетики оцінювались в плазмі крові та внутрішньоочній рідині (за наявності).

#### Резюме основних параметрів фармакокінетики RO6867461 в плазмі крові

Доза/ режим введення	n	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC (мкг*год/мл)	t <sub>1/2</sub> (дні)
0,5 мг SAD	3	0,0162 [0,00746-0,0409]	9,63 (n = 2) [8,79-10,5]	11,3 (n = 2) [7,29-15,4]
1,5 мг SAD	3	0,0600 [0,0316-0,0701]	17,9 [16,4-22,3]	6,02 [5,06-12,6]
3,0 мг SAD	3	0,160 [0,0725-0,171]	51,1 [42,7-65]	7,41 [6,16-11,8]
3,0 мг MAD	6	0,152 (34) [0,0725-0,210]	36,5 (23) [24,8-46,3]	5,91 (51) [3,14-10,6]
6,0 мг SAD	2	0,187 [0,126, 0,248]	54,2 [43,6-64,7]	7,24 [6,76-7,71]
6,0 мг MAD	6	0,116 (37) [0,0734-0,176]	35,2 (31) [23,5-50,4]	7,34 (14) [6,50-9,29]

AUC = площа під кривою «концентрація–час»; AUC<sub>inf</sub> = площа під кривою «концентрація – час» від 0 до нескінченності; AUC<sub>tau</sub> = площа під кривою «концентрація–час» протягом одного інтервалу дозування (0 - День 28).

Примітка: AUC<sub>inf</sub> обчислено для SAD; AUC<sub>tau</sub> (0 – День 28) обчислено для MAD

Медіана [діапазон] обчислено для SAD, середнє значення (CV%) [діапазон] 3-го інтервалу повідомлено для MAD

Індивідуальний показник очевидного кінцевого періоду напіввиведення RO6867461 із плазми крові та внутрішньоочної рідини у 4 пацієнтів із наявними зразками внутрішньоочної рідини

	Пацієнт, частина, доза	$t_{1/2}$ (дні) в плазмі крові	$t_{1/2}$ (дні) у внутрішньоочній рідині
	7001, SAD, 0,5 мг	15,4	13,4
	13032, SAD, 6,0 мг	7,71	7,61
	7061, MAD, 6,0 мг	6,61	6,08
	13062, MAD, 6,0 мг	9,29	8,38
MAD = багаторазова зростаюча доза; SAD = одноразова зростаюча доза.			
21. Результати безпеки	<p>У дослідженні ВР28936 не повідомлялось про випадки смертей, дозолімітуючих явищ або серйозних небажаних явищ з боку органа зору. Не було виявлено очевидного зв'язку між дозою та НЯ.</p> <p>Повідомлялось про одне серйозне небажане явище неофтальмологічного характеру, що було розцінене дослідником як не пов'язане із досліджуваним лікарським засобом. Цим серйозним небажаним явищем була шлунково-кишкова кровотеча, про яку повідомив 71-річний пацієнт (Частина А, доза 1,5 мг). У пацієнта в анамнезі було зловживання алкоголем, і ця подія сталася після епізоду запою.</p> <p>Один пацієнт з групи дозування 3,0 мг у Чащині В був передчасно виключений із дослідження через НЯ. Пацієнт передчасно вибув із дослідження через заплановану госпіталізацію з метою планової кардіоторакальної хірургії для лікування безсимптомної ішемічної хвороби серця. Дослідник розцінив випадок ішемічної хвороби серця як не пов'язаний із досліджуваним лікуванням.</p> <p>Не повідомлялось про неочікувані НЯ, пов'язані з процедурою інтравітреальної ін'єкції. Не повідомлялося про стійке підвищення ВОТ, що потребувало б лікування.</p>		
22. Висновок (заключення)	<p>Одноразове та багаторазове інтравітреальне введення RO6867461 добре переносилось при застосуванні у дозах до найвищої досліджуваної одноразової дози 6,0 мг і трьох доз по 6,0 мг з інтервалом введення кожен місяць у пацієнтів із ексудативною віковою макулярною дегенерацією без жодних дозолімітуючих явищ або офтальмологічних серйозних небажаних явищ.</p> <p>Системна експозиція збільшувалася приблизно пропорційно дозі до 3,0 мг RO6867461 і була в очікуваному діапазоні. На підставі індивідуальних концентрацій у внутрішньоочній рідині та плазмі крові залежно від профілю часу у 4 пацієнтів, концентрація в плазмі крові залежно від профілю часу відображає час утримання у склоподібному тілі (кінетика вивільнення з постійною швидкістю).</p> <p>Покращення BCVA і зменшення CST відмічалось у більшості пацієнтів. Однак, не спостерігалось сталої відповіді на дозу, як і очікувалося, через малий розмір вибірки цього дослідження I фази.</p>		

Заявник (Власник  
реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*Сергей Соловьев*

(повне ім'я)

## Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАБІСМО
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження I фази RO6867461 у японських пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією та діабетичним макулярним набряком. № протоколу: jr39844.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата підписання форми інформованої згоди першим пацієнтом: 10 серпня 2017 року. День останнього спостереження останнього пацієнта: 27 червня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія (5 центрів).
9. Кількість досліджуваних	Цільовий розмір вибірки: 12 пацієнтів; 6 пацієнтів на етап (включаючи щонайменше 2 пацієнти з нВМД та ДМН) у кожному з 2 етапів. Включені пацієнти: 12 пацієнтів; проліковані пацієнти: 12 пацієнтів (2 пацієнти з нВМД і 4 пацієнти з ДМН у кожному етапі). Вибірка для аналізу безпеки: 12 пацієнтів; вибірка для аналізу фармакокінетики: 12 пацієнтів; вибірка для аналізу фармакодинаміки: 12 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета:</b> Оцінити безпеку та переносимість багаторазових інтравітреальних (IVT) ін'єкцій RO6867461 у японських пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД) та діабетичним макулярним набряком (ДМН). <b>Вторинні цілі:</b> Вивчити фармакокінетику (ФК) RO6867461 при багаторазовому інтравітреальному введенні у японських пацієнтів із нВМД та ДМН. <b>Пошукові цілі:</b>

	<p>Вивчити наступні кінцеві точки після багаторазових інтравітреальних ін'єкцій RO6867461 японським пацієнтам із нВМД та ДМН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вплив на найкращу скориговану гостроту зору (BCVA) та анатомічні результати.</li> <li>• Фармакодинамічні біомаркери та пошукові біомаркери у плазмі крові.</li> <li>• Концентрації RO6867461 у внутрішньоочній рідині та фармакодинамічні біомаркери в опційних зразках.</li> <li>• Концентрації антитіл до лікарського засобу (ADA) у плазмі крові.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите, неконтрольоване дослідження зростаючих доз у пацієнтів із нВМД та ДМН.
12. Основні критерії включення	<p><u>Пацієнти із нВМД:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальні критерії включення       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Японські чоловіки або жінки віком від 50 років до менше 85 років на час підписання інформованої згоди.</li> <li>2. Лише для жінок: для жінок дітородного віку згода дотримуватися абстиненції (утримуватися від гетеросексуальних стосунків) або використовувати належні засоби контрацепції з дати інформованої згоди до 57 днів після отримання останньої дози.           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Жінка вважалася дітородного віку, якщо вона перебувала в постменархеальному періоді, але не досягла постменопаузального стану (<math>\geq 12</math> місяців аменореї без встановленої причини, окрім менопаузи), і їй не проводилась хірургічна стерилізація (оваріектомія та/або гістеректомія).</li> <li>– Приклади прийнятних методів контрацепції включали двосторонню перев'язку труб, гормональні контрацептиви, внутрішньоматкові спіралі, бар'єрні методи та стерилізацію чоловіка-партнера.</li> <li>– Надійність статевого утримання необхідно було оцінити у зв'язку з тривалістю клінічного випробування та бажаним і звичайним способом життя пацієнта. Періодичне утримання (наприклад, календарний, овуляційний, симпотермальний або постовуляційний методи) та переривання статевого акту не були прийнятними методами контрацепції.</li> </ul> </li> <li>3. Лише для чоловіків: згода дотримуватися абстиненції (утримуватися від гетеросексуальних стосунків) або використовувати належні засоби контрацепції з дати інформованої згоди до 57 днів після отримання останньої дози.           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Приклади прийнятних методів контрацепції включали чоловічу стерилізацію та двосторонню перев'язку маткових труб, гормональні контрацептиви, внутрішньоматкові засоби та бар'єрні методи (за винятком періодичного утримання) у партнерів дітородного віку.</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• Критерії включення для досліджуваного ока</li> <li>4. Діагноз нВМД.</li> </ul>

5. Кількість літер для найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) від 78 до 19, включно із застосуванням таблиць гостроти зору дослідження ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) під час скринінгу (приблизна гострота зору від 20/32 до 20/400 по таблиці Снеллена та приблизно від 0,62 до 0,05 по десятковому еквіваленту гостроти зору).

6. Підтвердження пропотівання через хоріоїдальну неоваскуляризацію (CNV) (включаючи CNV, такі як ретинальна ангиоматозна проліферація [RAP] і поліпоподібна хоріоїдальна васкулопатія [PCV]).

7. Загальний розмір ураження (включаючи кров, атрофію/шрам і неоваскуляризацію)  $\leq 12$  ділянок диска зорового нерва (DA).

8. Докази інтратринальної та/або субретинальної та/або субретинальної рідини в пігментному епітелії.

9. Попереднє лікування  $\geq 3$  інтравітреальними ін'єкціями анти-VEGF, з останньою інтравітреальною ін'єкцією протягом  $\geq 4$  тижнів перед введенням першої дози досліджуваного лікарського засобу.

10. Прозорі очні середовища та здатні піддаватися адекватному розширенню зіниці для задовільної візуалізації змін з боку сітківки для підтвердження діагнозу.

#### Пацієнти із ДМН

• Загальні критерії включення

11. Японські чоловіки або жінки віком від 20 років до менше 85 років на час підписання інформованої згоди.

12. Діагноз цукрового діабету 1 або 2 типу

13. Лише для жінок: для жінок дітородного віку згода дотримуватися абстиненції (утримуватися від гетеросексуальних стосунків) або використовувати належні засоби контрацепції з дати інформованої згоди до 57 днів після отримання останньої дози.

– Жінка вважалася дітородного віку, якщо вона перебувала в постменопаузальному періоді, але не досягла постменопаузального стану ( $\geq 12$  місяців аменореї без встановленої причини, окрім менопаузи), і їй не проводилась хірургічній стерилізації (оваріектомія та/або гістеректомія).

– Приклади прийнятних методів контрацепції включали двосторонню перев'язку труб, гормональні контрацептиви, внутрішньоматкові спіралі, бар'єрні методи та стерилізацію чоловіка-партнера.

– Надійність статевого утримання необхідно було оцінити у зв'язку з тривалістю клінічного випробування та бажаним і звичайним способом життя пацієнта. Періодичне утримання (наприклад, календарний, овуляційний, симптоматермальний або постовуляційний методи) та переривання статевого акту не були прийнятними методами контрацепції.

14. Лише для чоловіків: згода дотримуватися абстиненції (утримуватися від гетеросексуальних стосунків) або

	<p>використовувати належні засоби контрацепції з дати інформованої згоди до 57 днів після отримання останньої дози.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Приклади прийнятних методів контрацепції включали чоловічу стерилізацію та двосторонню перев'язку маткових труб, гормональні контрацептиви, внутрішньоматкові засоби та бар'єрні методи (за винятком періодичного утримання) у партнерів дітородного віку.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Критерії включення для досліджуваного ока</li> </ul> <p>15. Макулярний набряк, асоційований із діабетичною ретинопатією з маніфестацією у вигляді макулярного потовщення із залученням центру макули за результатами спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT)/SSOCT. Товщина центрального підполя (CST) <math>\geq 325</math> мкм за результатами Spectralis (Гейдельберг) на момент скринінгу (при відсутності Spectralis наступні прилади та межі були прийнятними):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Cirrus: CST <math>\geq 315</math> мкм.</li> <li>ii. Topcon: CST <math>\geq 315</math> мкм.</li> <li>iii. Optovue: CST <math>\geq 295</math> мкм.</li> </ul> <p>16. Кількість літер для найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) від 78 до 19, включно із застосуванням таблиць гостроти зору дослідження ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) під час скринінгу (приблизна гострота зору від 20/32 до 20/400 по таблиці Снеллена та приблизно від 0,62 до 0,05 по десятковому еквіваленту гостроти зору).</p> <p>17. Попереднє лікування <math>\geq 3</math> інтравітреальними ін'єкціями анти-VEGF, з останньою інтравітреальною ін'єкцією протягом <math>\geq 4</math> тижнів до введення першої дози досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>18. Прозорі очні середовища та здатні піддаватися адекватному розширенню зіниці для задовільної візуалізації змін з боку сітківки для підтвердження діагнозу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	RO6867461 вводився у досліджуване око (одне око) шляхом інтравітреальної ін'єкції у дозі 1,5 мг кожні 4 тижні (загалом 3 дози) під час етапу 1 та у дозі 6 мг кожні 4 тижні (загалом 3 дози) під час етапу 2.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Можуть бути використані будь-які з наступних лікарських засобів та методів лікування, не зазначених у переліку забороненої супутньої терапії.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Терапія супутніх захворювань і НЯ.</li> <li>ii. Стандартна супутня терапія, що застосовується для лікування супутніх захворювань та НЯ.</li> <li>iii. Профілактичне лікування з метою профілактики рецидиву попереднього НЯ.</li> </ul> <p>Дозволялось переходити на стандартну терапію вихідного захворювання (анти-VEGF) через 4 або більше тижнів після</p>

	<p>прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу (з 12 по 20 тиждень) на підставі медичного рішення дослідника.</p> <p>Лише для пацієнтів із ДМН: якщо пацієнт отримував антидіабетичну терапію під час скринінгу, лікарські засоби та терапію продовжували протягом періоду дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетичні кінцеві точки</u> Концентрації RO6867461 у плазмі крові та інші фармакокінетичні параметри (зокрема, <math>C_{max}</math>, AUC, <math>T_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math>), концентрації RO6867461 у внутрішньоочній рідині в опційних зразках.</p> <p><u>Фармакодинамічні кінцеві точки</u> BCVA, анатомічні зміни, виявлені за допомогою SD-OCT/SS-OCT, фармакодинамічні біомаркери у плазмі крові (концентрації VEGF та Ang-2), пошукові біомаркери у плазмі крові (концентрація Ang-1, Tie-2, VEGFR та PDGF), фармакодинамічні біомаркери у внутрішньоочній рідині (концентрації VEGF та Ang-2) в опційних зразках.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Кінцеві точки безпеки</u> Офтальмологічні небажані явища, неофтальмологічні небажані явища, внутрішньоочний тиск (ВОТ), результати лабораторних досліджень, результати ЕКГ у 12 відведеннях, основні показники життєдіяльності організму, концентрація ADA у плазмі крові.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Оцінка безпеки</u> Наведені переліки небажаних явищ для окремих пацієнтів. Резюме офтальмологічних небажаних явищ і неофтальмологічних небажаних явищ наведене окремо. Офтальмологічні небажані явища були також класифіковані як явища з боку досліджуваного ока або з боку ока, що не досліджувалось (парне око). Зведена статистика була обчислена для показників внутрішньоочного тиску, результатів лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі) та основних показників життєдіяльності організму. Наведені переліки результатів ЕКГ в 12 відведеннях для окремих пацієнтів.</p> <p><u>Оцінка фармакокінетики</u> Були обчислені фармакокінетичні параметри RO6867461 у плазмі крові, включаючи <math>C_{max}</math>, AUC, <math>T_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math>, і були підготовлені зведена статистика та графік часової динаміки. Були проаналізовані такі параметри як рівноважний стан та коефіцієнт кумуляції після багаторазового введення.</p> <p><u>Оцінка фармакодинаміки</u> Наведені переліки анатомічних змін за результатами SD-OCT/SS-OCT для окремих пацієнтів. Зведена статистика була обчислена окремо для наступних параметрів для кожного ока (досліджуване око/око, що не досліджувалось): (i) товщина центральної частини сітківки (ii) середня товщина центру</p>



фовеолярної зони (діаметр 1 мм) і (iii) загальний макулярний об'єм.				
	RO6867461 (1,5 мг) (N=6)	RO6867461 (6 мг) (N=6)	Всього (N=12)	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік (років)			
	n	6	6	12
	Середнє значення	67,2	69,0	68,1
	Мінімальне-Максимальне значення	52-79	52-81	52-81
	Вік (років)			
	n	6	6	12
	< 18	0	0	0
	18-65	2	1	3
	> 65	4	5	9
	Стать			
n	6	6	12	
Чоловіки	3 (50,0%)	6 (100%)	9 (75,0%)	
Жінки	3 (50,0%)	0	3 (25,0%)	
20. Результати ефективності	<b>Фармакокінетика і фармакодинаміка</b>			
	<p>Середня концентрація RO6867461 у плазмі крові досягла піку через 2 дні після введення та у подальшому виводився монофазним способом. Форма кривої концентрація-час була подібною до такої у пацієнтів з інших країн, крім Японії. Коефіцієнт кумуляції становив приблизно 1. Це значить практично про відсутність кумуляції RO6867461 у плазмі крові, що є подібним до даних, отриманих в інших країнах, окрім Японії.</p> <p>Показник BCVA у досліджуваному оці збільшився на <math>7,8 \pm 7,5</math> літери (середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення) до дня 29 і <math>5,2 \pm 5,1</math> літери до дня 85 порівняно з показником у день 1 у групі лікування 1,5 мг. В групі лікування 6 мг показник BCVA в досліджуваному оці збільшився на <math>0,5 \pm 7,6</math> літер (середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення) до дня 29 і <math>5,3 \pm 8,5</math> літер до дня 85 порівняно із показником у день 1.</p> <p>Середня товщина центру фовеолярної зони у досліджуваному оці зменшилась на <math>68,7 \pm 63,4</math> мкм у день 29 і <math>39,5 \pm 99,1</math> мкм у день 85 порівняно з показником у день 1 у групі лікування 1,5 мг. У групі лікування 6 мг середня товщина центру фовеолярної зони у досліджуваному оці зменшилась на <math>42,5 \pm 98</math> мкм у день 29 і <math>91 \pm 82</math> мкм у день 85 порівняно з показником у день 1.</p>			
21. Результати безпеки	<p>Було повідомлено загалом про 4 небажаних явища у 4 пацієнтів (1 явище у 1 пацієнта у групі лікування 1,5 мг та 3 явища у 3 пацієнтів у групі лікування 6 мг). Не було випадків смерті, серйозних небажаних явищ, серйозних побічних реакцій, небажаних явищ, що становлять особливий інтерес, або</p>			



## Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАБІСМО
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження III фази з використанням активного препарату контролю з оцінки ефективності та безпеки фарицимабу у пацієнтів із неоваскулярною (ексудативною) віковою макулярною дегенерацією (нВМД). № протоколу: GR40306
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Включено першого пацієнта: 19 лютого 2019 року Рандомізовано останнього пацієнта: 19 листопада 2019 року Дата завершення збору даних для первинного аналізу: 26 жовтня 2020 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось в 149 центрах у 15 країнах: США (332 центри), Велика Британія (15 центрів), Японія (29 центрів), Канада (9 центрів), Польща (7 центрів), Іспанія (8 центрів), Ізраїль (5 центрів), Угорщина (4 центри), Росія (3 центри), Італія (3 центри), Туреччина (3 центри), Німеччина (3 центри), Мексика (3 центри), Нідерланди (2 центри) та Швейцарія (2 центри).
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: приблизно 640 Фактично: загалом 671 раніше нелікований пацієнт із нВМД були рандомізовані у співвідношенні 1:1 в дослідженні: 334 – у групу фарицимабу та 337 – у групу афліберцепту.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Первинна мета ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність інтравітреальних ін'єкцій фарицимабу в дозі 6 мг щодо результатів найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) порівняно з афліберцептом.</li> </ul> <p><u>Вторинні цілі ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо додаткових результатів BCVA.</li> <li>Оцінити частоту введення досліджуваного лікарського засобу.</li> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою оптичної когерентної томографії (ОСТ).</li> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою флюоресцентної ангіографії очного дна (FFA).</li> </ul> <p><u>Цілі безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити офтальмологічну та неофтальмологічну безпеку та переносимість фарицимабу.</li> </ul> <p><u>Пошукові цілі ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо повідомлених пацієнтами пов'язаних із зором функціонування та якості життя за допомогою опитувальника оцінки стану зору з 25 пунктів Національного інституту зору (NEI VFQ-25).</li> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою ОСТ.</li> </ul> <p><u>Цілі фармакокінетики (ФК)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Охарактеризувати системну фармакокінетику фарицимабу.</li> </ul> <p><u>Цілі імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити імунну відповідь на фарицимаб.</li> <li>Оцінити потенційні ефекти антитіл до лікарського засобу (ADA).</li> </ul> <p><u>Окремі ФК, фармакодинамічні (ФД) цілі (пошукові)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити зв'язок між концентрацією лікарського засобу (експозиція) та ефектом на рівень вільного фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A) та рівень вільного ангіопетину-2 (Ang-2)</li> <li>Охарактеризувати фармакокінетику фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційне піддослідження із забором зразків) та склоподібному тілі (опційне піддослідження із забором зразків)</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>TENAYA – багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, із використанням активного препарату контролю (афліберцепт) та паралельною</p>

групою 112-тижневе дослідження III фази з вивчення ефективності, безпеки, тривалості та фармакокінетики фарицимабу з введенням з інтервалами до 16 тижнів раніше нелікованим пацієнтам із нВМД.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 в одну з двох груп лікування:

- Фарицимаб із введенням з інтервалами до 16 тижнів (Q16W): пацієнти, рандомізовані у групу фарицимабу, отримували 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 4 тижні (Q4W) до тижня 12 (чотири ін'єкції). На тижні 20 після оцінки активності захворювання за протоколом пацієнти у групі фарицимабу з активним захворюванням отримували фарицимаб під час того ж візиту та продовжували лікування з фіксованим режимом дозування кожні 8 тижнів (Q8W). На тижні 24 після другої оцінки активності захворювання за протоколом пацієнти у групі фарицимабу із активним захворюванням (за виключенням пацієнтів з активним захворюванням на тижні 20) отримали фарицимаб під час того ж візиту та продовжували лікування з фіксованим режимом дозування кожні 12 тижнів (Q12W). Пацієнти у групі фарицимабу без активного захворювання на тижні 20 і тижні 24 отримували лікування фарицимабом із фіксованим режимом дозування кожні 16 тижнів (Q16W). Пацієнти продовжували отримувати фарицимаб у фіксованому режимі дозування до тижня 60, і додаткова терапія не дозволялась. Починаючи з тижня 60 (коли усім пацієнтам у групі фарицимабу заплановане введення фарицимабу), усі пацієнти отримували лікування відповідно до персоналізованого інтервалу дозування до тижня 108.
- Афліберцепт Q8W: пацієнти отримували 2 мг афліберцепту інтравітреально Q4W до тижня 8 (3 ін'єкції), із наступним введенням по 2 мг афліберцепту інтравітреально Q8W до тижня 108.

Лише одне око було обране досліджуваним оком. Процедура-пустишка була застосована до пацієнтів у обох групах лікування під час відповідних візитів дослідження з метою підтримання режиму засліпленості між групами лікування.

Рандомізація була стратифікована за наступними вихідними факторами:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показник BCVA (<math>\geq 74</math> літер, 73–55 літер і <math>\leq 54</math> літери).</li> <li>• Показник низького дефіциту яскравості (LLD) (<math>&lt; 33</math> літер і <math>\geq 33</math> літер).</li> <li>• Регіон (Сполучені Штати та Канада, Азія та решта світу).</li> </ul> <p>Первинний аналіз виконувався, коли усі пацієнти завершили дослідження до тижня 48 або передчасно вибули з дослідження до тижня 48.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти віком <math>\geq 50</math> років із наступними офтальмологічними критеріями включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Раніше нелікована хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), спричинена нВМД.</li> <li>• Субфовеальна CNV або юкстафовеальна/екстрафовеальна CNV із субфовеальним компонентом, пов'язаним з активністю CNV, ідентифікованою методом FFA або OCT (де активність CNV була визначена як ознаки субретинальної рідини, субретинальний гіперсвітловідбивний матеріал або пропотівання).</li> <li>• Ураження, спричинене CNV, будь-якого типу (зокрема, переважно класичні, класичні, мінімально класичні або окультні), які демонстрували всі наступні характеристики: загальний розмір ураження <math>\leq 9</math> площ диска зорового нерва за результатами FFA, площа компонента CNV <math>\geq 50\%</math> загальної площі ураження за результатами FFA, активна CNV, підтверджена результатами FFA та ексудація CNV, підтверджена результатами OCT.</li> <li>• BCVA 78–24 літери із застосуванням таблиць дослідження ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) та оцінено при початковій відстані тестування 4 метри у день 1.</li> <li>• Досить прозоре очне середовище та адекватне розширення зіниці, щоб отримати якісні зображення сітківки для підтвердження діагнозу.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фарицимаб: 6 мг шляхом інтравітреальної ін'єкції з частотою до Q16W
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Афліберцепт: 2 мг шляхом інтравітреальної ін'єкції з частотою Q8W
15. Супутня терапія	У популяції, що оцінювалась на предмет безпеки, порівняльні частки пацієнтів у групах дослідження отримували щонайменше одне супутнє лікування в досліджуване око (38,7% у групі фарицимабу та 35,4% у групі афліберцепту). Найбільш поширеною

	<p>категорією застосування були офтальмологічні лікарські засоби (38,4 % у групі фарицимабу і 35,1 % у групі афліберцепту).</p> <p>У популяції, що оцінювалась на предмет безпеки, більшість пацієнтів отримували щонайменше одне супутнє офтальмологічне лікування. Загалом найчастіше повідомлялось про застосування ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аторвастатину.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Зміна вихідного показника BCVA (за таблицею ETDRS), усереднена на тижнях 40, 44 і 48.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Зміна показника BCVA з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> або <math>\geq 0</math> літер BCVA від вихідного рівня до усередненого показника на момент тижня 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів, які уникнули втрати розпізнавання <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> або <math>\geq 5</math> літер BCVA від вихідного рівня до усередненого показника на момент тижня 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня або досягнення BCVA <math>\geq 84</math> літер до усередненого показника на момент тижня 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів із BCVA відповідно до еквіваленту таблиці Снеллена 20/40 (BCVA-ETDRS <math>\geq 69</math> літер) або краще з усередненим показником на момент тижня 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів із BCVA відповідно до еквіваленту таблиці Снеллена 20/200 (BCVA-ETDRS <math>\leq 38</math> літер) або погіршення з усередненим показником на момент тижня 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів у групі фарицимабу з інтервалами введення Q8W, Q12W та Q16W на момент тижня 48, 60 та 112.</li> <li>● Число ін'єкцій досліджуваного лікарського засобу, отриманих до тижня 48, 60 та 112.</li> <li>● Зміна від вихідної товщини центрального підполя (CST) до усередненого показника на момент тижня 40, 44 та 48 і з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів із відсутністю інтраретинальної рідини з часом.</li> <li>● Частка пацієнтів із відсутністю субретинальної рідини з часом.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтравитреальної та субретинальної рідини з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю відшарування пігментного епітелію з часом.</li> <li>• Зміна від вихідної загальної площі ураження CNV на тижні 48 та тижні 112.</li> <li>• Зміна від вихідної загальної площі пропотівання на тижнях 48 та 112.</li> </ul> <p><u>Окрема пошукова кінцева точка ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного сукупного показника NEI VFQ-25 з часом.</li> </ul> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрація фарицимабу в плазмі крові з часом.</li> <li>• Концентрація фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційно) та склоподібному тілі (опційно) з часом (пошукова).</li> </ul> <p><u>Фармакодинаміка (пошукова):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зв'язок між фармакокінетикою фарицимабу та концентрацією вільного Ang-2 та вільного VEGF-A у внутрішньоочній рідині (опційно), плазмі крові та/або склоподібному тілі (опційно) з часом.</li> </ul> <p><u>Імуногенність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Присутність ADA протягом дослідження порівняно з присутністю ADA на вихідному рівні.</li> <li>• Зв'язок між статусом ADA та кінцевими точками ефективності, безпеки та ФК.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота та тяжкість офтальмологічних небажаних явищ (НЯ)</li> <li>• Частота та тяжкість неофтальмологічних НЯ.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Первинним порівнянням було протестувати щонайменше аналогічність фарицимабу (з інтервалом між введеннями до Q16W) порівняно з афліберцептом (Q8W) у популяції усіх рандомізованих (ІТТ) пацієнтів. Тест на аналогічність проводився з межею не меншої ефективності чотири літери з одностороннім рівнем значимості 0,02485.</p> <p>Для первинної кінцевої точки ефективності якщо нижня межа двостороннього 95,03 % ДІ для різниці в скоригованому середньому двох методів лікування була більшою ніж - 4 літери (межа не меншої ефективності), тоді фарицимаб вважався аналогічним афліберцепту.</p> <p>Аналіз ефективності ґрунтувався на популяції ІТТ, якщо не зазначено інакше. Для первинної кінцевої точки також був виконаний додатковий аналіз на основі популяції за протоколом (РР). Вихідний рівень</p>



	<p>був визначений як останнє наявне вимірювання, отримане під час або до рандомізації. Пацієнти з відсутніми базовими оцінками не враховувались.</p> <p>Якщо не зазначено інакше, аналізи результатів ефективності були стратифіковані за вихідним показником числа літер BCVA ETDRS за оцінкою в день 1 (<math>\geq 74</math> літери, 73–55 літер і <math>\leq 54</math> літери), LLD (<math>&lt; 33</math> літер і <math>\geq 33</math> літер) та регіоном (США та Канада, Азія та інші країни). Були використані фактори стратифікації, зареєстровані в інтерактивній веб-системі відповідей.</p> <p>Первинне порівняння проводилось між активним препаратом порівняння (афліберцепт Q8W) та групою фарицимабу з інтервалом між введеннями Q16W. Безперервні результати аналізувались за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань. Бінарні кінцеві точки аналізувались за допомогою стратифікованої оцінки біноміальної пропорції. Оцінки та ДІ були наведені як середнє значення (для безперервних змінних) або частка (для бінарних змінних) для кожної групи лікування та різниці середніх значень або часток між двома групами лікування. Усі ДІ були двосторонніми та з рівнем 95,03 %.</p> <p>Для оцінки надійності припущень було проведено додаткові аналізи з використанням різних стратегій обробки інтеркурентних подій та впливу пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У популяції ІТТ вихідні демографічні показники були порівняльними між групами лікування. Загалом, середній вік на момент рандомізації становив 76,3 року (75,9 року у групі фарицимабу та 76,7 року у групі афліберцепту).</p> <p>Більшість пацієнтів були жінками (59,9 %) і європейської раси (90,2 %), із США та Канади (54,5 %) та не іспанського чи латиноамериканського походження (91,1 %). Загалом 8,0 % пацієнтів були азіатами та переважно японцями (98,1 %), що було порівняльним між групами лікування.</p> <p>Вихідні демографічні характеристики у популяції РР були порівняльними з популяцією ІТТ та загалом порівняльними між групами.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Основні результати ефективності у популяції ІТТ (за винятком де зазначено інше) були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У дослідженні TENAYA було досягнуто первинну кінцеву точку не меншої результативності;</li> </ul>

пацієнти, які отримували лікування фарицимабом з інтервалом між введеннями до Q16W мали не меншу середню зміну вихідного показника BCVA на тижні 40/44/48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W, оскільки нижня межа 95 % ДІ для скоригованої середньої різниці між групами фарицимабу та афліберцепту була більше ніж -4 літери. На тижні 40/44/48 скоригована середня зміна вихідного показника BCVA становила 5,8 і 5,1 літери у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно; різниця між групою фарицимабу при порівнянні з групою афліберцепту на тижні 40/44/48 становила 0,7 літери (95 % ДІ: -1,1, 2,5).

- Результати аналізу первинної кінцевої точки були однорідними в популяціях ITT та PP і підтверджуються результатами усіх аналізів чутливості та додаткових аналізів. Результати додаткового аналізу були узгодженими для різних інтеркурентних подій і стратегій обробки відсутніх даних.
- Зміна вихідного показника BCVA до тижня 48 була порівняльною між групами фарицимабу та афліберцепту.
- На тижні 48 частка пацієнтів, лікованих фарицимабом із фіксованим інтервалом між введеннями Q8W, Q12W або Q16W, становила 20,3 %, 34,0 % та 45,7 % відповідно.
- У порівняльного числа пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалом до Q16W, на тижні 40/44/48 було досягнуто розпізнавання  $\geq 15$  літер порівняно з вихідним показником при порівнянні з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (20,0 % і 15,7 % у групах фарицимабу та афліберцепту, відповідно).
- У подібної частки пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалом між введеннями до Q16W, вдалося уникнути втрати розпізнавання  $\geq 15$  літер від вихідного рівня до тижня 40/44/48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (95,4 % і 94,1 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).
- У пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалами між введеннями до Q16W, спостерігалось порівняльне зменшення вихідного показника CST з часом та на тижні 40/44/48

порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (на тижні 40/44/48, -136,8 мсм і -129,4 мсм у групах фарицимабу та афліберцепту, відповідно).

- У пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалами між введеннями до Q16W, спостерігалась порівняльна зміна вихідного сукупного показника NEI VFQ-25 на тижні 48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (4,82 і 2,54 у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).

#### Результати фармакокінетики

- Спостережувана експозиція фарицимабу в плазмі крові та внутрішньоочній рідині відповідала очікуваній на підставі експозиції, що спостерігалась раніше у дослідженнях II фази.
- Відношення внутрішньоочної рідини до плазми для фарицимабу становило приблизно 450.

#### Результати фармакодинаміки

- Висока міжпацієнтна варіабельність спостерігалась в концентраціях фарицимабу, вільному VEGF-A та вільному Ang-2 у внутрішньоочній рідині та плазмі крові.
- Швидка супресія VEGF-A була продемонстрована починаючи з 7 дня після дозування (середня концентрація VEGF-A 2,8 пг/мл порівняно із середнім вихідним рівнем 47,9 пг/мл) та супресія зберігалась протягом щонайменше до тижня 20 (у середньому < 13 пг/мл), після чого пацієнти були переведені на інші режими дозування (Q8W, Q12W або Q16W) залежно від активності захворювання. Рівень VEGF-A збільшувався в міру збільшення часу від введення останньої дози і досягав вихідного значення через 16 тижнів після дозування.
- Середня вихідна концентрація Ang-2 становила 7,2 (9,6) пг/мл. 40 % зразків початково були нижче межі кількісного визначення (BLQ) і приблизно до 90 % зразків були BLQ після введення фарицимабу. Спостерігалась швидка супресія концентрації Ang-2 починаючи з 7 дня після дозування (середня концентрація Ang-2 3,7 пг/мл порівняно з вихідним рівнем 7,2 пг/мл) і підтримувалась щонайменше до тижня 20, після чого пацієнти були переведені на інші режими дозування залежно від активності захворювання.

	<p>Відсоток рівня Ang-2, виміряних BLQ, зменшувався в міру збільшення часу від останньої дози. Однак, через 16 тижнів після дозування у більшій частці зразків концентрації Ang-2 продовжували бути вимірювальними BLQ порівняно з вихідним рівнем.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Не спостерігалось зміни концентрації вільного VEGF-A, вільного Ang-2 у плазмі крові після дозування порівняно із вихідним рівнем.</li> </ul> <p><u>Результати імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Частота ADA до фарицимабу була низькою. Загалом у 8,8 % пацієнтів виникли ADA під час лікування.</li> <li>● Не спостерігалось очевидного впливу ADA на системну експозицію, загальну безпеку чи ефективність на підставі наявних даних, визнаючи обмеження в оцінці через низьку кількість ADA-позитивних пацієнтів.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, дані з безпеки свідчать, що фарицимаб мав порівняльний профіль безпеки з афліберцептом. Фарицимаб загалом добре переносився, що підтверджується низькою частотою НЯ, які призводили до передчасної відміни досліджуваного лікування. НЯ загалом були добре керованими та не були ідентифіковані нові або неочікувані сигнали безпеки.</p> <p>Ключові результати безпеки до тижня 48 були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Частота НЯ була порівняльною між групами лікування (238/333 [71,5 %] і 235/336 [69,9 %] пацієнтів у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>● Частота офтальмологічних небажаних явищ з боку досліджуваного ока була порівняльною між групами лікування (36,3 % і 38,1 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>● Найбільш поширеними офтальмологічними НЯ з боку досліджуваного ока (<math>\geq 2</math> % у будь-якій групі лікування) були кон'юнктивальна кровотеча, неоваскулярна вікова макулярна дегенерація (дослівно, погіршення перебігу нВМД), сухість в оці, відшарування склоподібного тіла, плаваючі помутніння в склоподібному тілі, біль в очах, катаракта, підвищення внутрішньоочного тиску, розрив пігментного епітелію сітківки та суха вікова макулярна дегенерація. Усі явища</li> </ul>

плаваючих помутнінь у склоподібному тілі (13 [3,9 %] і 7 [2,1 %] у пацієнтів у групі фарицимабу та афліберцепту відповідно) були повідомлені як несерйозні та легкого ступеня тяжкості. Явища розриву пігментного епітелію сітківки (9 [2,7 %] і 6 [1,8 %] у пацієнтів у групі фарицимабу та групі афліберцепту відповідно), були легкого або середнього ступеня тяжкості.

- Частота серйозних офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока була низькою (4 [1,2 %] і 6 [1,8 %] пацієнтів у групі фарицимабу та групі афліберцепту відповідно). Найбільш поширеними серйозними офтальмологічними НЯ ( $\geq 2$  пацієнтів у будь-якій групі лікування) були неоваскулярна вікова макулярна дегенерація (дослівно, погіршення перебігу нВМД) та розрив пігментного епітелію сітківки, при цьому усі інші явища виникали у окремих пацієнтів. Два повідомлені серйозні НЯ розрив пігментного епітелію сітківки були у групі фарицимабу.
- Частота НЯ, що призводили до передчасного припинення досліджуваного лікування до тижня 48, була низькою (3 пацієнти [0,9 %] в обох групах). Частота офтальмологічних НЯ, що призводили до передчасного припинення досліджуваного лікування, була низькою (1 пацієнт [0,3 %] у групі фарицимабу і 0 пацієнтів у групі афліберцепту). Офтальмологічними НЯ, що призводили до передчасного припинення досліджуваного лікування, була неоваскулярна вікова макулярна дегенерація (дослівно, погіршення перебігу нВМД) у групі фарицимабу (1 пацієнт).
- Частота НЯ, що призводили до передчасного вибуття з дослідження, була низькою (3 [0,9 %] і 4 [1,2 %] пацієнти у групі фарицимабу та у групі афліберцепту відповідно). Жодне офтальмологічне НЯ не призвело до передчасного вибуття з дослідження.
- Частота офтальмологічних небажаних явищ, що становлять особливий інтерес, з боку досліджуваного ока була низькою (3 [0,9 %] і 6 [1,8 %] пацієнтів у групі фарицимабу та у групі афліберцепту відповідно). За винятком неоваскулярної вікової макулярної дегенерації (дослівно, погіршення перебігу нВМД), усі інші

	<p>явища виникали у окремих пацієнтів у кожній групі. Два небажаних явища, що становлять особливий інтерес (увеїт та розрив пігментного епітелію сітківки) у групі фарицимабу, за підозрою дослідника були пов'язані з досліджуваним лікуванням, і обидва явища спричинили зменшення розпізнавання на <math>\geq 30</math> літер за шкалою гостроти зору, що тривало більше 1 години (за критеріями небажаних явища, що становлять особливий інтерес).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● До тижня 48 не повідомлялось про випадки енд офтальміту.</li> <li>● Поширеність і частота на одну ін'єкцію явищ внутрішньоочного запалення в досліджуваному оці була низькою. У одного пацієнта у групі фарицимабу виникло явище внутрішньоочного запалення увеїт, що асоціювалось зі зниженням зору <math>\geq 30</math> літер.</li> <li>● Не спостерігалось явищ внутрішньоочного запалення, асоційованих із ретинальним васкулітом або оклюзійною хворобою на підставі повідомлених термінів переважного використання в будь-якій групі лікування.</li> <li>● Частота не офтальмологічних НЯ була порівняльною між групами лікування (52,3 % та 51,8 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>● Частота серйозних не офтальмологічних НЯ була порівняльною між групами лікування (9,0 % і 10,1 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>● У шести пацієнтів виникли НЯ з летальним наслідком (5 [1,5 %] і 1 [0,3 %] пацієнтів у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно). Жодна з повідомлених смертей не була запідозрена як пов'язана з досліджуваним лікуванням.</li> <li>● Частота АРТС-визначених явищ АТЕ (за оцінкою незалежного комітету з клінічного кодування) до тижня 48 була низькою (3 пацієнти [0,9 %] у кожній групі).</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>У дослідженні TENAYA (GR40306) було досягнуто попередньо визначеної первинної кінцевої точки та продемонстровано не меншу ефективність фарицимабу порівняно з афліберцептом щодо середньої зміни вихідного показника BCVA (за таблицею літер ETDRS) порівняно з усередненим</p>

показником на тижні 40, 44, та 48 у раніше нелікованих пацієнтів із нВМД.

Первинна кінцева точка була досягнута в 45,7 % при інтервалі між дозуванням Q16W, 34,0 % при інтервалі між дозуванням Q12W і 20,2 % при інтервалі між дозуванням Q8W у групі фарицимабу на тижні 48. Анатомічні результати підтверджують ефективність фарицимабу з інтервалом між дозуванням до Q16W.

Пацієнти, які отримували фарицимаб з інтервалом між дозуванням до Q16W, продемонстрували подібну середню зміну комбінованого показника NEI VFQ-25 на тижні 48 порівняно з пацієнтами, які отримували афліберцепт Q8W.

Фарицимаб мав порівняльний профіль безпеки з афліберцептом і загалом добре переносився, що підтверджується низькою частотою НЯ, що призводили до передчасного припинення лікування. Не були ідентифіковані нові або неочікувані сигнали безпеки.

Частота ADA до фарицимабу була низькою. Не спостерігався очевидний вплив ADA на системну експозицію, загальну безпеку чи ефективність на підставі наявних даних.

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*[Handwritten name: Ігор Теловат]*

(повне ім'я)

## Звіт про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАБІСМО
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю дослідження III фази з оцінки ефективності та безпеки фарицимабу у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД). № протоколу: GR40844
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Включено першого пацієнта: 11 березня 2019 року. Рандомізовано останнього пацієнта: 01 листопада 2019 року. Дата завершення збору даних для первинного аналізу: 05 жовтня 2020 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось у 122 центрах, в яких було залучено пацієнтів із 20 країн: США (41 центр), Австралія (9 центрів), Франція (9 центрів), Республіка Корея (8 центрів), Аргентина (7 центрів), Італія (6 центрів), Іспанія (6 центрів), Німеччина (4 центри), Польща (4 центри), Росія (4 центри), Туреччина (4 центри), Угорщина (3 центри), Тайвань (3 центри), Австрія (2 центри), Бразилія (2 центри), Болгарія (2 центри), Данія (2 центри), Гонконг (2 центри), Португалія (2 центри), Сінгапур (2 центри).
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: приблизно 640 пацієнтів Фактично: загалом 658 раніше нелікованих пацієнтів із нВМД були рандомізовані у дослідженні у співвідношенні 1:1: до групи фарицимабу – 331 і до групи афліберцепту – 327.



<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Первинна мета ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність інтравітреальних ін'єкцій фарицимабу в дозі 6 мг щодо результатів найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) порівняно із афліберцептом.</li> </ul> <p><u>Вторинні цілі ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо додаткових результатів BCVA.</li> <li>Оцінити частоту введення досліджуваного лікарського засобу.</li> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою оптичної когерентної томографії (ОСТ).</li> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою флюоресцентної ангиографії очного дна (FFA).</li> </ul> <p><u>Цілі безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити офтальмологічну і неофтальмологічну безпеку та переносимість фарицимабу.</li> </ul> <p><u>Пошукові цілі ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо повідомлених пацієнтами пов'язаних із зором функціонування та якості життя за допомогою опитувальника оцінки стану зору із 25 пунктів Національного інституту зору (NEI VFQ-25).</li> <li>Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою ОСТ.</li> </ul> <p><u>Фармакокінетичні (ФК) цілі</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Охарактеризувати системну фармакокінетику фарицимабу.</li> </ul> <p><u>Цілі імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити імунну відповідь на фарицимаб.</li> <li>Оцінити потенційні ефекти антитіл до лікарського засобу (ADA).</li> </ul> <p><u>Окремі ФК, фармакодинамічні (ФД) цілі (пошукові)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити зв'язок між концентрацією лікарського засобу (експозиція) та ефектом для вільного фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A) та вільного ангіопоетину-2 (Ang-2).</li> <li>Охарактеризувати фармакокінетику фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційне піддослідження із забором зразків) та рідкій частині склоподібного тіла (опційне піддослідження із забором зразків).</li> </ul>
--	---

## 11. Дизайн клінічного випробування

Багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю дослідження III фази з оцінки ефективності та безпеки фарицимабу у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД).

Це багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю (афліберцепт), з паралельною групою, 112-тижневий дослідження III фази з оцінки ефективності, безпеки, тривалості та фармакокінетики фарицимабу при введенні з інтервалами до 16 тижнів пацієнтам із нВМД.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до однієї з двох груп лікування:

- Фарицимаб до кожні 16 тижнів (Q16W): Пацієнти, рандомізовані у групу фарицимабу, отримували інтравітреальні ін'єкції фарицимабу по 6 мг кожні 4 тижні (Q4W) до тижня 12 (чотири ін'єкції). На тижні 20 після запланованої за протоколом оцінки активності захворювання пацієнти у групі фарицимабу з активним захворюванням отримували фарицимаб під час цього візиту та продовжували лікування з фіксованим інтервалом між введеннями кожні 8 тижнів (Q8W). На тижні 24 після другої запланованої за протоколом оцінки активності захворювання пацієнти у групі фарицимабу з активним захворюванням (за винятком пацієнтів з активним захворюванням на тижні 20) отримували фарицимабу під час цього візиту і продовжували лікування з фіксованим інтервалом між введеннями кожні 12 тижнів (Q12W). Пацієнти у групі фарицимабу без активного захворювання на тижнях 20 і 24 отримували фарицимаб із фіксованими інтервалами між введеннями Q16W. Пацієнти продовжували лікування із даним фіксованим інтервалом між введеннями до тижня 60 і додаткова терапія не дозволялась. Починаючи з тижня 60 (коли усім пацієнтам у групі фарицимабу було заплановане введення фарицимабу) усі пацієнти отримували лікування із персоналізованими інтервалами між введеннями до тижня 108.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Афліберцепт Q8W: пацієнти отримували інтравітреальної ін'єкції афліберцепту по 2 мг Q4W до тижня 8 (3 ін'єкції), із наступними інтравітреальними ін'єкціями афліберцепту по 2 мг Q8W до тижня 108.</li> </ul> <p>Лише одне око було обране як досліджуване око. Процедура-пустишка була застосована до пацієнтів в обох групах лікування під час відповідних візитів дослідження з метою підтримання режиму засліпленості між групами лікування.</p> <p>Рандомізація була стратифікована за наступними вихідними факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Показник BCVA (<math>\geq 74</math> літери, 73–55 літер і <math>\leq 54</math> літери).</li> <li>Показник низького дефіциту яскравості (LLD) (<math>&lt; 33</math> літери і <math>\geq 33</math> літери).</li> <li>Регіон (Сполучені Штати та Канада, Азія та решта країн світу).</li> </ul> <p>Первинний аналіз виконувався, коли усі пацієнти завершили дослідження до тижня 48 або передчасно вибули з дослідження до тижня 48.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти віком <math>\geq 50</math> років із наступними офтальмологічними критеріями включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Раніше нелікована хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), спричинена нВМД.</li> <li>Субфовеальна CNV або юкстафовеальна/екстрафовеальна CNV із субфовеальним компонентом, пов'язаним з активністю CNV, ідентифікованою методом FFA або OCT (де активність CNV була визначена як ознаки субретинальної рідини, субретинальний гіперсвітловідбивний матеріал або пропотівання).</li> <li>Ураження, спричинене CNV, будь-якого типу (зокрема, переважно класичні, класичні, мінімально класичні або окультні), які демонстрували всі наступні характеристики: загальний розмір ураження <math>\leq 9</math> площ диска зорового нерва за результатами FFA, площа компонента CNV <math>\geq 50\%</math> загальної площі ураження за результатами FFA, активна CNV, підтверджена результатами FFA та ексудація CNV, підтверджена результатами OCT.</li> <li>BCVA 78–24 літери із застосуванням таблиць дослідження ефективності раннього лікування</li> </ul>

	<p>діабетичної ретинопатії (ETDRS), оцінювання з початковою відстанню тестування 4 метри у день 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Достатньо прозоре очне середовище та адекватне розширення зіниці, щоб отримати якісні зображення сітківки для підтвердження діагнозу.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фарицимаб: 6 мг шляхом інтравітреальної ін'єкції з частотою до Q16W.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Афліберцепт: 2 мг шляхом інтравітреальної ін'єкції з частотою Q8W.
15. Супутня терапія	<p>У популяції, що оцінювалась на предмет безпеки, порівняльні частки пацієнтів у групах дослідження отримували щонайменше одне супутнє лікування в досліджуване око (36,6 % у групі фарицимабу і 31,0 % у групі афліберцепту). Найбільш поширеною категорією застосування були офтальмологічні лікарські засоби (34,7 % у групі фарицимабу і 29,8 % у групі афліберцепту).</p> <p>У популяції, що оцінювалась на предмет безпеки, більшість пацієнтів отримували щонайменше одне супутнє неофтальмологічне лікування. Загалом найчастіше повідомлялось про застосування ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аторвастатину.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна мета ефективності:</u> Зміна вихідного показника BCVA (за таблицею ETDRS), усереднена на тижнях 40, 44 і 48.</p> <p><u>Вторинні цілі ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна показника BCVA з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> або <math>\geq 0</math> літер BCVA від вихідного рівня до усередненого показника на тижні 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів, які уникнули втрати розпізнавання <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> або <math>\geq 5</math> літер BCVA від вихідного рівня до усередненого показника на тижні 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня або досягнення усередненого показника BCVA <math>\geq 84</math> літер до тижня 40, 44 і 48 тижнів та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA еквіваленту таблиці Снеллена 20/40 (BCVA-ETDRS <math>\geq 69</math> літер) або</li> </ul>

	<p>краще за усередненим показником на тижні 40, 44 та 48 та з часом.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із BCVA еквіваленту таблиці Снеллена 20/200 (BCVA-ETDRS <math>\leq</math> 38 літер) або гірше за усередненим показником на тижні 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі фарицимабу з інтервалом між введеннями Q8W, Q12W та Q16W на тижні 48, 60 та 112.</li> <li>• Число ін'єкцій досліджуваного лікарського засобу, отриманих до тижня 48, 60 та 112.</li> <li>• Зміна від вихідної товщини центрального підполя (CST) на основі усередненого показника на тижні 40, 44 і 48 та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтратетинальної рідини з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю субретинальної рідини з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтратетинальної та субретинальної рідини з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю відшарування пігментного епітелію з часом.</li> <li>• Зміна загальної площі ураження CNV від вихідного рівня на тижнях 48 та 112.</li> <li>• Зміна загальної площі пропотівання від вихідного рівня на тижнях 48 та 112.</li> </ul> <p><u>Окрема пошукова кінцева точка ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного комплексного показника NEI VFQ-25 з часом.</li> </ul> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрація фарицимабу в плазмі крові з часом.</li> </ul> <p><u>Фармакодинаміка (пошукова):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зв'язок між фармакокінетикою фарицимабу та концентрацією вільного Ang-2 та вільного VEGF-A у внутрішньоочній рідині (опційно), плазмі крові та/або склоподібному тілі (опційно) з часом.</li> </ul> <p><u>Імуногенність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Присутність ADA протягом дослідження порівняно з присутністю ADA на вихідному рівні.</li> <li>• Зв'язок між статусом ADA та кінцевими точками ефективності, безпеки та ФК.</li> </ul>
--	--

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота та тяжкість офтальмологічних небажаних явищ (НЯ).</li> <li>• Частота та тяжкість неофтальмологічних НЯ.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Первинним порівнянням було протестувати щонайменше аналогічність фарицимабу (із інтервалом між введеннями до Q16W) порівняно з афліберцептом (Q8W) у популяції усіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ). Тест на аналогічність проводився з межею не меншої ефективності чотири літери із одностороннім рівнем значимості 0,02485. Для первинної кінцевої точки ефективності якщо нижня межа двостороннього 95,03 % ДІ для різниці за скоригованими середніми значеннями двох методів лікування була більшою ніж -4 літери (межа не меншої ефективності), тоді фарицимаб вважався аналогічним афліберцепту.</p> <p>Аналіз ефективності ґрунтувався на популяції ІТТ, якщо не зазначено інакше. Для первинної кінцевої точки також був виконаний додатковий аналіз на основі популяції за протоколом (РР). Вихідний рівень був визначений як останнє наявне вимірювання, отримане під час або до рандомізації. Пацієнти з відсутніми вихідними оцінками не враховувались.</p> <p>Якщо не зазначено інакше, аналізи результатів ефективності були стратифіковані за вихідником показником числа літер BCVA ETDRS за оцінкою в день 1 (<math>\geq 74</math> літери, 73–55 літер і <math>\leq 54</math> літери), LLD (<math>&lt; 33</math> літери та <math>\geq 33</math> літери) та регіоном (США та Канада, Азія та решта країн світу). Були використані фактори стратифікації, зареєстровані в інтерактивній веб-системі відповідей.</p> <p>Первинне порівняння проводилось між активним препаратом порівняння (афліберцепт Q8W) та групою фарицимабу з інтервалом між введеннями Q16W. Безперервні результати аналізувались за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань. Бінарні кінцеві точки аналізувались за допомогою стратифікованої оцінки біноміальної пропорції. Оцінки та ДІ були наведені як середнє значення (для безперервних змінних) або частка (для бінарних змінних) для кожної групи лікування та різниці середніх значень або часток між двома групами лікування. Усі ДІ були двосторонніми і з рівнем 95,03 %.</p> <p>Для оцінки надійності припущень було проведено додаткові аналізи з використанням різних стратегій</p>

	<p>обробки інтеркурентних подій та впливу пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У популяції ІТТ вихідні демографічні показники були порівняльними між групами лікування. Загалом, середній вік на момент рандомізації становив 75,5 року (74,8 року в групі фарицимабу та 76,1 року в групі афліберцепту).</p> <p>Більшість пацієнтів були жінками (59,4 %) і європеоїдної раси (83,3 %), з США та Канади (40,6 %) та не іспанського чи латиноамериканського походження (85,3 %). Загалом 10,9 % пацієнтів були азіатами та переважно корейцями (50,0 %), тайванцями (26,4 %) та китайцями (19,4 %), що було порівняльним між групами лікування.</p> <p>Вихідні демографічні характеристики у популяції РР були порівняльними з популяцією ІТТ та загалом порівняльними між групами.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Основні результати ефективності у популяції ІТТ (за винятком де зазначено інше) були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У дослідженні LUCERNE була досягнута первинна кінцева точка не меншої результативності; пацієнти, які отримували лікування фарицимабом з інтервалом між введеннями до Q16W, мали не меншу середню зміну вихідного показника BCVA на тижні 40/44/48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W, оскільки нижня межа 95 % ДІ для скоригованої середньої різниці між групами фарицимабу та афліберцепту була більше ніж -4 літери. На тижні 40/44/48 скоригована середня зміна вихідного показника BCVA становила 6,6 і 6,6 літери у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно; різниця між групою фарицимабу при порівнянні із групою афліберцепту на тижні 40/44/48 становила 0,0 літери (95 % ДІ: -1,7, 1,8).</li> <li>• Результати аналізу первинної кінцевої точки були однорідними у популяціях ІТТ та РР і підтверджуються результатами усіх аналізів чутливості та додаткових аналізів. Результати додаткового аналізу були узгодженими для різних інтеркурентних подій і стратегій обробки відсутніх даних.</li> <li>• Зміна вихідного показника BCVA до тижня 48 була порівняльною між групами фарицимабу та афліберцепту.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• На тижні 48 частка пацієнтів, лікованих фарицимабом із фіксованим інтервалом між введеннями Q8W, Q12W або Q16W, становила 22,2 %, 32,9 % та 44,9 % відповідно.</li> <li>• У порівняльній частки пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалом до Q16W, було досягнуто розпізнавання додаткових <math>\geq 15</math> літер порівняно з вихідним показником на тижні 40/44/48 при порівнянні з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (20,2 % і 22,2 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>• У порівняльній частки пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалом між введеннями до Q16W, вдалося уникнути втрати розпізнавання <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня до тижня 40/44/48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (95,8 % і 97,3 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>• У пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалами між введеннями до Q16W, спостерігалось порівняльне зменшення вихідного показника CST з часом та на тижні 40/44/48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (на тижні 40/44/48 -137,1 mcm і -130,8 mcm у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>• У пацієнтів, лікованих фарицимабом з інтервалами між введеннями до Q16W, спостерігалась порівняльна зміна вихідного сукупного показника NEI VFQ-25 на тижні 48 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (4,35 і 5,55 у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> </ul> <p><u>Результати фармакокінетики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спостережувана експозиція фарицимабу в плазмі крові та внутрішньоочній рідині відповідала очікуваній на підставі даних експозиції, спостережуваних раніше у дослідженнях II фази.</li> <li>• Відношення внутрішньоочної рідини до плазми для фарицимабу становило приблизно 560.</li> </ul> <p><u>Результати фармакодинаміки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Висока міжпацієнтна варіабельність спостерігалась у концентраціях фарицимабу,</li> </ul>
--	---



	<p>вільного VEGF-A та вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині та плазмі крові.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Швидка супресія VEGF-A була продемонстрована починаючи з 7 дня після дозування (середня концентрація VEGF-A 1,7 пг/мл порівняно із середнім вихідним рівнем 49 пг/мл); супресія зберігалась протягом щонайменше до тижня 20 (у середньому <math>\leq 15</math> пг/мл), після чого пацієнти були переведені на інші режими дозування (Q8W, Q12W або Q16W) залежно від активності захворювання. Рівень VEGF-A збільшувався в міру збільшення часу від введення останньої дози та досягав вихідного значення через 16 тижнів після дозування.</li> <li>• Швидка супресія Ang-2 спостерігалась починаючи із 7 дня після дозування (середня концентрація Ang-2 2,5 пг/мл порівняно із вихідним значенням 5,9 пг/мл) і зберігалась протягом щонайменше до тижня 20, після чого пацієнти були переведені на інші режими дозування залежно від активності захворювання. Відсоток рівнів Ang-2 нижче межі кількісного визначення (BLQ) зменшувався у міру збільшення часу після введення останньої дози. Однак через 16 тижнів після введення останньої дози більша частка зразків продовжувала мати концентрації Ang-2, виміряні BLQ, порівняно з вихідним рівнем.</li> <li>• Не спостерігалось зміни концентрації вільного VEGF-A, вільного Ang-2 у плазмі крові після дозування порівняно з вихідним рівнем.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, дані з безпеки свідчать, що фарицимаб мав порівняльний профіль безпеки з афліберцептом. Фарицимаб загалом добре переносився, що підтверджується низькою частотою НЯ, що призводили до передчасної відміни досліджуваного лікування. НЯ загалом були добре керованими та не були ідентифіковані нові або неочікувані сигнали безпеки.</p> <p>Ключові результати безпеки до тижня 48 були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота НЯ була порівняльною між групами лікування (233/331 [70,4 %] і 248/326 [76,1 %] пацієнтів у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Частота офтальмологічних небажаних явищ з боку досліджуваного ока була порівняльною між групами лікування (40,2 % і 36,2 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li><li>• Найбільш поширеними офтальмологічними НЯ з боку досліджуваного ока (<math>\geq 2</math> % у будь-якій групі лікування) були крововилив у кон'юнктиву, неоваскулярна вікова макулярна дегенерація (дослівно, погіршення перебігу нВМД), відшарування склоподібного тіла, біль в оці, катаракта, підвищення внутрішньоочного тиску, сухість в очах, розрив пігментного епітелію сітківки, відчуття стороннього тіла в очах, точковий кератит та плаваючі помутніння в склоподібному тілі. Явища плаваючих помутнінь у склоподібному тілі (7 [2,1 %] і 4 [1,2 %] пацієнти у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно) були повідомлені як несерйозні та легкого ступеня тяжкості. Явища розриву пігментного епітелію сітківки (10 [3,0 %] і 3 [0,9 %] пацієнтів у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно) були переважно легкого або середнього ступеня тяжкості.</li><li>• Частота серйозних офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока була низькою (у 7 пацієнтів [2,1 %] у кожній групі). Найбільш поширеними серйозними офтальмологічними НЯ (<math>\geq 2</math> пацієнтів у будь-якій групі лікування) були розрив пігментного епітелію сітківки та вітреїт, при цьому усі інші явища виникали у окремих пацієнтів. Два повідомлені серйозні НЯ розрив пігментного епітелію сітківки були у групі фарицимабу.</li><li>• Частота НЯ, що призводили до передчасного припинення досліджуваного лікування до тижня 48, була низькою (8 пацієнтів [2,4 %] і 1 [0,3 %] пацієнт у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно). Частота офтальмологічних НЯ, що призводили до передчасного припинення досліджуваного лікування, була низькою (5 пацієнтів [1,5 %] у групі фарицимабу і 1 пацієнт [0,3 %] у групі афліберцепту відповідно). Офтальмологічними НЯ, що призводили до передчасного припинення досліджуваного лікування, були увеїт (у 1 пацієнта у кожній групі), іридоцикліт, розрив пігментного епітелію</li></ul>
--	---

	<p>сітківки, відшарування склоподібного тіла та вітреїт (кожне явище у 1 пацієнта у групі фарицимабу).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Частота НЯ, що призводили до передчасного вибуття з дослідження, була низькою (5 [1,5 %] і 6 [1,8 %] пацієнтів у групі фарицимабу та у групі афліберцепту відповідно). Жодне офтальмологічне НЯ не призвело до передчасного вибуття з дослідження.</li><li>• Частота офтальмологічних небажаних явищ, що становлять особливий інтерес, з боку досліджуваного ока була низькою (5 [1,5 %] і 6 [1,8 %] пацієнтів у групі фарицимабу та у групі афліберцепту відповідно). Усі інші явища виникали у окремих пацієнтів у кожній групі. Два небажаних явища, що становлять особливий інтерес (вітреїт та розрив пігментного епітелію сітківки), у групі фарицимабу за підозрою дослідника були пов'язані з досліджуваним лікуванням, і обидва явища спричинили зменшення розпізнавання на <math>\geq 30</math> літер за шкалою гостроти зору, що тривало більше 1 години (за критеріями небажаних явища, що становлять особливий інтерес). Явище вітреїту розрішилось і у пацієнта відновився зір, подібний до того, що був до початку НЯ.</li><li>• У групі афліберцепту було повідомлено про один випадок ендоефтальміту. При фарбуванні склоподібного тіла по граму були виявлені лейкоцити та бактерії, посів не виявив якого-небудь росту. Явище розрішилось із лікуванням (пункція склоподібного тіла з наступною ін'єкцією ципрофлоксацину та дексаметазону).</li><li>• Поширеність і частота на одну ін'єкцію явищ внутрішньоочного запалення в досліджуваному оці була низькою. В одного пацієнта у групі фарицимабу виникло явище внутрішньоочного запалення хоріоретиніт (вірусного походження; збудник вірус вітряної віспи), що асоціювалось зі погіршенням зору на <math>\geq 15</math> літер.</li><li>• Не спостерігалось явищ внутрішньоочного запалення ІОІ, асоційованих із ретинальним васкулітом або оклюзійною хворобою на підставі повідомлених термінів переважного використання в будь-якій групі лікування.</li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота неофтальмологічних НЯ була порівняльною між групами лікування (52,0 % та 58,0 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>• Частота серйозних неофтальмологічних НЯ була порівняльною між групами лікування (11,5 % і 14,7 % у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> <li>• У 11 пацієнтів виникли НЯ із летальним наслідком (у 4 [1,2 %] і 7 [2,1 %] пацієнтів у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно). Жодна з повідомлених смертей не була запідозрена як пов'язана з досліджуваним лікуванням.</li> <li>• Частота АРТС-визначених явищ АТЕ (за оцінкою незалежного комітету з клінічного кодування) до тижня 48 була низькою (4 [1,2 %] та 3 [0,9 %] пацієнти у групах фарицимабу та афліберцепту відповідно).</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>У дослідженні була досягнута попередньо визначена первинна кінцева точка та продемонстровано не меншу ефективність фарицимабу порівняно з афліберцептом щодо зміни усередненого показника BCVA (за таблицею літер ETDRS) на тижні 40, 44, та 48 порівняно з вихідним рівнем у раніше нелікованих пацієнтів із нВМД.</p> <p>Первинна кінцева точка була досягнута у 44,9 % при інтервалі між дозуванням Q16W, 32,9 % при інтервалі між дозуванням Q12W і 22,2 % при інтервалі між дозуванням Q8W у групі фарицимабу на тижні 48. Анатомічні результати підтверджують ефективність фарицимабу з інтервалом між дозуванням до Q16W.</p> <p>Пацієнти, які отримували фарицимаб з інтервалом між дозуванням до Q16W, продемонстрували подібну середню зміну комбінованого показника NEI VFQ-25 на тижні 48 порівняно з пацієнтами, які отримували афліберцепт Q8W.</p> <p>Фарицимаб мав порівняльний профіль безпеки з афліберцептом і загалом добре переносився, що підтверджується низькою частотою НЯ, що призводили до передчасного припинення лікування. Не були ідентифіковані нові або неочікувані сигнали безпеки.</p> <p>Частота ADA до фарицимабу була низькою. Не спостерігалось явного впливу ADA на системну</p>

експозицію, загальну безпеку чи ефективність на підставі наявних даних.

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*Сергей Теловар*

(повне ім'я)

## Звіт про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАБІСМО
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Одночасна блокада ангіопоетину-2 та фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A) за допомогою біспецифічного антитіла RO6867461 (RG7716) для збільшення тривалості лікування неоваскулярної (ексудативної) вікової макулярної дегенерації. № протоколу: CR39521
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	Включено першого пацієнта: 27 січня 2017 року Включено останнього пацієнта: 29 березня 2017 року Останній візит останнього пацієнта (первинний аналіз): 11 січня 2018 року Останній візит останнього пацієнта (загалом): 29 березня 2018 року Дата закриття бази даних (дослідження загалом): 24 квітня 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	25 центрів в США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 75 пацієнтів Фактично: було рандомізовано 76 пацієнтів. П'ять пацієнтів були виключені з аналізу через порушення вимог належної клінічної практики (GCP) в одному центрі (усі у групі введення один раз в 12 тижнів). Фактичний набір за групою лікування і включено в аналіз: група введення кожні 12 тижнів (24 пацієнти), кожні 16 тижнів (31 пацієнт) і група ранібізумабу (16 пацієнтів).

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Первинною метою ефективності</u> було оцінити ефективність фарицимабу щодо впливу на гостроту зору при введенні з інтервалами кожні 12 та 16 тижнів.</p> <p><u>Вторинними цілями ефективності</u> були оцінки ефективності фарицимабу щодо впливу на додаткові результати, пов'язані з гостротою зору, та анатомічні результати методом спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT) та методом флюоресцентної ангиографії очного дна (FFA).</p> <p><u>Пошукові цілі ефективності</u> включали вивчення частоти активності захворювання на тижні 24.</p> <p><u>Ціллю безпеки</u> було оцінити багаторазові інтравітреальні дози фарицимабу при введенні з інтервалами кожні 12 та 16 тижнів.</p> <p><u>Пошукові цілі фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД)</u> включали оцінку системного ФК профілю фарицимабу та оцінку профілів фарицимабу, ранібіумабу, вільного VEGF-A та Ang-2 у внутрішньоочній рідині.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, із використанням активного препарату контролю (ранібіумабу), сліпе для суб'єктів та оцінювачів результатів, 52-тижневе дослідження з паралельними групами (три групи лікування) у раніше нелікованих пацієнтів із неоваскулярною (ексудативною) віковою макулярною дегенерацією (нВМД).</p> <p>6 мг фарицимабу кожні 12 тижнів (група Q12W): 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 4 тижні до тижня 12 із наступним застосуванням 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 12 тижнів до тижня 48.</p> <p>6 мг фарицимабу кожні 16 тижнів (група Q16W): 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 4 тижні до тижня 12 (4 ін'єкції), із наступним застосуванням 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 16 тижнів до тижня 48. Була необхідна визначена протоколом оцінка активності захворювання на тижні 24 для пацієнтів групи В з активним захворюванням перш ніж вони могли продовжувати отримувати дозування фарицимабу 6 мг кожні 12 тижнів впродовж решти дослідження.</p> <p>Препарат порівняння (група ранібіумабу Q4W): 0,5 мг ранібіумабу інтравітреально кожні 4 тижні протягом 48 тижнів.</p>

	<p>Лише одне око було обране як досліджуване око. Інтравітреальне введення плацебо проводилось пацієнтам, рандомізованим у групи Q12W і Q16W для підтримання маскування впродовж періоду дослідження.</p> <p>Загальна тривалість дослідження для кожного пацієнта становила до 56 тижнів, із періодом скринінгу (до 4 тижнів до або в день рандомізації), рандомізації (день 1), отримання досліджуваного лікування (день 1 – тиждень 48) та заключного візиту (тиждень 52).</p>
12. Основні критерії включення	Пацієнти із раніше нелікованою хоріоїдальною неоваскуляризацією, спричиненою діабетичним макулярним набряком.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб фарицимаб (120 мг/мл) було надано у вигляді стерильної, від безбарвної до коричневуватої рідини, що не містить консервантів. Кожен флакон для одноразового використання об'ємом 2 мл із номінальним наповненням 0,5 мл містить 60 мг (номінально) фарицимабу в концентрації 120 мг/мл у буферному розчині L-гістидину/кислоти соляної (рН приблизно 6,0), що містить натрію хлорид, сахарозу і полісорбат 20 (Ro 686-7461/F04-01).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ранібізумаб (номінальний вміст 0,5 мг/0,05 мл), був наданий спонсором у вигляді розчину у концентрації 10 мг/мл, і постачається у флаконах по 2 мл для одноразового використання (Ro 489-3594/F01-02).
15. Супутня терапія	<p>Загалом 53,5 % пацієнтів супутньо отримали щонайменше один офтальмологічний лікарський засіб у досліджуване око. Супутні офтальмологічні препарати, які отримували більше ніж один пацієнт, включали лідокаїн, лідокаїну гідрохлорид, тетракаїну гідрохлорид, тетракаїн, ципрофлоксацин, офлоксацин, повідон-йод та штучні сльози.</p> <p>Загалом 19,7 % пацієнтів отримували принаймні один супутній офтальмологічний препарат в інше око. Супутні офтальмологічні препарати, які застосовувались більше ніж одним пацієнтом, включали лідокаїн, лідокаїну гідрохлорид, тетракаїну гідрохлорид і ципрофлоксацин.</p> <p>Загалом 53,5 % пацієнтів отримували принаймні один супутній неофтальмологічний препарат. Супутні неофтальмологічні препарати, які застосовували більше ніж один пацієнт, включали лідокаїн, бупівакаїну гідрохлорид, адреналін/лідокаїн, засоби</p>



	<p>від застуди та захворювань пазух, декстрометорфану гідробромід/парацетамол/фенілефрину гідрохлорид, кортизон, преднізон, вакцину проти вірусу грипу, меклізин, лоразепам, цефазолін, цефалексин, аскорбінова кислота/мідь/лютеїн/вітамін Е/зеаксантин/цинк без додаткових уточнень, метронідазол, ібупрофен, амоксицилін/клавуланат калію, левофлоксацин, аспірин, сульфаметоксазол, парацетамол, амлодипін, валсартан, метопрололу сукцинат, анестезіологічні засоби без додаткових уточнень, азитроміцин, сертралін, аторвастатин кальцій і левотироксин натрію.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) (подібних до таблиці літер дослідження ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS)) від вихідного показника до тижня 40.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності включали:</p> <p><u>BCVA:</u></p> <p>Середня зміна вихідного показника BCVA з часом із застосуванням ETDRS-подібних таблиць.</p> <p>Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання на <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> або <math>\geq 0</math> літер від вихідного рівня BCVA з часом.</p> <p>Частка пацієнтів, яким вдалось уникнути втрати <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> або <math>\geq 0</math> літер від вихідного рівня BCVA з часом.</p> <p>Частка пацієнтів із BCVA на рівні 20/40 або краще з часом.</p> <p>Частка пацієнтів із BCVA на рівні 20/200 або гірше з часом.</p> <p><u>Анатомічні результати за оцінкою методом спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT):</u></p> <p>Середня зміна товщини сітківки в області центральної ямки від вихідного рівня з часом.</p> <p>Середня зміна товщини центрального підполя (CST) від вихідного рівня з часом.</p> <p>Частка пацієнтів з інтравитреальною рідиною, субретинальною рідиною, кістами або відшаруванням пігментного епітелію з часом.</p> <p><u>Анатомічні результати за оцінкою методом флюоресцентної ангіографії очного дна (FFA):</u></p>

	<p>Середня зміна від вихідного рівня загальної площі хоріоїдальної неоваскуляризації (CNV) на тижні 40 і тижні 52.</p> <p>Середня зміна від вихідного рівня загальної площі компоненту CNV на тижні 40 і тижні 52.</p> <p>Середня зміна від вихідного рівня загальної площі пропотівання на тижні 40 і тижні 52</p> <p>Пошукова кінцева точка ефективності включала частку пацієнтів з активністю захворювання на тижні 24.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>Концентрація фарицимабу в плазмі крові у зазначені часові точки.</p> <p><u>Фармакодинаміка:</u></p> <p>Зв'язок між концентрацією фарицимабу у внутрішньоочній рідині чи ФК параметрами та концентраціями вільного VEGF-A та Ang-2.</p> <p>Зв'язок між концентрацією ранібіумабу у внутрішньоочній рідині чи ФК параметрами та концентраціями вільного VEGF-A та Ang-2.</p> <p>Зміна з часом концентрацій вільного VEGF-A та Ang-2 у внутрішньоочній рідині.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота і тяжкість офтальмологічних небажаних явищ (НЯ).</p> <p>Частота та тяжкість неофтальмологічних НЯ.</p> <p>Інші дані з безпеки, включаючи, однак не обмежуючись, причинами передчасного вибуття з дослідження, дані лабораторних досліджень і супутня терапія.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинний, вторинний і пошуковий аналізи ефективності проводились у популяції рандомізованих пацієнтів (визначено як усі рандомізовані пацієнти), при цьому пацієнти були згруповані відповідно до призначеного лікування.</p> <p>Аналіз безпеки включав усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікування, незалежно від передчасного вибуття з дослідження чи ні, при цьому пацієнти були згруповані відповідно до отриманого лікування (фарицимаб або ранібіумаб).</p> <p>Дані щодо 5 пацієнтів, рандомізованих до дослідження, були виключені з усіх аналізів через порушення правил належної клінічної практики в одному центрі.</p> <p>Первинний аналіз ефективності проводився за допомогою змішаної моделі для повторних</p>

	<p>вимірювань (MMRM). Модель включала категоріальні коваріати групи лікування, візиту та візиту за взаємодією групи лікування та безперервну коваріату вихідний рівень BCVA. Неструктуровану коваріату використовували для врахування кореляції всередині пацієнта.</p> <p>Були розраховані середні значення для груп фарицимабу та ранібізумабу, різниця середніх значень відносно ранібізумабу та відповідні двосторонні 80 % довірчі інтервали (ДІ). Не проводилось формального тестування помилки типу I для багаторазового тестування.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності також аналізувались за допомогою моделі MMRM, описаної вище. Категоріальні результати визначені неодноразово аналізувались за допомогою узагальнених рівнянь оцінки з біноміальним розподілом, функцією логічного зв'язку та неструктурованою коваріацією. Дана модель включала категоріальні коваріати групи лікування, візиту та візиту за взаємодією групи лікування. Були обчислені середньоквадратичне середнє значення з відповідними двосторонніми 80 % ДІ та відношення шансів.</p> <p>Пошукову кінцеву точку ефективності було повідомлено із відповідним 80 % ДІ Вілсона за досліджуваною групою.</p> <p>Середня зміна рівня BCVA та CST за активністю захворювання на тижні 24 була обчислена за допомогою моделі MMRM, описаної вище.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Вихідні демографічні показники пацієнтів загалом були добре збалансовані між групами лікування. Середній вік був дещо більшим (80,3 року [стандартне відхилення: 7,2]) у групі лікування 6 мг фарицимабу Q12W порівняно з групами лікування 6 мг фарицимабу Q16W (77,7 року [стандартне відхилення: 8,4]) і 0,5 мг ранібізумабу Q4W (77,3 року [стандартне відхилення: 10,3]). Досліджувана популяція загалом була представлена переважно пацієнтами європеїдної раси (97,2 %), із більшою часткою жінок (57,7 %) порівняно з чоловіками (42,3 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідженні CR39521 продемонстроване клінічно значиме збільшення BCVA від вихідного рівня і підтримання рівня BCVA в обох групах лікування при інтравітреальному введенні 6 мг фарицимабу із</p>

режимом дозування Q12W та Q16W на дату первинної кінцевої точки тиждень 40 і в кінці дослідження на тижні 52. Результати щодо BCVA у лікованих фарицимабом пацієнтів в обох групах лікування були порівняльними з результатами у групі лікування 0,5 мг ранібіумабу Q4W впродовж дослідження. Результати щодо BCVA підтверджуються відповідними анатомічними результатами.

Під час аналізу первинної кінцевої точки на тижні 40 скориговані середні (за результатами MMRM) між групами фарицимаб Q12W та ранібіумаб Q4W відрізнялись на -2,1 літери (ДІ -6,8, 2,6); скориговане середнє між групами фарицимаб Q16W та ранібіумаб Q4W продемонструвало відмінність у 1,1 літери (ДІ -3,4, 5,5). Під час заключного аналізу на тижні 52 порівняння між групами фарицимаб Q12W і ранібіумаб Q4W продемонструвало відмінність у 0,5 літери (ДІ -4,3, 5,3); порівняння між групами фарицимаб Q16W та ранібіумаб Q4W продемонструвало відмінність в 1,8 літери (ДІ -2,7, 6,4).

Дані щодо первинної кінцевої точки на тижні 40 та дані в кінці дослідження на тижні 52 підтримуються порівняльною ефективністю між контролем ранібіумабом та двома групами фарицимабу в додатковому показнику гостроти зору та вторинних анатомічних кінцевих точках на основі результатів SD-OCT/FFA, зокрема частка пацієнтів зі збільшення розпізнавання літер або які уникнули втрати розпізнавання  $\geq 0$ ,  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  та  $\geq 15$  літер (ETDRS) від вихідного рівня BCVA з часом, середня зміна CST від вихідного рівня з часом і середня зміна загальної площі CNV, площі компонента CNV та площі пропотівання від вихідного рівня до тижня 40 та тижня 52.

Хоча це не є кінцевою точкою ефективності, у пацієнтів, рандомізованих на початку дослідження у групи фарицимаб Q12W і фарицимаб Q16W була досягнута подібна клінічно значима користь щодо функції зору при порівнянні з групою щомісячного введення ранібіумабу у середньому 6,7 та 6,2 ін'єкції, відповідно, порівняно із середнім числом 12,9 ін'єкції у групі ранібіумабу Q4W протягом періоду дослідження 52 тижні.

	<p><b>Результати щодо фармакокінетики та фармакодинаміки</b></p> <p>Популяційний ФК та ФД аналіз необхідний для інтерпретації ФК/ФД даних; цей аналіз буде повідомлено окремо, оскільки він включає об'єднаний аналіз усіх 3 досліджень II фази фарицимабу.</p> <p>ФД оцінка зразків внутрішньоочної рідини підгрупи пацієнтів продемонструвала значну супресію VEGF та Ang-2 при застосуванні фарицимабу, однак, була велика кількість зразків, в яких на початку дослідження неможливо було визначити рівень Ang-2, що обмежую інтерпретацію даних щодо супресії Ang-2.</p>
21. Результати безпеки	<p>Популяція аналізу безпеки включала рандомізованих пацієнтів (n=71), які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікування, незалежно від того, чи вибули вони передчасно з дослідження, при цьому пацієнти були згруповані в залежності від отриманого лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом у 54 (76,1 %) пацієнтів виникло щонайменше одне НЯ. У групах лікування не спостерігався клінічно значимий дисбаланс у НЯ.</li> <li>• Загалом у 28 (39,4 %) пацієнтів виникло офтальмологічне НЯ з боку досліджуваного ока. Частота офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока чисельно була меншою у групах фарицимабу порівняно з групою ранібіумабу (37,5 % у групі 6 мг фарицимабу Q12W, 35,5 % у групі 6 мг фарицимабу Q16W, 50,0 % у групі 0,5 мг ранібіумабу Q4W). Не спостерігалось серйозних офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока, а також з боку недосліджуваного ока. Одне несерйозне офтальмологічне НЯ ірит у групі 6 мг фарицимабу Q16W було розцінене як пов'язане з досліджуваним лікуванням.</li> <li>• Загалом у 43 (60,6 %) пацієнтів розвинулось щонайменше одне неофтальмологічне НЯ. Частота була порівняльною між групами лікування; (58,3 % у групі 6 мг фарицимабу Q12W, 64,5 % у групі 6 мг фарицимабу Q16W, 56,3 % у групі 0,5 мг ранібіумабу Q4W). Жодне із повідомлених неофтальмологічних НЯ не було розцінене як пов'язане із досліджуваним лікуванням.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Жодне повідомлене НЯ не призвело до передчасної відміни лікування. У двох пацієнтів виникли 4 НЯ, які призвели до переривання дозування досліджуваного лікарського засобу у групі 6 мг фарицимабу Q12W, включаючи НЯ втрата свідомості, головний біль і зміна психічного стану у одного пацієнта та халязіон у іншого пацієнта.</li> <li>• У трьох пацієнтів виникло НЯ з летальним наслідком (1 пацієнт у групі 6 мг фарицимабу Q12W із причиною смерті ішемічний інсульт та 2 пацієнти у групі 6 мг фарицимабу Q16W із причиною смерті сепсис та метастатичне новоутворення відповідно). Жодне з повідомлених НЯ із летальним наслідком не було розцінене як пов'язане із досліджуваним лікуванням.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>У дослідженні II фази CR39521 (STAIRWAY) було продемонстровано, що доза 6 мг фарицимабу з режимом введення Q12W або Q16W забезпечувала подібні результати з ефективності та загалом порівняльну офтальмологічну та неофтальмологічну безпеку у пацієнтів із нВМД порівняно з режимом дозування 0,5 мг ранібізумабу Q4W впродовж періоду до тижня 52. Як висновок, дані показали, що після введення початкових 4 доз фарицимабу один раз на місяць, активність нВМД може бути належним чином контрольована за допомогою меншого числа ін'єкцій фарицимабу, при цьому в середньому досягаючи та утримуючи результати щодо зору та профіль безпеки, подібні до поточних стандартів лікування пацієнтів із нВМД.</p>

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*[Handwritten name: Сергій Телешов]*

(повне ім'я)