

## Звіт про клінічне випробування №6

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, з паралельними групами, 36-тижневе дослідження із застосуванням багаторазових доз і декількох режимів для вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики та ефективності інтравітrealного введення RO6867461 у пацієнтів із хоріоїдальною неоваскуляризацією через вікову макулярну дегенерацію. № протоколу: ВР29647
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 11 серпня 2015 року Включення останнього пацієнта: 12 січня 2017 року Останній візит останнього пацієнта: 26 вересня 2017 року Дата закриття бази даних (дослідження загалом): 03 січня 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	58 центрів у США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 271 пацієнта Фактична: 273 пацієнти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою даного дослідження було оцінити ефективність RO6867461 порівняно із монотерапією ранібізумабом у пацієнтів із хоріоїдальною неоваскуляризацією (ХНВ) через вікову макулярну дегенерацію (ВМД) раніше нелікованих та з

	<p>неповною відповіддю на анти-VEGF (фактор росту ендотелію судин) терапію.</p> <p>Вторинними цілями даного дослідження були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити безпеку багаторазових інтравітреальних (IVT) доз RO6867461.</li> <li>- Оцінити системну фармакокінетику RO6867461.</li> <li>- Дослідити фармакодинаміку та анатомічні результати щодо механізму дії RO6867461.</li> <li>- Дослідити утворення антитіл до RO6867461 у плазмі крові.</li> <li>- Дослідити 2 різні режими дозування RO6867461.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове, подвійно сліпе, рандомізоване, з використанням активного препарату контролю дослідження із застосуванням багаторазових доз і декількох режимів, із п'ятьма паралельними групами (групи лікування А-Е), тривалістю 36 тижнів у пацієнтів із ХНВ через ВМД.</p> <p>Дослідження було розроблене таким чином, щоб дозволити оцінку RO6867461 у популяції раніше нелікованих пацієнтів (порівняння груп А, В, С і D) та у популяції пацієнтів із неповною відповіддю на анти-VEGF терапію. Популяція з неповною відповіддю на анти-VEGF терапію визначена як підгрупа пацієнтів із груп А та Е (популяція С) із найкращою скоригованою гостротою зору (BCVA) <math>\leq</math> 68 літер на Тижні 12. Лише одне око було обрано як досліджуване око у кожного окремого пацієнта.</p> <p>Загальна тривалість дослідження для кожного пацієнта становила до 40 тижнів та була розподілена наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Скринінг: до 4 тижнів</li> <li>- Вихідний рівень: День 1</li> <li>- Введення досліджуваного лікування: з Дня 1 до Тижня 32</li> <li>- Заклучний період безпеки та ефективності: з Тижня 32 по Тиждень 36.</li> </ul>
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком $\geq$ 50 років із раніше нелікованою ХНВ, спричиненою ВМД.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Лікарський засіб RO6867461 (120 мг/мл) було надано у вигляді стерильної, від безбарвної до коричнеуватої рідини, що не містить консервантів.</p> <p>Кожен флакон для одноразового використання обсягом 2 мл із номінальним наповненням 0,5 мл містить 60 мг (номінально) RO6867461 у концентрації 120 мг/мл у буферному розчині L-гістидину/кислоти соляної (рН приблизно 6,0), що містить натрію</p>



	хлорид, сахарозу та полісорбат 20 (Ro 686-7461/F04-01).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо було надане із номінальним наповненням 1 мл стерильним, від безбарвного до злегка коричневатого кольору розчином без консервантів у флаконах для одноразового використання об'ємом 2 мл, що містять буферний розчин L-гістидину/кислоти соляної (рН приблизно 6,0), натрію хлорид, сахарозу та полісорбат 20 (склад допоміжних речовин плацебо був аналогічним такому лікарського засобу RO6867461 (Ro 686 7461/F01-01). У цьому дослідженні плацебо використовувалось лише для розведення лікарського засобу RO6867461 до відповідної клінічної дози.</p> <p>Ранібізумаб (номінальний вміст 0,5 мг/0,05 мл), необхідний для завершення дослідження, був наданий спонсором у вигляді розчину у концентрації 10 мг/мл, і постачався у флаконах по 2 мл для одноразового використання (Ro 489-3594/F01-02).</p>
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія включала будь-які рецептурні лікарські засоби або безрецептурні лікарські засоби (включаючи, однак не обмежуючись вітамінами), крім процедурних ліків, визначених протоколом (зокрема, краплі для розширення зіниць, флуоресцеїновий барвник, тощо) і прийом препаратів до та після лікування (зокрема, пропакайн, протимікробні засоби, тощо), які використовувались пацієнтом протягом 7 днів перед Днем 1 до завершення участі пацієнта в дослідженні (36-й тиждень) або візиту дострокового припинення участі у дослідженні. На розсуд дослідника можуть бути призначені протимікробні препарати чотири рази на день протягом 3 днів до та після інтравітrealного введення.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинним результатом ефективності в раніше нелікованій популяції (популяція А; усі пацієнти, рандомізовані у групи А, В, С та D) була середня зміна показника BCVA від вихідного рівня до тижня 36, що визначалася за допомогою модифікованих таблиць ETDRS.</p> <p>Первинним результатом ефективності в популяції з неповною відповіддю на анти-VEGF терапію (популяція С; усі пацієнти, рандомізовані у групи А і Е з BCVA <math>\leq</math> 68 на тижні 12) була середня зміна показника BCVA, починаючи з тижня 12, як вихідного, до тижня 36.</p>

	<p>Вторинні кінцеві точки ефективності включали:</p> <p><b>BCVA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів зі зростанням BCVA на <math>\geq 15</math> літер на тижні 36 від вихідного рівня</li> <li>- Частка пацієнтів із BCVA 20/40 або краще на тижні 36</li> <li>- Частка пацієнтів із BCVA 20/200 або гірше на тижні 36</li> </ul> <p>Анатомічні результати за оцінкою методом SD-OCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середня зміна товщини сітківки в області центральної ямки на тижні 36</li> <li>- Середня зміна середньої товщини центрального підполя (CST) від вихідного показника (діаметр 1 мм) на тижні 36</li> <li>- Частка пацієнтів без інтраретинальної рідини, субретинальної рідини, кіст або відшарування пігментного епітелію на тижні 36</li> </ul> <p>Анатомічні результати за оцінкою методом FFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середня зміна загальної площі хоріоїдальної неоваскуляризації від вихідного показника на тижні 36</li> <li>- Середня зміна компонента загальної площі хоріоїдальної неоваскуляризації на тижні 36 від вихідного показника</li> <li>- Середня зміна загальної площі витoku на тижні 36 від вихідного рівня.</li> </ul> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>Первинні параметри: кліренс і об'єм.</p> <p>Вторинні параметри: максимальна спостережувана концентрація, площа під кривою «концентрація - час» від 0 до нескінченності і від 0 до часу <math>t</math>, час до досягнення максимальної концентрації і період напіввиведення.</p> <p>Компартментний аналіз для оцінки інтравітреальної концентрації, за необхідності (пошуковий).</p> <p>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 за результатами обстежень методами BCVA, обстеження за допомогою щілинної лампи, бінокулярної непрямой офтальмоскопії при розширених зіницях із великим збільшенням, визначення внутрішньочного тиску (ВОН), зйомки очного дна (FP), спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT) та ангіографії</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Частота та тяжкість офтальмологічних небажаних явищ</li> <li>- Частота та тяжкість неофтальмологічних небажаних явищ</li> <li>- Частота відхилень лабораторних показників на підставі результатів загального аналізу крові, клінічного біохімічного аналізу, і результатів загального аналізу сечі</li> <li>- Частота виникнення анти-RO6867461 антитіл</li> <li>- ЕКГ</li> <li>- Основні показники життєдіяльності організму</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Усі рандомізовані пацієнти були включені в популяцію аналізу ефективності, фармакокінетики та фармакодинаміки. 10 пацієнтів були виключені з усіх аналізів через порушення вимог належної клінічної практики (GCP) в одному центрі після рандомізації.</p> <p>У популяції А первинний результат ефективності оцінювався за середньою зміною BCVA від вихідного рівня до тижня 36. Кожна група за дозою або режимом дозування RO6867461 (групи В, С і D) порівнювалась із контрольною групою (група А). Первинний аналіз ефективності проводився за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). Ця модель включала категоріальні коваріати групи лікування, візит та візит за взаємодією групи лікування, фактори стратифікації рандомізації (BCVA <math>\leq</math> 68 літер за таблицею ETDRS проти <math>&gt;</math> 68 літер і наявність/відсутність RAP або PCV), і безперервну коваріату вихідний показник BCVA. Неструктурована модель варіації-коваріати була використана для врахування кореляції всередині пацієнта. Основний статистичний тест мав на меті перевірити нульову гіпотезу (H<sub>0</sub>) про відсутність різниці між кожною групою лікування та контрольною групою за середньою зміною BCVA від вихідного рівня до тижня 36. Оцінка на основі моделі різниці між кожною групою лікування та контрольною групою на тижні 36 разом із 80 % достовірністю та відповідним значенням р були повідомлені як основні показники ефективності. Не проводилось офіційної корекції на предмет багаторазового тестування.</p> <p>У популяції С первинний показник ефективності оцінювався за середньою зміною BCVA з тижня 12 по тиждень 36 у підгрупі пацієнтів із неповною відповіддю на анти-VEGF терапію, між групами А та</p>

	<p>Е. Первинний аналіз ефективності проводився за допомогою моделі MMRM. Ця модель включала категоріальні коваріати група лікування, візит і візит за взаємодією групи лікування, фактори стратифікації рандомізації (BCVA <math>\leq</math> 68 літер за таблицею ETDRS проти <math>&gt;</math> 68 літер і наявність/відсутність RAP або PCV), і безперервну коваріату вихідний показник BCVA на тижні 12. Неструктурована модель варіації-коваріати була використана для врахування кореляції всередині пацієнта. Основний статистичний тест мав на меті перевірити нульову гіпотезу (H0) про відсутність різниці між групою лікування та контрольною групою за середньою зміною BCVA від тижня 12 до тижня 36.</p> <p>Оцінка на основі моделі різниці між кожною групою лікування та контрольною групою на тижні 36 разом із 80% достовірністю та відповідним значенням р була повідомлена як основний показник ефективності. Не проводилось офіційної корекції на предмет багаторазового тестування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні показники пацієнтів загалом були добре збалансовані між групами лікування. Середній вік був меншим (76,4 року [стандартне відхилення: 8,9]) у групі лікування ранібізумабом по 0,5 мг кожні 4 тижні (група А) порівняно з іншими групами лікування (78,2 року [стандартне відхилення: 8,9], 78 [стандартне відхилення: 9,1], 80 [стандартне відхилення: 8] і 79,2 [стандартне відхилення: 8,3], для 1,5 мг RO6867461 кожні 4 тижні [група В], 6 мг RO6867461 кожні 4 тижні [група С], 6 мг RO6867461 кожні 4 тижні/6 мг RO6867461 кожні 8 тижнів [група D] і 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні/6 мг RO6867461 кожні 4 тижні [група Е], відповідно). Досліджувана популяція в основному була представлена європейською расою (98,1%), із більшою часткою жінок (65,4%) порівняно з чоловіками (34,6%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка, перевага RO6867461 порівняно із 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні щодо середньої зміни показника BCVA від вихідного рівня на тижні 36 за допомогою модифікованої таблиці літер ETDRS, не була досягнута. Не спостерігалось статистично значимої відмінності в результатах BCVA у будь-якій групі лікування RO6867461 порівняно із 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні (група</p>



А) у популяції раніше нелікованих пацієнтів із ХНВ, спричиненою ВМД.

Застосування 6 мг RO6867461 кожні 8 тижнів (група D) забезпечувало чисельно подібний результат щодо BCVA порівняно із 6 мг RO6867461 кожні 4 тижні (група C). Застосування 6 мг RO6867461 кожні 8 тижнів (група D) також продемонструвало анатомічну стабільність на параметри оптичної когерентної томографії порівняно із 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні (група A).

Попередньо визначений аналіз пацієнтів з неповною відповіддю: 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні/6 мг RO6867461 кожні 4 тижні (група E) не продемонструвала додаткової користі порівняно з 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні у популяції пацієнтів із неповною відповіддю за протоколом (пацієнти, які не досягли зору 20/40 або зір  $\leq 68$  літер після 3 щомісячних навантажувальних доз по 0,5 мг ранібізумабу кожні 4 тижні), популяція C в BCVA або оптичній когерентній томографії (товщина центрального підполя).

Фармакокінетичні і фармакодинамічні результати

Популяційний фармакокінетичний (ФК) і фармакодинамічний (ФД) аналіз необхідний для інтерпретації ФКФД даних; однак, про цей аналіз буде повідомлено окремо, оскільки він містить об'єднаний аналіз 3 досліджень II фази.

На підставі спостережуваних даних концентрації RO6867461 були приблизно в 4 рази більшими в групі лікування 6 мг RO6867461 кожні 4 тижні порівняно із групою лікування 1,5 мг RO6867461 кожні 4 тижні, демонструючи пропорційне дозі збільшення експозиції. Системний рівень вільного VEGF був дещо нижчим через 1 тиждень після дозування порівняно із вихідним рівнем і порівняним у пізніших часових точках на найнижчому рівні концентрації у всіх групах дозування RO6867461 6 мг. Часова точка тиждень 1 знаходиться навколо очікуваної максимальної концентрації RO6867461 у плазмі крові, і, отже, є найбільш чутливою точкою часу для оцінки будь-якого потенційного впливу на системні параметри. Не було помітних змін порівняно з вихідним рівнем середнього вільного або загального Ang-2 у плазмі крові в групах лікування та на візитах, за винятком дещо вищих рівнів через 1 тиждень після введення дози (тиждень 13). Переконливого

	<p>пояснення цьому немає, оскільки очікується, що збільшення рівнів загального Ang-2 буде пов'язане зі зниженням рівнів вільного Ang-2.</p> <p>Пошукова оцінка фармакодинаміки у зразках внутрішньоочної рідини підгрупи пацієнтів у цьому дослідженні продемонстрували високе пригнічення VEGF і Ang-2 у внутрішньоочній рідині при застосуванні RO6867461, у тому числі протягом 8 тижнів після введення дози. Однак була велика кількість зразків, де рівні Ang-2 не можна було визначити кількісно на вихідному рівні, що обмежує інтерпретацію даних про пригнічення Ang-2.</p>
21. Результати безпеки	<p>До популяції аналізу безпеки увійшла популяція, що оцінювалась на предмет безпеки (n=262), що включала усіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу, передчасно виключених із дослідження чи ні (один пацієнт у групі А не отримував досліджуваний препарат і не включений до популяції, що оцінювалась на предмет безпеки). 10 пацієнтів, які були виключені з дослідження через порушення GCP в одному центрі, не були включені до популяції, яку оцінювали на предмет безпеки. Видалення даних цих 10 пацієнтів суттєво не вплинуло на результати.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загалом у 214 (81,7 %) пацієнтів розвинулось щонайменше одне НЯ, при цьому частота НЯ загалом була порівняльною між 5 групами лікування.</li> <li>- Загалом у 153 (58,4 %) пацієнтів виникло офтальмологічне НЯ у будь-якому оці. Частота НЯ з боку органів зору була порівняльною між групами лікування.</li> <li>- Більшість НЯ з боку органів зору виникла у досліджуваному оці; загалом у 125 (47,7 %) пацієнтів. Частота загалом була порівняльною між групами лікування; однак, про більший відсоток НЯ з боку органів зору повідомлялось у групі С і групі D (53,8 % і 58,7 % відповідно). У 13 (5,0 %) пацієнтів виникли НЯ з боку органів зору, які були розцінені як пов'язані з досліджуваним лікуванням. Про серйозні НЯ з боку органу зору в досліджуваному оці повідомлялось 3 пацієнтами у групі В і 2 пацієнтами у групі Е.</li> <li>- Загалом у 170 (64,9 %) пацієнтів виникли системні НЯ. Частота загалом була порівняльною між групами лікування; однак, відсоток був вищим у групі лікування В (55,2 %, 80,4 %, 59,0 %, 65,2 % і 67,2 % у групах А, В, С, D та Е відповідно). 33 (12,6 %)</li> </ul>



	<p>пацієнти повідомили про системні серйозні небажані явища. Жодне повідомлене системне НЯ не було розцінене як пов'язане з досліджуваним лікуванням.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 із 262 пацієнтів передчасно припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через шість офтальмологічних і п'ять системних НЯ (один пацієнт у групі А, чотири пацієнти в групі В і шість пацієнтів у групі Е).</li> <li>- Повідомлено про один випадок смерті в дослідженні у групі Е (0,5 мг ранібіумабу щомісяця [тиждень 8], перехід на 6 мг RO6867461 щомісяця [тиждень 32]) зареєстровано одну смерть через зупинку серцево-дихальної діяльності з летальним наслідком. Це НЯ не було пов'язане з отриманням досліджуваного препарату.</li> <li>- Аналіз даних лабораторних обстежень, ЕКГ та основних показників життєдіяльності організму не виявив клінічно значимих змін в середніх показниках лабораторних обстежень, ЕКГ чи основних показниках життєдіяльності організму між групами лікування в кінці дослідження.</li> <li>- Загалом позитивні титри на антитіла до лікарського засобу (ADA) були виявлені у 26 пацієнтів в будь-який час протягом дослідження. Не спостерігалось очевидного впливу позитивного результату обстеження на ADA на системну фармакокінетику, і більшість пацієнтів із позитивним результатом обстеження на ADA (21/26 пацієнтів) не мали НЯ, які б свідчили про внутрішньоочне запалення.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>У дослідженні BP29647 (AVENUE) II фази не досягнута попередньо задана первинна кінцева точка (перевага RO6867461 за середньою зміною від вихідного показника BCVA на тижні 36 порівняно з ранібіумабом 0,5 мг кожні 4 тижні); однак, спостерігалось стійке покращення BCVA від вихідного рівня в усіх групах лікування.</p> <p>RO6867461 при застосуванні з інтервалом кожні 4 і 8 тижнів пацієнтам із ХНВ, спричиненою ВМД, забезпечив подібну ефективність порівняно з 0,5 мг ранібіумабу кожні 4 тижні протягом 36-тижневого дослідження. Таким чином, RO6867461 має потенціал до введення з менш частим інтервалом (до кожні 8 тижнів), продовжуючи забезпечувати порівняльні візуальні та анатомічні результати.</p>

Лікування добре переносилось. Офтальмологічні та системні знахідки з безпеки, що спостерігались при застосуванні RO6867461 у цьому дослідженні, співпадали з профілем безпеки, повідомленим у пацієнтів із неоваскулярною (ексудативною) віковою макулярною дегенерацією, які отримували інтравітреально анти-VEGF препарати, і нові сигнали безпеки не були ідентифіковані. Не відмічалось очевидного зв'язку між титрами ADA і ФК/ФД, або результатами безпеки.

Загалом у дослідженні продемонстровані безпека та переносимість RO6867461, а також потенціал до збільшення тривалості дії з подібною ефективністю порівняно з ранібізумабом 0,5 мг кожні 4 тижні у пацієнтів із ХНВ, спричиненою ВМД.

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

(повне ім'я)



## Звіт про клінічне випробування №7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>БАБІСМО</b>
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, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю дослідження III фази з оцінки ефективності та безпеки фарицимабу (RO6867461) у пацієнтів із діабетичним макулярним набряком (ДМН). № протоколу: gr40349.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Включено першого пацієнта: 05 вересня 2018 року. Останній візит останнього пацієнта: 03 вересня 2021 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	179 центрів у 16 країнах: США (83 центри), Японія (27), Іспанія (9), Польща (8), Угорщина (6), Італія (6), Ізраїль (5), Болгарія (5), Німеччина (5), Мексика (4), Перу (4), Австрія (4), Франція (4), Російська Федерація (3), Словаччина (3), Туреччина (3).
9. Кількість досліджуваних	Було заплановано включити до дослідження приблизно 900 пацієнтів і рандомізувати у співвідношенні 1:1:1 в одну з трьох груп лікування. Загалом було рандомізовано 940 пацієнтів із ДМН: 315 – у групу фарицимабу Q8W, 313 – у групу фарицимабу РТІ і 312 – у групу афліберцепту Q8W. Популяція усіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ): 940 пацієнтів. Популяція, що досліджувалась на предмет безпеки: 937 пацієнтів. Популяція за протоколом: 714 пацієнтів. Раніше нелікована популяція: 725 пацієнтів. Популяція, що досліджувалась на предмет фармакокінетики: 934 пацієнти. Популяція аналізу імуногенності: 625 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета (ефективність):</b> Оцінити ефективність інтравітреальних ін'єкцій фарицимабу в дозі 6 мг щодо результатів найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA).



	<p><b>Вторинні цілі (ефективність):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити ефективність фарицимабу щодо додаткових результатів BCVA.</li> <li>• Оцінити ефективність фарицимабу щодо додаткових результатів діабетичної ретинопатії (ДР).</li> <li>• Оцінити інтервали між введеннями фарицимабу в групі персоналізованих інтервалів між введеннями (РТІ).</li> <li>• Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT).</li> <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> </ul> <p><b>Безпека</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити офтальмологічну та системну безпеку і переносимість фарицимабу.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Охарактеризувати системну фармакокінетику фарицимабу.</li> </ul> <p><b>Окремі параметри фармакокінетики та фармакодинаміки (пошукові)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Охарактеризувати фармакокінетику фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційно) та склоподібному тілі (опційно).</li> <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> </ul> <p><b>Імуногенність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити імунну відповідь на фарицимаб.</li> <li>• Оцінити потенційний вплив ADA.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю, з трьома паралельними групами, 100-тижневе дослідження III фази.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти віком <math>\geq 18</math> років із документально підтвердженим діагнозом цукрового діабету (типу 1 або типу 2), поточне регулярне застосування інсуліну або інших ін'єкційних лікарських засобів для лікування цукрового діабету та/або поточне регулярне застосування оральних антигіперглікемічних засобів для лікування цукрового діабету; HbA1c <math>\leq 10</math> % протягом 2 місяців до дати візиту дня 1.</p> <p>Пацієнти мали відповідати наступним офтальмологічним критеріям включення до дослідження для досліджуваного ока:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потовщення макули, спричинене ДМН, із залученням центру фовеолярної зони з товщиною центрального підполя (CST) <math>\geq 325</math> мкм, за результатами спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT), або <math>\geq 315</math> мкм за</li> </ul>



	<p>результатами Cirrus SD-OCT або Topcon SD-OCT під час скринінгу.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCVA від 73 до 25 літер, включно (від 20/40 до 20/320 приблизно еквіваленту таблиці Снеллена), із використанням протоколу ETDRS при початковій дистанції тесту 4 метри в день 1.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Фарицимаб Q8W (кожні 8 тижнів): фарицимаб по 6 мг у вигляді інтравітреальних ін'єкцій (Q4W (кожні 4 тижні) до тижня 20 з наступним введенням Q8W до тижня 96).</p> <p>Фарицимаб PTI: фарицимаб по 6 мг у вигляді інтравітреальних ін'єкцій Q4W щонайменше до тижня 12, із наступним PTI до тижня 96. Пацієнтам із PTI інтервали між введеннями було подовжено, зменшено або не змінювалися під час візитів для дозування досліджуваного препарату з використанням 4-тижневого збільшення до максимуму Q16W або мінімум Q4W на основі відносної зміни CST та абсолютної зміни BCVA порівняно з референтним значеннями CST та BCVA пацієнта.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Афліберцепт Q8W: 2 мг афліберцепту у вигляді інтравітреальних ін'єкцій Q4W до тижня 16, із наступним введенням Q8W до тижня 96.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти, які отримують підтримувальне лікування, повинні його продовжувати. Нижче наведено деякі поширені методи лікування, які дозволені:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Початок внутрішньоочної гіпертензії або глаукоми в досліджуваному оці під час участі пацієнта в дослідженні слід лікувати відповідно до клінічних показань.</li> <li>• Початок катаракти або помутніння задньої капсули будь-якого ока під час участі пацієнта в дослідженні можна лікувати відповідно до клінічних показань.</li> <li>• Короткострокове застосування локальних кортикостероїдів в органи зору після хірургічного лікування катаракти, капсулотомії, периферичної іридотомії, аргонної/селективної лазерної трабекулопластики або у разі алергічних захворювань очей.</li> </ul> <p>Заборонена терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системна анти-VEGF терапія.</li> <li>• Системні лікарські засоби, які спричиняють макулярний набряк (фінголімод, тамоксифен)</li> <li>• Інтравітреальна анти-VEGF терапія (інші лікарські засоби, крім досліджуваних афліберцепту та фарицимабу) в досліджуваному оці.</li> <li>• Інтравітреальні, периокулярні (субтенонові) імпланти стероїдних лікарських засобів (зокрема, Ozurdex®, Iluvien®) або тривале місцеве застосування у досліджуване око кортикостероїдів для офтальмологічного застосування.</li> <li>• Лікування препаратом Візудин (Visudyne®) досліджуваного ока.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування мікрофотокоагуляції та фокальної або секторальної лазерної коагуляції в досліджуване око.</li> <li>• Інші експериментальні методи лікування (за винятком вітамінів та мінералів).</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Ефективність:</b></p> <p><b>Первинна кінцева точка ефективності</b> Зміна вихідного показника BCVA (за таблицею літер ETDRS [дослідженням ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії] при початковій відстані 4 метри) через 1 рік.</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки ефективності</b> Оцінка ефективності фарицимабу щодо додаткових результатів BCVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного показника BCVA (за таблицею ETDRS при початковій відстані 4 метри) через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із розпізнаванням додаткових <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> або <math>\geq 0</math> літер BCVA від вихідного рівня через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути втрати <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> або <math>\geq 5</math> літер BCVA від вихідного рівня через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із розпізнаванням додаткових <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня або досягнення BCVA <math>\geq 84</math> літери через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA еквіваленту таблиці Снеллена 20/40 (BCVA-ETDRS <math>\geq 69</math> літер) або краще через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA еквіваленту таблиці Снеллена 20/200 (BCVA-ETDRS <math>\leq 38</math> літер) або гірше через 2 роки та з часом.</li> </ul> <p><u>Оцінка ефективності фарицимабу щодо додаткових результатів при діабетичній ретинопатії (ДР):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів зі зменшенням тяжкості ДР (DRS) за шкалою ETDRS DRS (DRSS) на <math>\geq 2</math> ступені від вихідного рівня з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із покращенням DRS за шкалою ETDRS DRSS на <math>\geq 3</math> ступені від вихідного рівня з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із покращенням DRS за шкалою ETDRS DRSS на <math>\geq 4</math>-ступені від вихідного рівня з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів, у яких з часом розвинулась нова проліферативна діабетична ретинопатія (PDR).</li> <li>• Частка пацієнтів із прогресуванням стану до PDR високого ризику з часом.</li> </ul> <p><u>Оцінка інтервалів між введеннями фарицимабу в групі персоналізованих інтервалів між введеннями (PTI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів у групі PTI з інтервалом між введеннями кожні 4 тижні (Q4W), Q8W, Q12W або Q16W з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі PTI, у яких досягнуто інтервалу між введеннями Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q12W на тижні 96.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі PTI, які досягли та завершили інтервал між введеннями Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q12W на тижні 96.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ, які досягли інтервалу між введеннями Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q16W на тижні 96.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ, які досягли та завершили інтервал між введеннями Q16W без зменшення інтервалу між введеннями менше Q16W на тижні 96.</li> </ul> <p><u>Оцінка ефективності фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного показника товщини центрального підполя (CST) через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю діабетичного макулярного набряку (ДМН) (CST &lt;325 мкм за результатами SD-OCT Spectralis) через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтраретинальної рідини (IRF) з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю субретинальної рідини (SRF) з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтраретинальної рідини та субретинальної рідини з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із «сухістю сітківки» з часом.</li> <li>• Сухість сітківки визначається як CST при відсутності якісних виділень із рідкого компартмента за результатами OCT (досягаючи показника CST &lt; 280 мм).</li> </ul> <p><u>Оцінка ефективності 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):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного комбінованого показника NEI VFQ-25 з часом.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика</b> Концентрація фарицимабу в плазмі крові з часом.</p> <p><b>Окремі фармакокінетичні і фармакодинамічні показники (пошукові)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрація фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційно) та склоподібному тілі (опційно) з часом.</li> <li>• Зв'язок між фармакокінетикою фарицимабу та концентрацією вільного VEGF-A та вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині (опційно), плазмі крові та/або склоподібному тілі (опційно) з часом.</li> </ul> <p><b>Імуногенність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність антитіл до лікарського засобу (ADA) протягом дослідження порівняно з наявністю ADA на вихідному рівні.</li> <li>• Зв'язок між статусом ADA та кінцевими точками ефективності, безпеки чи фармакокінетики.</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>Аналіз ефективності ґрунтувався на популяції усіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ) та популяції раніше нелікованих пацієнтів (ТN), якщо не зазначено інакше. Також був виконаний додатковий аналіз на основі популяції пацієнтів за протоколом (РР) для первинного та ключового вторинного аналізу не меншої ефективності. 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, аналіз результатів ефективності було скориговано за факторами стратифікації рандомізації: вихідне число літер BCVA ETDRS за оцінкою в день 1 (64 літери або краще порівняно із 63 літерами або гірше), попередня інтравітреальна анти-VEGF терапія (так порівняно з ні) і регіоном (США та Канада, Азія та решта країн). Були використані фактори стратифікації, зареєстровані в інтерактивній веб-системі відповідей (ІxRS).</p> <p>Первинне порівняння проводилось методом парних порівнянь між активним препаратом порівняння (афліберцепт Q8W) та кожною групою фарицимабу (Q8W і РТІ).</p> <p>Безперервні результати аналізувались за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). 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 парними порівняннями активного препарату порівняння (афліберцепт Q8W) та кожною групою фарицимабу (Q8W і РТІ).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом середній вік під час рандомізації становив 62,2 року, при цьому більшість пацієнтів (57,1 %) були віком &lt; 65 років. Більшість (59,8 %) пацієнтів були чоловіками, європеїдної раси (78,1 %), з США та Канади (53,5 %) і не іспанського чи латиноамериканського походження (86,5 %).</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Ефективність</b></p> <p>Примітка щодо кінцевих точок: усереднені для тижнів 48, 52 і 56, зазначені як «тиждень 48/52/56» і усереднені для тижнів 92, 96 і 100 зазначені як «тиждень 92/96/100».</p> <p>Ключові результати ефективності у популяції ІТТ були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У дослідженні YOSEMITE була досягнута первинна кінцева точка не меншої ефективності; пацієнти, ліковані фарицимабом Q8W або РТІ, мали не меншу середню зміну вихідного показника BCVA на тижні 48/52/56 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W, оскільки нижня межа 97,5 % ДІ для скоригованої середньої різниці між групами фарицимабу та афліберцепту перевищила -4 літери. На тижні 48/52/56 скоригована середня зміна вихідного показника BCVA становила 10,7, 11,6 і 10,9 літери у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Різниця за коригованою</li> </ul>



середньою зміною вихідного показника BCVA при порівнянні груп фарицимабу Q8W та фарицимабу РТІ із групою афліберцепту Q8W на тижні 48/52/56 становила -0,2 літери (97,5 % ДІ: -2,0, 1,6) і 0,7 літери (97,5 % ДІ: -1,1, 2,5), відповідно.

- Середня зміна вихідного показника BCVA на тижні 92/96/100 була порівняною у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W. На тижні 92/96/100 коригована середня зміна вихідного показника BCVA становила 10,7, 10,7, 11,4 літери у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Різниця за коригованою середньою зміною вихідного показника BCVA для груп фарицимабу Q8W та фарицимабу РТІ при порівнянні з групою афліберцепту Q8W на тижні 92/96/100 становила -0,7 літери (95 % ДІ: -2,6, 1,2) і -0,7 літери (95 % ДІ: -2,5, 1,2).

- Середня зміна вихідного показника BCVA з часом до тижня 100 була порівняльною у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W.

- Частка пацієнтів із покращенням ДР на  $\geq 2$  ступені на тижні 96 становила 51,4 %, 42,8 % і 42,2 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Частка пацієнтів із покращенням ДР на  $\geq 3$  ступені на тижні 96 становила 22,4 %, 14,6 % і 20,9 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання на  $\geq 15$  літер від вихідного рівня до тижня 92/96/100 становила 37,2 %, 38,2 % і 37,4 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Частка пацієнтів, які уникнули втрати  $\geq 15$  літер від вихідного рівня до тижня 92/96/100, становила 97,6 %, 97,8 % і 98,0 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Пацієнти, ліковані фарицимабом Q8W або РТІ, мали чисельно більше зниження середнього показника CST від вихідного рівня до тижня 92/96/100 порівняно із пацієнтами, які отримували лікування афліберцептом Q8W (-216,0 мкм, -204,5 мкм і -196,3 мкм у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).

- Частки пацієнтів у групі РТІ з інтервалами між введеннями Q4W, Q8W, Q12W та Q16W на тижні 96 становили 7,0 %, 14,8 %, 18,1 % та 60,0 % відповідно.

- На тижні 96 частка пацієнтів у групі фарицимабу РТІ, які досягли інтервалу між введеннями Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між введеннями менше Q12W, становила 60,4 %.

- На тижні 96 частка пацієнтів у групі фарицимабу РТІ, які досягли інтервалу між введеннями Q16W без зменшення інтервалу між введеннями менше Q16W, становила 52,6 %.



- Серед пацієнтів, які початково не мали проліферативної діабетичної ретинопатії, у подібній частки пацієнтів, які отримували фарицимаб Q8W або РТІ, із часом розвинулась нова проліферативна діабетична ретинопатія порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W. У менше ніж 2 % пацієнтів в усіх групах лікування з часом розвинулась нова проліферативна діабетична ретинопатія.

- Трьом пацієнтам у групі фарицимабу Q8W (через дислокацію внутрішньоочного кришталика, відшарування сітківки та розрив задньої капсули кришталика [кожне у 1 пацієнта]), 4 пацієнтам у групі фарицимабу РТІ (ендофтальміт [2 пацієнти], хоріоретиніт та розрив задньої капсули кришталика [кожне у 1 пацієнта]) і жодному пацієнту в групі афліберцепту Q8W не проводилось видалення склоподібного тіла.

- Одному пацієнту в групі фарицимабу Q8W, 2 пацієнтам у групі фарицимабу РТІ та 2 пацієнтам у групі афліберцепту Q8W проводилась панретинальна фотокоагуляція сітківки.

- Частка пацієнтів без ДМН (CST <325 мкм за результатами SDOCT Spectralis) на тижні 92, 96 та 100 варіювала у діапазоні 86,5 %–91,8 %, 78,2 %–85,9 % і 78,2 %–81,0 % у групах фарицимабу Q8W, РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Частка пацієнтів без інтратретинальної рідини на тижні 92, 96 та 100 варіювала у діапазоні (мінімум–максимум) 58,5 %–63,1 % і 43,2 %–47,6 % у пацієнтів, лікованих фарицимабом Q8W і фарицимабом РТІ, порівняно з 33,2 %–37,6 % у пацієнтів у групі афліберцепту Q8W.

- Пацієнти, ліковані фарицимабом Q8W або РТІ, мали подібну кориговану середню зміну вихідного комбінованого показника NEI VFQ-25 на тижні 100 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (8,0, 7,4 і 7,6 бала у групах фарицимабу Q8W, РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).

#### **Результати щодо фармакокінетики та фармакодинаміки**

- Спостерігалась висока варіабельність між пацієнтами в концентраціях фарицимабу, вільного VEGF-A і вільного ангіопоетину-2 (Ang-2) у внутрішньоочній рідині та плазмі крові.

- В обох групах лікування фарицимабом продемонстрована швидка супресія вільного VEGF-A і Ang-2 у внутрішньоочній рідині починаючи з дня 7, після чого медіана концентрацій VEGF-A та Ang-2 залишалась нижче середнього вихідного рівня до останнього візиту в обох групах. У групі РТІ медіана концентрацій VEGF-A та Ang-2 відновилася, оскільки час відбору зразка від останньої дози збільшився.

- Велика кількість зразків мала рівень Ang-2 нижче межі кількісного визначення (BLQ) на вихідному рівні, а також після введення фарицимабу.

- Не спостерігалось жодних змін концентрації вільного VEGF-A та вільного Ang-2 в плазмі крові після введення дози до



	<p>останнього візиту порівняно з вихідним рівнем; отже, не було системної супресії мішені.</p> <p><b>Результати імуногенності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Частота антитіл до лікарського засобу (ADA) була низькою. Загалом у 72/621 пацієнтів (11,6 %) виникли ADA під час лікування, з яких у 71 пацієнта були індуковані лікуванням (39 і 32 пацієнти у групах фарицимабу Q8W та РТІ відповідно) та у 1 пацієнта у групі фарицимабу РТІ були посилені лікуванням.</li> <li>На основі наявних даних не спостерігалось жодного явного впливу ADA на системну експозицію, загальну безпеку чи ефективність, визнаючи обмеження в оцінці через низьку кількість ADA-позитивних пацієнтів. Клінічний вплив статусу ADA на події внутрішньоочного запалення невідомий.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>Загалом дані з безпеки свідчать, що фарицимаб мав порівняльний профіль безпеки із афліберцептом. Фарицимаб загалом добре переносився протягом усього дослідження, що підтверджується низькою частотою небажаних явищ (НЯ), що призводили до передчасної відміни лікування. Небажані явища загалом були керованими та нові сигнали безпеки не були ідентифіковані.</p> <p>Ключові результати безпеки протягом усього дослідження були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Частота НЯ (офтальмологічних і неофтальмологічних) була порівняльною в усіх групах лікування (290/313 [92,7 %], 286/313 [91,4 %] і 277/311 [89,1 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ і афліберцепту Q8W відповідно).</li> <li>Частота офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока була порівняльною в усіх групах лікування (47,0 %, 46,6 % і 46,3 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Число офтальмологічних НЯ на 1000 ін'єкцій з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження було вище у групі фарицимабу РТІ порівняно із групою фарицимабу Q8W і вище в цих групах ніж у групі афліберцепту (74,86, 84,63 і 60,30 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ і афліберцепту Q8W відповідно). Коригована за експозицією частота (явищ на 100 пацієнто-років) офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження була подібною у двох групах фарицимабу, однак вищою у групах фарицимабу порівняно з групою афліберцепту Q8W (56,64, 53,99 і 44,33 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).</li> <li>Найбільш поширеними офтальмологічними НЯ з боку досліджуваного ока (<math>\geq 2\%</math> у будь-якій групі лікування) за терміном переважного використання були катаракта, крововилив у кон'юнктиву, відшарування склоподібного тіла, плаваючі помутніння у склоподібному тілі, підвищення внутрішньоочного тиску, діабетичний набряк сітківки, сухість в очах, біль в очах, помутніння задньої капсули та точковий кератит. Частота катаракти (17,6 %, 11,5 % і 14,5 % у групах фарицимабу Q8W,</li> </ul>



фарицимабу РТІ і афліберцепту Q8W відповідно), помутніння у склоподібному тілі (5,4 %, 2,9 % і 1,9 %) та підвищення внутрішньоочного тиску (4,5 %, 2,9 % і 1,9 %) була вищою у групі фарицимабу Q8W порівняно із групою фарицимабу РТІ та групою афліберцепту Q8W, відповідно. Частота відшарування склоподібного тіла (4,8 %, 4,8 % та 3,2 %) і сухості в очах (3,5 %, 2,6 % і 1,9 %) була вищою в обох групах фарицимабу порівняно з групою афліберцепту Q8W. Однак, ці явища були загалом легкого або помірною ступеня тяжкості. Решта явищ загалом була порівняльною між усіма групами лікування.

- Загальна частота серйозних офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока була низькою, однак дещо вищою у групі фарицимабу РТІ порівняно з групою фарицимабу Q8W і в обох групах фарицимабу була вищою порівняно з групою афліберцепту Q8W (12 [3,8 %], 14 [4,5 %] і 7 [2,3 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Хоча загальна частота серйозних офтальмологічних побічних ефектів була низькою, найбільш поширеними ( $\geq 1$  % у будь-якій групі лікування) протягом усього дослідження були катаракта (4 [1,3 %], 2 [0,6 %] і 3 [1,0 %]), ендотельміт та увеїт (кожне у 3 пацієнтів [1,0 %] у групі фарицимабу РТІ), усі інші явища виникли у окремих пацієнтів. Було приблизно у 2–4 рази більше серйозних офтальмологічних НЯ на 1000 ін'єкцій у групах фарицимабу порівняно з групою афліберцепту (4,24, 5,29 і 1,69); однак число загалом було низьким в усіх групах лікування, і будь-яка спостережувана різниця не може бути клінічно значимою. Було приблизно 2 додаткових серйозних офтальмологічних НЯ на 100 пацієнто-років у групах фарицимабу порівняно із групою афліберцепту Q8W (3,21, 3,37 і 1,24); однак, коригована за експозицією частота серйозних офтальмологічних НЯ на 100 пацієнто-років була низькою та може бути розцінена як порівняльна між усіма групами лікування.

- Частота НЯ, що призводили до передчасної відміни досліджуваного лікування, протягом усього дослідження була порівняльною та низькою в усіх групах лікування (8 [2,6 %], 9 [2,9 %] і 5 [1,6 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Частота офтальмологічних НЯ, що призводили до передчасної відміни досліджуваного лікування, була низькою в усіх групах лікування (4 [1,3 %], 6 [1,9 %] і 1 [0,3 %]).

- Частота НЯ (офтальмологічних та неофтальмологічних), що призводили до передчасного вибуття із дослідження назавжди, протягом усього дослідження загалом була порівняльною в усіх групах лікування (22 [7,0 %], 27 [8,6 %] і 18 [5,8 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Частота офтальмологічних НЯ, що призводили до передчасного вибуття із дослідження, була низькою в усіх групах лікування (3 [1,0 %], 3 [1,0 %] і 1 [0,3 %]).



- Частота офтальмологічних НЯ, що становлять особливий інтерес (НЯОІ), з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження була низькою та загалом порівняльною між усіма групами лікування (11 [3,5 %], 13 [4,2 %] і 8 [2,6 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Найбільш поширеним офтальмологічним НЯОІ з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження ( $\geq 1\%$  у будь-якій групі лікування) була катаракта, що спричинила зменшення  $\geq 30$  літер за шкалою гостроти зору протягом більше ніж однієї години (4 [1,3 %], 2 [0,6 %] і 3 [1,0 %]). Число офтальмологічних НЯОІ на 1000 ін'єкцій з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження було низьким і загалом порівняльним, із лише 1 (фарицимаб Q8W) або 2 (фарицимаб РТІ) додатковими явищами на 1000 ін'єкцій у групах фарицимабу порівняно з групою порівняння афліберцептом (3,77, 4,45 і 1,93). Було приблизно 1 додаткове офтальмологічне НЯОІ на 100 пацієнто-років у групах Q8W та РТІ фарицимабу порівняно з групою афліберцепту (2,85, 2,84 і 1,42). Скоригована за експозицією частота НЯОІ була низькою і вважалась порівняльною між обома групами фарицимабу та групою афліберцепту.

- Було повідомлено про три явища ендоефтальміту в досліджуваному оці у 3 пацієнтів у групі фарицимабу РТІ. Два із цих явищ мали позитивний результат посіву на *Cutibacterium acnes* і *Staphylococcus epidermidis*. В одному випадку збудник залишався невідомим. Два явища були тяжкими, а одне – середньої тяжкості. Усі явища не були ймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом і зникли із лікуванням.

- Протягом усього дослідження частота явищ внутрішньоочного запалення з боку досліджуваного ока була низькою та порівняльною в усіх групах лікування (6 [1,9 %], 7 [2,2 %] і 5 [1,6 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Було повідомлено про кілька нових явищ внутрішньоочного запалення протягом другого року дослідження і більшість нових явищ внутрішньоочного запалення виникли у групі афліберцепту Q8W. Явища внутрішньоочного запалення, що асоціювались із втратою зору  $\geq 15$  літер та втратою зору  $\geq 30$  літер протягом усього дослідження виникли у 2 пацієнтів кожне у групі фарицимабу РТІ. Число явищ внутрішньоочного запалення на 1000 ін'єкцій з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження було порівняльним між групами фарицимабу Q8W та афліберцепту Q8W і було приблизно ще одне явище у групі фарицимабу РТІ (1,65, 3,06 і 1,93); число було низьким в усіх групах лікування і може вважатись порівняльним). Число явищ внутрішньоочного запалення на 100 пацієнто-років з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження було низьким і порівняльним в усіх групах лікування (1,25, 1,95 і 1,42).



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота нефталъмологічних НЯ була порівняльною в усіх групах лікування (76,7 %, 80,2 % і 77,8 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).</li> <li>• Частота серйозних нефталъмологічних НЯ була порівняльною в усіх групах лікування (31,6 %, 31,0 % і 27,0 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).</li> <li>• Число смертей було дещо вище у групі фарицимабу РТІ (21 пацієнт [6,7 %]), однак було порівняльним між групами фарицимабу Q8W (16 пацієнтів [5,1 %]) та афліберцепту Q8W (13 пацієнтів [4,2 %]). Скоригована за експозицією частота летальних випадків на 100 пацієнто-років була порівняльною між групами лікування (2,85, 3,73 і 2,31 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Дослідники розцінили смерті як не пов'язані з досліджуваним лікуванням.</li> <li>• Частота визнаних за критеріями групи сумісного аналізу антитромбоцитарної терапії (АРТС) явищ артеріальної тромбоемболії (була порівняльною між усіма групами лікування (23 [7,3 %], 22 [7,0 %] і 18 [5,8 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>На заключення, ефективність, тривалість і профіль безпеки фарицимабу, що спостерігались з часу проведення первинного аналізу через 1 рік, зберігались до другого року.</p> <p>Результати ефективності продемонстрували, що порівняльний приріст BCVA від вихідного рівня відмічався в усіх трьох групах лікування протягом першого року і зберігався з часом до тижня 100. Ці результати підтримуються однорідними результатами додаткових аналізів BCVA через 2 роки та аналізами додаткових результатів з боку зору (частка пацієнтів, які досягли покращення на <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня, і частка пацієнтів, які уникнули втрати <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня, з усередненням показника на тижні 92, 96 і 100), що також була порівняльною між трьома групами лікування.</p> <p>Режим РТІ введення фарицимабу продовжував демонструвати чітку тривалість зі збільшенням частки пацієнтів, у яких було досягнуто інтервалу між введеннями Q16W на тижні 96 порівняно із тижнем 52. На тижні 96 у 60 %, 18,1 %, 14,8 % і 7,0 % пацієнтів у групі фарицимабу РТІ були досягнуті інтервали між введеннями Q16W, Q12W, Q8W та Q4W відповідно. Таким чином, загалом у 78,1 % пацієнтів було досягнуто інтервалу між введеннями фарицимабу Q12W або Q16W на тижні 96. Частка пацієнтів, які досягли інтервалу між дозуванням фарицимабу Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q12W на тижні 96, становила 60,4 %.</p> <p>Частка пацієнтів зі зменшенням тяжкості DRS (визначено за ETDRS DRSS) на <math>\geq 2</math> та <math>\geq 3</math> ступені від вихідного рівня на тижні 96 загалом була порівняльною між усіма трьома групами лікування.</p>



Анатомічні результати загалом були на користь пацієнтів у групах фарицимабу Q8W та фарицимабу PTI при порівнянні з пацієнтами у групі афліберцепту Q8W, із більшим середнім зменшенням CST від вихідного рівня, збільшенням часток пацієнтів із відсутністю ДМН і збільшенням часток пацієнтів із відсутністю інтравитреальної рідини, що спостерігалось у групах фарицимабу. Не спостерігалось відмінностей між трьома групами лікування за часткою пацієнтів із відсутністю субретинальної рідини.

Пацієнти, які отримували фарицимаб Q8W і PTI, продемонстрували подібне середнє покращення комплексного показника NEI VFQ-25, зір на малій відстані, зір на далекій відстані та зір при керуванні автотранспортом на тижні 100 порівняно із пацієнтами, які отримували афліберцепт Q8W. У порівняльних часток пацієнтів у кожній групі досягнуте покращення, що перевищило межу клінічно значимої зміни комплексного показника NEI VFQ-25.

Відповідно до профілю безпеки, зазначеному в первинному звіті про клінічне дослідження, фарицимаб продемонстрував порівняльний профіль безпеки до афліберцепту та загалом добре переносився, що підтверджувалось низькою частотою НЯ, що призводили до передчасної відміни лікування. Нові сигнали безпеки не були ідентифіковані.

Частота ADA до фарицимабу була низькою. На підставі наявних даних не спостерігалось явного впливу ADA на системну експозицію, загальну безпеку чи ефективність. Клінічний вплив статусу ADA на події внутрішньоочного запалення невідомий.

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*[Handwritten full name]*

(повне ім'я)

## Звіт про клінічне випробування №8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>БАБІСМО</b>
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, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю дослідження III фази з оцінки ефективності та безпеки фарицимабу (RO6867461) у пацієнтів із діабетичним макулярним набряком (ДМН). № протоколу: gr40398.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Включено першого пацієнта: 09 жовтня 2018 року. Останній візит останнього пацієнта (фаза глобального набору): 27 серпня 2021 року. Дослідження триває.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	174 центри у 24 країнах: США (50 центрів), Велика Британія (18), Канада (10), Бразилія (9), Іспанія (9), Польща (8), Австралія (7), Німеччина (7), Аргентина (6), Чеська Республіка (5), Італія (5), Республіка Корея (5), Угорщина (4), Російська Федерація (4), Португалія (4), Туреччина (4), Франція (3), Данія (3), Тайвань (3), Таїланд (3), Сінгапур (3), Гонконг (2), Швейцарія (1) і Китай (1).
9. Кількість досліджуваних	Приблизно 900 пацієнтів було заплановано включити до дослідження та рандомізувати у співвідношенні 1:1:1 в одну з трьох груп лікування. Загалом було рандомізовано 951 пацієнтів із ДМН: 317 – у групу фарицимабу Q8W, 319 – у групу фарицимабу РТІ і 315 – у групу афліберцепту Q8W. Популяція усіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ): 951 пацієнт. Популяція, що досліджувалась на предмет безпеки: 950 пацієнтів. Популяція за протоколом: 708 пацієнтів. Раніше нелікована популяція: 756 пацієнтів. Популяція, що досліджувалася на предмет фармакокінетики: 946 пацієнтів. Популяція аналізу імуногенності: 633 пацієнти.



<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Первинна мета (ефективність):</b> Оцінити ефективність інтравітреальних ін'єкцій фарицимабу в дозі 6 мг щодо результатів найкращої коригованої гостроти зору (BCVA).</p> <p><b>Вторинні цілі (ефективність):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити ефективність фарицимабу щодо додаткових результатів BCVA.</li> <li>• Оцінити ефективність фарицимабу щодо додаткових результатів діабетичної ретинопатії (ДР).</li> <li>• Оцінити інтервали між введеннями фарицимабу в групі персоналізованих інтервалів між введеннями (РТІ).</li> <li>• Оцінити ефективність фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT).</li> <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> </ul> <p><b>Безпека</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити офтальмологічну та системну безпеку та переносимість фарицимабу.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Охарактеризувати системну фармакокінетику фарицимабу.</li> </ul> <p><b>Окремі параметри фармакокінетики та фармакодинаміки (пошукові)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Охарактеризувати фармакокінетику фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційно) та склоподібному тілі (опційно).</li> <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> </ul> <p><b>Імуногенність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити імунну відповідь на фарицимаб.</li> <li>• Оцінити потенційний вплив антитіл до лікарського засобу (ADA).</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю, з трьома паралельними групами, 100-тижневе дослідження III фази з оцінки ефективності, безпеки, фармакокінетики та опційної частоти введення фарицимабу у вигляді інтравітреальних ін'єкцій із 8-тижневими інтервалами між введеннями чи персоналізованими інтервалами між введеннями (РТІ) у пацієнтів із ДМН.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти віком <math>\geq 18</math> років із документально підтвердженим діагнозом цукрового діабету (типу 1 або типу 2), поточне регулярне застосування інсуліну або інших ін'єкційних лікарських засобів для лікування цукрового діабету та/або поточне регулярне застосування оральних антигіперглікемічних</p>



	<p>засобів для лікування цукрового діабету; HbA1c <math>\leq</math> 10 % протягом 2 місяців до дати візиту дня 1.</p> <p>Пацієнти мали відповідати наступним офтальмологічним критеріям включення до дослідження для досліджуваного ока:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потовщення макули, спричинене ДМН, із залученням центру фовеолярної зони з товщиною центрального підполя (CST) <math>\geq</math> 325 мкм, за результатами спектральної оптичної когерентної томографії Spectralis (SD-OCT), або <math>\geq</math> 315 мкм за результатами SD-OCT Cirrus або SD-OCT Topcon під час скринінгу.</li> <li>• BCVA від 73 до 25 літер, включно (від 20/40 до 20/320 приблизно еквіваленту таблиці Снеллена), з використанням протоколу ETDRS при початковій дистанції тесту 4 метри у день 1.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Фарицимаб Q8W (кожні 8 тижнів): фарицимаб по 6 мг у вигляді інтравітреальних ін'єкцій (Q4W (кожні 4 тижні) до тижня 20 із наступним застосуванням Q8W до тижня 96).</p> <p>Фарицимаб РТІ: фарицимаб по 6 мг у вигляді інтравітреальних ін'єкцій Q4W щонайменше до тижня 12, із наступним РТІ до тижня 96. Пацієнтам із РТІ інтервали між введеннями було подовжено, зменшено або не змінювалися під час візитів для дозування досліджуваного препарату з використанням 4-тижневого збільшення до максимуму Q16W або мінімум Q4W на основі відносної зміни CST та абсолютної зміни BCVA порівняно з референтним значеннями CST та BCVA пацієнта.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Афліберцепт Q8W: 2 мг афліберцепту у вигляді інтравітреальних ін'єкцій Q4W до тижня 16, із наступним введенням Q8W до тижня 96.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти, які отримують підтримувальне лікування, повинні його продовжувати. Нижче наведено деякі поширені методи лікування, які дозволені:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Початок внутрішньоочної гіпертензії або глаукоми в досліджуваному оці під час участі пацієнта в дослідженні слід лікувати відповідно до клінічних показань.</li> <li>• Початок катаракти або помутніння задньої капсули будь-якого ока під час участі пацієнта в дослідженні можна лікувати відповідно до клінічних показань.</li> <li>• Короткострокове застосування локальних кортикостероїдів в органи зору після хірургічного лікування катаракти, капсулотомії, периферичної іридотомії, аргонної/селективної лазерної трабекулопластики або у разі алергічних захворювань очей.</li> </ul> <p>Заборонена терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системна анти-VEGF терапія.</li> <li>• Системні лікарські засоби, які спричиняють макулярний набряк (фінголімод, тамоксифен).</li> <li>• Інтравітреальна анти-VEGF терапія (інші лікарські засоби, крім досліджуваних афліберцепту та фарицимабу) досліджуваного ока.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інтравітреальні, периокулярні (субтенонові), імпланти стероїдних лікарських засобів (зокрема, Ozurdex®, Iluvien®) або тривале місцеве застосування у досліджуване око кортикостероїдів для офтальмологічного застосування.</li> <li>• Лікування препаратом Візудин (Visudyne®) досліджуваного ока</li> <li>• Застосування мікрофотокоагуляції та фокальної або секторальної лазерної коагуляції в досліджуване око.</li> <li>• Інші експериментальні методи лікування (за винятком вітамінів та мінералів).</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Ефективність:</b></p> <p><b>Первинна кінцева точка ефективності</b> Зміна вихідного показника BCVA (за таблицею літер ETDRS [дослідженням ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії] при початковій відстані 4 метри) через 1 рік.</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки ефективності</b></p> <p><u>Оцінка ефективності фарицимабу щодо додаткових результатів BCVA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного показника BCVA (за таблицею ETDRS при початковій відстані 4 метри) через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із розпізнаванням додаткових <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> або <math>\geq 0</math> літер BCVA від вихідного рівня через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути втрати <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> або <math>\geq 5</math> літер BCVA від вихідного рівня через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із розпізнаванням додаткових <math>\geq 15</math> літер від вихідного рівня або досягнення BCVA <math>\geq 84</math> літери через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA еквіваленту таблиці Снеллена 20/40 (BCVA-ETDRS <math>\geq 69</math> літер) або краще через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA еквіваленту таблиці Снеллена 20/200 (BCVA-ETDRS <math>\leq 38</math> літер) або гірше через 2 роки та з часом.</li> </ul> <p><u>Оцінка ефективності фарицимабу щодо додаткових результатів при діабетичній ретинопатії (ДР):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів зі зменшенням тяжкості ДР (DRS) за шкалою ETDRS DRS (DRSS) на <math>\geq 2</math> ступені від вихідного рівня з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із покращенням DRS за шкалою ETDRS DRSS на <math>\geq 3</math> ступені від вихідного рівня з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із покращенням DRS за шкалою ETDRS DRSS на <math>\geq 4</math>-ступені від вихідного рівня з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів, у яких з часом розвинулась нова проліферативна діабетична ретинопатія (PDR).</li> <li>• Частка пацієнтів із прогресуванням стану до PDR високого ризику з часом.</li> </ul> <p><u>Оцінка інтервалів між введеннями фарицимабу в групі персоналізованих інтервалів між введеннями (РТІ)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ з інтервалом між введеннями кожні 4 тижні (Q4W), Q8W, Q12W або Q16W з часом.</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ, у яких досягнуто інтервалу між введеннями Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q12W на тижні 96.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ, які досягли та завершили інтервал між введеннями Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q12W на тижні 96.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ, які досягли інтервалу між введеннями Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q16W на тижні 96.</li> <li>• Частка пацієнтів у групі РТІ, які досягли та завершили інтервал між введеннями Q16W без зменшення інтервалу між введеннями менше Q16W на тижні 96.</li> </ul> <p><u>Оцінка ефективності фарицимабу щодо анатомічних результатів за допомогою спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного показника товщини центрального підполя (CST) через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю діабетичного макулярного набряку (ДМН) (CST &lt; 325 мкм за результатами SD-OCT Spectralis) через 2 роки та з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтраретинальної рідини (IRF) з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю субретинальної рідини (SRF) з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із відсутністю інтраретинальної рідини та субретинальної рідини з часом.</li> <li>• Частка пацієнтів із «сухістю сітківки» з часом.</li> <li>• Сухість сітківки визначається як CST при відсутності якісних виділень із рідкого компартмента за результатами OCT (досягаючи показника CST &lt; 280 мм).</li> </ul> <p><u>Оцінка ефективності 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):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна вихідного комбінованого показника NEI VFQ-25 з часом.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетика</b> Концентрація фарицимабу в плазмі крові з часом.</p> <p><b>Окремі фармакокінетичні і фармакодинамічні показники (пошукові)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрація фарицимабу у внутрішньоочній рідині (опційно) та склоподібному тілі (опційно) з часом.</li> <li>• Зв'язок між фармакокінетикою фарицимабу та концентрацією вільного VEGF-A та вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині (опційно), плазмі крові та/або склоподібному тілі (опційно) з часом.</li> </ul> <p><b>Імуногенність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність антитіл до лікарського засобу (ADA) протягом дослідження порівняно із вихідною наявністю ADA.</li> </ul>
---



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зв'язок між статусом ADA та кінцевими точками ефективності, безпеки чи фармакокінетики</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>Аналіз ефективності ґрунтувався на популяції усіх рандомізованих пацієнтів (ITT) та популяції раніше нелікованих пацієнтів (TN), якщо не зазначено інакше. Також був виконаний додатковий аналіз на основі популяції пацієнтів за протоколом (PP) для первинного та ключового вторинного аналізу не меншої ефективності. 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, аналіз результатів ефективності було скориговано за факторами стратифікації рандомізації: вихідне число літер BCVA ETDRS за оцінкою в день 1 (64 літери або краще порівняно із 63 літерами або гірше), попередня інтравітреальна анти-VEGF терапія (так порівняно з ні) і регіоном (США та Канада, Азія та решта країн). Були використані фактори стратифікації, зареєстровані в інтерактивній веб-системі відповідей (IxRS).</p> <p>Первинне порівняння проводилось методом парних порівнянь між активним препаратом порівняння (афліберцепт Q8W) та кожною групою фарицимабу (Q8W і PTI).</p> <p>Безперервні результати аналізувались за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). Бінарні кінцеві точки аналізувались за допомогою стратифікованої оцінки біноміальної пропорції. Оцінки і 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 парними порівняннями активного препарату порівняння (афліберцепт Q8W) та кожною групою фарицимабу (Q8W і PTI).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В популяції ITT вихідні демографічні показники були порівняльними між групами лікування. Загалом середній вік під час рандомізації становив 62,2 року, більшість пацієнтів (57,0 %) належали до вікової категорії &lt; 65 років. Більшість (60,9 %) пацієнтів були чоловіками, європеїдної раси (79,1 %), з інших країн (не з США/Канади чи Азії, 56,5 %) та не іспанського чи латиноамериканського походження (76,1 %).</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Ефективність</b></p> <p>Примітка щодо кінцевих точок: усереднені для тижнів 48, 52 і 56, зазначені як «тиждень 48/52/56» і усереднені для тижнів 92, 96 і 100 зазначені як «тиждень 92/96/100».</p> <p>Ключові результати ефективності у популяції ITT були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У дослідженні RHINE була досягнута первинна кінцева точка не меншої ефективності; пацієнти, ліковані фарицимабом Q8W або PTI, мали не меншу середню зміну вихідного показника BCVA</li> </ul>



на тижні 48/52/56 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W, оскільки нижня межа 97,5 % ДІ для скоригованої середньої різниці між групами фарицимабу та афліберцепту перевищила -4 літери. На тижні 48/52/56 скоригована середня зміна вихідного показника BCVA становила 11,8, 10,8 і 10,3 літери у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Різниця у скоригованій середній зміні вихідного показника BCVA між групами фарицимабу Q8W та фарицимабу РТІ при порівнянні із групою афліберцепту Q8W на тижні 48/52/56 становила 1,5 літери (97,5 % ДІ: -0,1, 3,2) і 0,5 літери (97,5 % ДІ: -1,1, 2,1) відповідно.

- Середня зміна вихідного показника BCVA на тижні 92/96/100 була порівняною у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W. На тижні 92/96/100 скоригована середня зміна вихідного показника BCVA становила 10,9, 10,1, 9,4 літери у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Різниця у скоригованій середній зміні вихідного показника BCVA між групами фарицимабу Q8W та фарицимабу РТІ при порівнянні із групою афліберцепту Q8W на тижні 92/96/100 становила 1,5 літери (95 % ДІ: -0,5, 3,6) і 0,7 літери (95 % ДІ: -1,3, 2,7).

- Середня зміна вихідного показника BCVA з часом до тижня 100 була порівняльною у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W.

- Частка пацієнтів із покращенням ДР на  $\geq 2$  ступені на тижні 96 становила 53,5 %, 44,3 % і 43,8 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Частка пацієнтів із покращенням ДР на  $\geq 3$  ступені на тижні 96 становила 25,1 %, 19,3 % і 21,8 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Частка пацієнтів зі збільшенням розпізнавання на  $\geq 15$  літер від вихідного рівня до тижня 92/96/100 становила 39,8 %, 31,1 % і 39,0 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Частка пацієнтів, які уникнули втрати  $\geq 15$  літер від вихідного рівня до тижня 92/96/100, становила 96,6 %, 96,8 % і 97,6 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.

- Пацієнти, ліковані фарицимабом Q8W або РТІ, мали чисельно більше зниження показника CST від вихідного рівня до тижня 92/96/100 порівняно із пацієнтами, які отримували лікування афліберцептом Q8W (-202,6 мкм, -197,1 мкм і -185,6 мкм у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).

- Частки пацієнтів у групі РТІ з інтервалами між введеннями Q4W, Q8W, Q12W та Q16W на тижні 96 становили 10,1 %, 11,8 %, 13,6 % та 64,5 % відповідно.



- На тижні 96 частка пацієнтів у групі фарицимабу РТІ, які досягли інтервалу між введеннями Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між введеннями менше Q12W, становила 63,1 %.
  - На тижні 96 частка пацієнтів у групі фарицимабу РТІ, які досягли інтервалу між введеннями Q16W без зменшення інтервалу між введеннями менше Q16W, становила 58,2 %.
  - Серед пацієнтів, які початково не мали проліферативної діабетичної ретинопатії, у подібної частки пацієнтів, які отримували фарицимаб Q8W або РТІ, з часом розвинулась нова проліферативна діабетична ретинопатія порівняно із пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W. У менше ніж 3 % пацієнтів в усіх групах лікування з часом розвинулась нова проліферативна діабетична ретинопатія.
  - Одному пацієнту у групі фарицимабу Q8W (через ендодфальміт), 1 пацієнту в групі фарицимабу РТІ (погіршення крововиливу у склоподібне тіло) та 2 пацієнтам у групі афліберцепту Q8W (ендодфальміт та макулярний фіброз) проводилось видалення склоподібного тіла.
  - Двом пацієнтам у групі фарицимабу Q8W, 2 пацієнтам у групі фарицимабу РТІ та 1 пацієнту у групі афліберцепту Q8W проводилась панретинальна фотокоагуляція сітківки.
  - Частка пацієнтів без ДМН (CST < 325 мкм за результатами SDOCT Spectralis) на тижні 92, 96 та 100 варіювала у діапазоні 88,4–92,7 %, 84,6–88,1 % та 80,0–84,2 % у групах фарицимабу Q8W, РТІ та афліберцепту Q8W відповідно.
  - Частка пацієнтів без інтратретинальної рідини на тижні 92, 96 та 100 варіювала у діапазоні (мінімум–максимум) 56,0–62,3 % і 45,0–52,2 % у пацієнтів, лікованих фарицимабом Q8W і фарицимабом РТІ, порівняно з 39,1–45,1 % у пацієнтів у групі афліберцепту Q8W.
  - Пацієнти, ліковані фарицимабом Q8W або РТІ, мали подібну скориговану середню зміну вихідного комбінованого показника NEI VFQ-25 на тижні 100 порівняно з пацієнтами, лікованими афліберцептом Q8W (8,8, 7,3 і 6,9 бала у групах фарицимабу Q8W, РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).
- Результати фармакокінетики і фармакодинаміки**
- Спостерігалась висока варіабельність між пацієнтами щодо концентрації фарицимабу, вільного VEGF-A і вільного ангіопоетину-2 (Ang-2) у внутрішньоочній рідині та плазмі крові.
  - Обидві групи лікування фарицимабом продемонстрували швидку супресію вільного VEGF-A та Ang-2 у внутрішньоочній рідині починаючи з дня 7, після чого медіана концентрацій VEGF-A та Ang-2 залишалась нижче середнього вихідного рівня до останнього візиту в обох групах. У групі РТІ медіана концентрацій VEGF-A та Ang-2 відновились, оскільки час відбору зразка від останньої дози збільшився.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не спостерігалось жодних змін концентрації вільного VEGF-A та вільного Ang-2 в плазмі крові після введення дози до останнього візиту порівняно з вихідним рівнем; отже, не було системної супресії мішені.</li> </ul> <p><b>Результати імуногенності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота антитіл до лікарського засобу (ADA) була низькою. Загалом у 48/631 пацієнтів (7,6 %) виникли ADA під час лікування, з яких у 22 та 26 пацієнтів у групах фарицимабу Q8W та РТІ відповідно. Не було пацієнтів із ADA, посиленими лікуванням.</li> <li>• На основі наявних даних не спостерігалось жодного явного впливу ADA на системну експозицію, загальну безпеку чи ефективність, визнаючи обмеження в оцінці через низьку кількість ADA-позитивних пацієнтів. Клінічний вплив статусу ADA на події внутрішньоочного запалення невідомий.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>Загалом дані з безпеки свідчать, що фарицимаб мав порівняльний профіль безпеки з афліберцептом. Фарицимаб загалом добре переносився до тижня 100, що підтверджується низькою частотою небажаних явищ (НЯ), що призводили до передчасної відміни лікування. Небажані явища загалом були керованими та нові сигнали безпеки не були ідентифіковані.</p> <p>Ключові результати безпеки протягом усього дослідження були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота НЯ (офтальмологічних і неофтальмологічних) була порівняльною в усіх групах лікування (283/317 [89,3 %], 272/319 [85,3 %], та 274/314 [87,3 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ і афліберцепту Q8W відповідно).</li> <li>• Частота офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока була вищою у групах фарицимабу Q8W та фарицимабу РТІ порівняно з групою афліберцепту Q8W (52,4 %, 51,7 % і 44,6 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Число офтальмологічних НЯ на 1000 ін'єкцій з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження було більшим в обох групах фарицимабу порівняно з групою афліберцепту (81,62, 86,48 та 58,53 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Скоригована за експозицією частота (явища на 100 пацієнто-років) офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження була подібною в двох групах фарицимабу, однак вищою у групах фарицимабу порівняно з групою афліберцепту Q8W (60,61, 56,22 і 42,84 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).</li> <li>• Найбільш поширеними офтальмологічними НЯ з боку досліджуваного ока (<math>\geq 2\%</math> у будь-якій групі лікування) за терміном переважного використання були катаракта, крововилив у кон'юнктиву, сухість в очах, відшарування склоподібного тіла, підвищення внутрішньоочного тиску, плаваючі помутніння в склоподібному тілі, біль в очах, кон'юнктивіт, блефарит,</li> </ul>



субкапсулярна катаракта, помилка в застосуванні лікарського засобу, діабетичний набряк сітківки, діабетична ретинопатія та помутніння задньої капсули кришталика. Небажані явища, які вірогідно були причиною вищою частоти офтальмологічних НЯ в обох групах фарицимабу порівняно із групою афліберцепту, включають катаракту, сухість в очах і блефарит. Частота катаракти становила 14,5 %, 15,7 % і 9,9 %, частота сухості в очах становила 5,7 %, 6,0 % і 3,5 % та частота блефариту становила 4,4 %, 2,2 % і 0,6 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно. Частота (у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно) крововиливу у кон'юнктиву (9,8 %, 5,6 % і 6,7 %), підвищення внутрішньоочного тиску (5,7 %, 3,8 % і 3,2 %), плаваючих помутнінь у склоподібному тілі (5,0 %, 2,2 % і 3,8 %), субкапсулярної катаракти (3,2 %, 1,9 % і 1,3 %), помутніння задньої капсули кришталика (2,8 %, 0,6 % і 0,6 %), свербіж у очах (1,6 %, 0,6 % і 0,6 %) та алергічного кон'юнктивіту (1,6 %, 0,3 % і 0,6 %) була вищою у групі фарицимабу Q8W порівняно із групою афліберцепту Q8W, що може додатково сприяти вищій частоті офтальмологічних НЯ у групі фарицимабу Q8W. Частота (у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно) болю в очах (1,3 %, 3,8 % і 3,8 %) була вище у групі афліберцепту Q8W порівняно із групою фарицимабу Q8W, і частота макулярного фіброзу (0,6 %, 0,3 % і 1,3 %) була вище у групі афліберцепту Q8W порівняно із групою фарицимабу РТІ. Однак, вказані явища переважно були легкого-помірного ступеня тяжкості.

- Загальна частота серйозних офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока була низькою, однак дещо вищою у групі фарицимабу РТІ порівняно із групами фарицимабу Q8W та афліберцепту Q8W (14 [4,4 %], 20 [6,3 %] і 13 [4,1 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Хоча загальна частота серйозних офтальмологічних НЯ була низькою, найбільш поширеним серйозним офтальмологічним НЯ ( $\geq 1$  % у будь-якій групі лікування) з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження була катаракта (4 [1,3 %], 7 [2,2 %] і 5 [1,6 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Не відмічалось відмінностей в скоригованій за ін'єкціями частоті серйозних офтальмологічних НЯ між групами фарицимабу Q8W та афліберцепту Q8W (3,73, 6,21 і 3,57 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно), а відмінність у групі фарицимабу РТІ може бути клінічно незначимою. Було приблизно 1–2 додаткові серйозні офтальмологічні НЯ на 100 пацієнто-років у групах фарицимабу Q8W та РТІ порівняно із групою афліберцепту Q8W (2,77, 4,04 і 2,61 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно); однак,



загалом скоригована за експозицією частота була низькою та може вважатися порівняльною між групами лікування.

- Частота НЯ, що призводили до передчасної відміни досліджуваного лікування, протягом усього дослідження була порівняльною та низькою в усіх групах лікування (7 [2,2 %], 9 [2,8 %] і 5 [1,6 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Частота офтальмологічних НЯ, що призводили до передчасної відміни досліджуваного лікування, була низькою в усіх групах лікування (1 [0,3 %], 6 [1,9 %] і 1 [0,3 %] пацієнт у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W).

- Частота НЯ (офтальмологічних та неофтальмологічних), що призводили до передчасного вибуття із дослідження назавжди, протягом усього дослідження загалом була порівняльною в усіх групах лікування (16 [5 %], 14 [4,4 %] і 16 [5,1 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Частота офтальмологічних НЯ, що призводили до передчасного вибуття із дослідження, була низькою в усіх групах лікування (3 пацієнти [0,9 %] у групі фарицимабу РТІ і 1 пацієнт [0,3 %] у групі афліберцепту Q8W).

- Частота офтальмологічних НЯ, що становлять особливий інтерес (НЯОІ), з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження була низькою та загалом порівняльною між усіма групами лікування (14 [4,4 %], 20 [6,3 %] та 12 [3,8 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Найбільш поширеним офтальмологічним НЯОІ з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження ( $\geq 1\%$  у будь-якій групі лікування) була катаракта, що спричинила зменшення  $\geq 30$  літер за шкалою гостроти зору протягом більше ніж однієї години (3 [0,9 %], 7 [2,2 %] і 5 [1,6 %] у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Число офтальмологічних НЯОІ на 1000 ін'єкцій з боку досліджуваного ока протягом усього дослідження було низьким і загалом порівняльним, із додатковими двома явищами у групі фарицимабу РТІ порівняно із обома групами Q8W та без відмінностей між групами фарицимабу Q8W та афліберцепту Q8W (3,73, 5,70 і 3,33 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Було приблизно 1 додаткове офтальмологічне НЯОІ на 100 пацієнто-років у групі фарицимабу РТІ порівняно із обома групами Q8W, і тому скоригована за експозицією частота НЯОІ може вважатися порівняльною між групами лікування (2,77, 3,70 і 2,44 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).

- Було повідомлено про чотири явища ендoftальміту в досліджуваному оці у 4 пацієнтів (2 у групі фарицимабу Q8W, по 1 у групах фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W). Два з цих явищ (по 1 явищу у групах фарицимабу Q8W та РТІ) мали негативний результат посіву і збудник залишився невідомим. В іншому



випадку у групі фарицимабу Q8W результат посіву рідини склоподібного тіла був позитивним на коагулазонегативний стафілокок. У випадку афліберцепту результат бактеріологічного обстеження тампон-методом матеріалу з передньої камери ока та порожнини склоподібного тіла був позитивним на *Enterococcus faecalis*. Усі явища були серйозними, від помірного до важкого ступеня тяжкості та не пов'язувалися з досліджуваним лікуванням. Одне явище у групі фарицимабу РТІ не розрішилось; усі інші явища розрішились або були у процесі розрішення до тижня 100.

- Протягом усього дослідження частота явищ внутрішньоочного запалення з боку досліджуваного ока була низькою і порівняльною в усіх групах лікування (3 [0,9 %], 4 [1,3 %] і 2 [0,6 %] пацієнти у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Число явищ внутрішньоочного запалення з боку досліджуваного ока на 1000 ін'єкцій протягом усього дослідження було порівняльним між групами фарицимабу Q8W та афліберцепту Q8W та меншим менше ніж на одну подію порівняно з групою фарицимабу РТІ (0,70, 1,29 і 0,48 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно); число було низьким в усіх групах лікування та може вважатись порівняльним). Число явищ внутрішньоочного запалення з боку досліджуваного ока на 100 пацієнто-років протягом усього дослідження було низьким і порівняльним в усіх групах лікування (0,52, 0,84 і 0,35 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Не було явищ внутрішньоочного запалення, асоційованих із втратою зору  $\geq 15$  літер або втратою зору  $\geq 30$  літер.

- Частота неофтальмологічних НЯ була порівняльною в усіх групах лікування (69,4 %, 68,3 % і 73,6 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).

- Частота серйозних неофтальмологічних НЯ була меншою у групах фарицимабу порівняно із групою афліберцепту (24,0 %, 20,1 % та 28,3 % у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).

- Число смертей було порівняльним в усіх групах лікування (12 [3,8 %], 9 [2,8 %] і 10 [3,2 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Скоригована за експозицією частота летальних випадків на 100 пацієнто-років була порівняльною між групами лікування (2,08, 1,51 і 1,74 у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно). Жодна смерть не була розцінена дослідником як пов'язана з лікуванням.

- Частота визнаних за критеріями групи із сумісного аналізу антитромбоцитарної терапії (АРТС) явищ артеріальної тромбоемболії була порівняльною між усіма групами лікування (11 [3,5 %], 8 [2,5 %] і 14 [4,5 %] пацієнтів у групах фарицимабу Q8W, фарицимабу РТІ та афліберцепту Q8W відповідно).



## 22. Висновок (заключення)

На закінчення, ефективність, тривалість і профіль безпеки фарицимабу, що спостерігалися з часу проведення первинного аналізу через 1 рік, зберігалися до другого року.

Результати ефективності продемонстрували, що порівняльний приріст BCVA від вихідного рівня відмічався в усіх трьох групах лікування протягом першого року та зберігався з часом до тижня 100. Ці результати підтримуються однорідними результатами додаткових аналізів BCVA через 2 роки, та аналізами додаткових результатів з боку зору (частка пацієнтів, яка досягла покращення на  $\geq 15$  літер від вихідного рівня, і частка пацієнтів, які уникнули втрати  $\geq 15$  літер від вихідного рівня, з усередненням показника на тижні 92, 96 і 100), що також було порівняльним між трьома групами лікування.

Режим РТІ введення фарицимабу продовжував демонструвати чітку тривалість зі збільшенням частки пацієнтів, у яких було досягнуто інтервалу між введеннями Q16W на тижні 96 порівняно із тижнем 52. На тижні 96 у 64,5 %, 13,6 %, 11,8 % і 10,1 % пацієнтів у групі фарицимабу РТІ були досягнуті інтервали між введеннями Q16W, Q12W, Q8W та Q4W відповідно. Таким чином, загалом у 78,0 % пацієнтів було досягнуто інтервалу між введеннями фарицимабу Q12W або Q16W на тижні 96. Частка пацієнтів, які досягли інтервалу між дозуваннями фарицимабу Q12W або Q16W без зменшення інтервалу між ін'єкціями менше Q12W на тижні 96, становила 63,1 %.

Частка пацієнтів зі зменшенням тяжкості DRS (визначено за ETDRS DRSS) на  $\geq 2$  та  $\geq 3$  ступені від вихідного рівня на тижні 96 загалом була порівняльною між усіма трьома групами лікування.

Анатомічні результати загалом були на користь пацієнтів у групах фарицимабу Q8W та фарицимабу РТІ при порівнянні з пацієнтами у групі афліберцепту Q8W, із більшим середнім зменшенням CST від вихідного рівня, збільшенням часток пацієнтів із відсутністю ДМН і збільшенням часток пацієнтів із відсутністю інтраретинальної рідини, що спостерігалось у групах фарицимабу. Не спостерігалось відмінностей між трьома групами лікування за часткою пацієнтів із відсутністю субретинальної рідини.

Пацієнти, які отримували фарицимаб Q8W і РТІ, продемонстрували подібне середнє покращення комплексного показника NEI VFQ-25, зір на малій відстані, зір на далекій відстані та зір при керуванні автотранспортом на тижні 100 порівняно з пацієнтами, які отримували афліберцепт Q8W. У порівняльних частках пацієнтів у кожній групі досягнуте покращення, що перевищило межу клінічно значимої зміни комплексного показника NEI VFQ-25.

Відповідно до профілю безпеки, зазначеному в первинному звіті про клінічне дослідження, фарицимаб продемонстрував порівняльний профіль безпеки до афліберцепту та загалом добре



	<p>переносився, що підтверджувалось низькою частотою НЯ, що призводили до передчасної відміни лікування. Нові сигнали безпеки не були ідентифіковані.</p> <p>Частота ADA до фарицимабу була низькою. На підставі наявних даних не спостерігалось явного впливу ADA на системну експозицію, загальну безпеку чи ефективність. Клінічний вплив статусу ADA на події внутрішньоочного запалення невідомий.</p>
--	---

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

(повне ім'я)



## Звіт про клінічне випробування №9

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	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю, з паралельними групами, із застосуванням багаторазових доз, 36-тижневе дослідження з вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики та ефективності інтравітреального введення RO6867461 у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком. № протоколу: br30099.
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	Включено першого пацієнта (проведено скринінг): 01 квітня 2016 року Включено останнього пацієнта (проведено скринінг): 08 березня 2017 року Рандомізовано останнього пацієнта: 27 березня 2017 року Останній візит останнього пацієнта: 14 грудня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (77 центрів)
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: до 210 пацієнтів, включаючи приблизно 150 раніше нелікованих пацієнтів (50 в кожній групі) та приблизно 60 пацієнтів (30 у групах А і С), раніше лікованих інтравітреально анти-VEGF терапією (фактор росту ендотелію судин). Фактично: 229 пацієнтів. Фактично включено у групи (раніше неліковані пацієнти): • Група А: 59 пацієнтів • Група В: 54 пацієнти • Група С: 55 пацієнтів Фактично включено у групи (раніше ліковані пацієнти): • Група А: 31 пацієнт • Група В: 1 пацієнт • Група С: 29 пацієнтів



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна мета:</b> Оцінити ефективність RO6867461 при порівнянні з активним препаратом контролю у раніше нелікованих пацієнтів із діабетичним макулярним набряком із залученням центральної зони сітківки (CIDME).</p> <p><b>Вторинні цілі:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити безпеку багаторазових інтравітреальних (IVT) доз RO6867461.</li> <li>- Оцінити системну фармакокінетику RO6867461.</li> <li>- Вивчити фармакодинаміку та анатомічні результати щодо механізму дії RO6867461.</li> <li>- Вивчити утворення антитіл до RO6867461 в плазмі.</li> <li>- Дослідити тривалість ефекту RO6867461.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з використанням активного препарату контролю, з трьома паралельними групами, та із застосуванням багаторазових доз у пацієнтів із діабетичним макулярним набряком із залученням центральної зони сітківки. Пацієнти були рандомізовані в одну із трьох груп:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Група А: 0,3 мг ранібіумабу інтравітреально</li> <li>• Група В: 1,5 мг RO6867461 інтравітреально</li> <li>• Група С: 6 мг RO6867461 інтравітреально</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<p>Дорослі чоловіки та жінки з цукровим діабетом (1 або 2 типу) і макулярним набряком досліджуваного ока, асоційованим із діабетичною ретинопатією, зниженням гостроти зору, в першу чергу пов'язаним із діабетичним макулярним набряком та прозорими оптичними середовищами ока.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>RO6867461 (60 мг/0,5 мл) у флаконах об'ємом 2 мл для одноразового застосування, інтравітреальне введення у день 1 і потім кожні 4 тижні з максимум шістьма уведеннями.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ранібіумаб (0,3 мг/0,05 мл), інтравітреальне введення у день 1 і потім кожні 4 тижні з максимум шістьма уведеннями.</p>
15. Супутня терапія	<p>Загалом для 99,1 % пацієнтів було повідомлено про супутнє отримання щонайменше одного неофтальмологічного лікарського засобу. Супутня терапія відповідала досліджуваній популяції і включала метформін (50,7 % пацієнтів), аспірин (44,5 %), лізиноприл (40,5 %), інсулін гларгін (33,0 %), аторвастатин (26,0 %), габапентин (21,1 %), фуросемід (16,7 %), амлодипін (16,3 %), інсулін лізпро (15,4 %), гліпізид (15,0 %), карведілол, інсулін аспарт та інсулін детемір (по 14,5 % кожен), полівітаміни без додаткових уточнень (13,2 %), симвастатин (12,3 %), гідрохлортіазид (11,9 %), лозартан (11,5 %) та метформіну гідрохлорид і вітамін D без додаткових уточнень (кожен по 10,1 %).</p> <p>Супутнє застосування неофтальмологічних лікарських засобів загалом співпадало у групах лікування.</p> <p>Хоча 27,1 % усіх раніше нелікованих пацієнтів отримували супутні офтальмологічні лікарські засоби в досліджуване око,</p>



	<p>застосування окремих лікарських засобів в досліджуване око було нечастим у раніше нелікованих пацієнтів, при цьому у <math>\geq 6\%</math> пацієнтів не повідомлялось про застосування лікарських засобів. Попереднє та/або супутнє застосування офтальмологічних лікарських засобів в досліджуване око у раніше нелікованих пацієнтів загалом співпадало у групах лікування.</p> <p>Загалом у <math>9,8\%</math> раніше лікованих пацієнтів повідомлялось про застосування штучних сліз без додаткових уточнень і у <math>6,6\%</math> пацієнтів – про застосування тріамцинолону ацетоніду. Попереднє та/або супутнє застосування офтальмологічних лікарських засобів в досліджуване око у раніше лікованих пацієнтів загалом співпадало в групах лікування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Ефективність:</b></p> <p><b>Первинна кінцева точка ефективності</b> Середня зміна найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA) (таблиця літер дослідження ефективності раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS)) від вихідного показника на тижні 24 у раніше нелікованих пацієнтів.</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки ефективності</b> Вторинні кінцеві точки ефективності були функціональними (BCVA) та анатомічними (ФД методи візуалізації) визначеннями, релевантними для механізму дії RO6867461, включаючи:</p> <p><u>BCVA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із розпізнаванням на <math>\geq 15</math> літер більше від вихідного показника BCVA на тижні 24</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA <math>\geq 69</math> літер (20/40 або краще) на тижні 24</li> <li>• Частка пацієнтів із BCVA <math>\geq 84</math> літер (20/20 або краще) на тижні 24</li> </ul> <p>Анатомічні результати за оцінкою методом спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середня зміна товщини сітківки в області центральної ямки від вихідної (FCPT, інша назва центральна товщина сітківки [CRT]) на тижні 24</li> <li>• Середня зміна товщини центрального підполя (CST) від вихідної (діаметр 1 мм) на тижні 24</li> <li>• Частка пацієнтів із розрешенням субретинальної та інтратретинальної рідини на тижні 24</li> </ul> <p><u>Анатомічні результати за оцінкою методом флюоресцентної ангиографії очного дна (FFA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із розрешенням випотівання в жовту пляму на тижні 24</li> <li>• Зміна розміру фовеальної безсудинної зони від вихідного рівня на тижні 24.</li> </ul> <p><b>Фармакодинаміка:</b> Зміна рівнів VEGF та Ang-2 у плазмі крові</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> Первинні параметри: кліренс і об'єм.</p>



	<p>Вторинні параметри: максимальна спостережувана концентрація, площа під кривою «концентрація–час» від 0 до нескінченності та від 0 до часу <math>t</math>, час до досягнення максимальної концентрації та період напіввиведення.</p> <p>Компартментний аналіз з метою оцінки інтравітреальних концентрацій, за необхідності (пошуковий). Концентрації RO6867461 та ранібіумабу (за необхідності) 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 за результатами обстежень методами BCVA (модифіковані таблиці ETDRS), обстеження за допомогою щілинної лампи, бінокулярної непрямой офтальмоскопії при розширених зіницях із великим збільшенням, визначення внутрішньочного тиску (BOT), зйомки очного дна (FP), спектральної оптичної когерентної томографії (SD-OCT) та ангиографії.</li> <li>• Частота та тяжкість офтальмологічних небажаних явищ</li> <li>• Частота та тяжкість неофтальмологічних небажаних явищ</li> <li>• Частота відхилень лабораторних показників на підставі результатів загального аналізу крові, клінічного біохімічного аналізу та результатів загального аналізу сечі.</li> <li>• Частота виникнення анти-RO6867461 антитіл</li> <li>• ЕКГ</li> <li>• Основні показники життєдіяльності організму</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Первинні та вторинні аналізи ефективності включали усіх рандомізованих раніше нелікованих пацієнтів, із групуванням пацієнтів відповідно до призначеного лікування при рандомізації. Пацієнти із попередньою інтравітреальною анти-VEGF терапією аналізувались окремо. Якщо не було переконливих доказів модифікації ефекту RO6867461 попереднім інтравітреальним введенням анти-VEGF терапії, первинні аналізи ефективності також повторювали у всіх рандомізованих пацієнтів.</p> <p>Первинною змінною ефективності була зміна BCVA у досліджуваному оці на тижні 24 від вихідного рівня. Первинний аналіз ефективності проводився за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань (MMRM). Ця модель включала зміну BCVA з тижнів 4-24 як змінні відповіді, категоріальні коваріати групи лікування, візит і візит за взаємодією групи лікування, безперервна коваріата вихідної змінної відповіді (зокрема, вихідний показник BCVA для даної кінцевої точки), і фактори стратифікації при рандомізації, для усіх трьох груп лікування раніше нелікованих пацієнтів і двох груп лікування (0,3 мг ранібіумабу та 1,5 мг RO6867461) для раніше лікованих пацієнтів. Неструктурована змінна використовувалась для врахування кореляції в межах окремого пацієнта. Первинним статистичним тестом було перевірити нульову гіпотезу:</p> <p><math>H_0</math>: не було відмінності між групами RO6867461 (Групи B і C) і контрольною групою (Група A) за середньою зміною BCVA від</p>



	<p>вихідного рівня на тижні 24 у раніше нелікованих пацієнтів порівняно із</p> <p>Н<sub>A</sub>: Група В або С відрізнялась від Групи А.</p> <p>Оцінка різниці на основі моделі між кожною з груп лікування (Групи В і С) та контрольною групою (Група А) на тижні 24, разом із 80 % ДІ та відповідний показник р були повідомлені як первинні показники ефективності.</p> <p>Також були повідомлені середні значення та 80 % ДІ у кожній групі лікування та відмінність між групами лікування RO6867461 (Групи В і С) та контрольною групою (Група А) в інших часових точках. Не проводилось формальної корекції помилки I типу для множинних порівнянь. Тести для груп В проти А і С проти А проводили при односторонньому 10 % <math>\alpha</math>.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Ключові демографічні характеристики є раніше нелікованої популяції загалом були добре збалансовані у трьох групах лікування. У цілому середній (стандартне відхилення) вік раніше нелікованих пацієнтів становив 61,2 (8,8) року із загалом дещо більшою часткою чоловіків (53,6 %); однак, у групі дозування 1,5 мг RO6867461 відмічалась більша частка жінок (64,8 %).</p> <p>Пацієнти переважно були європеїдної раси (78,3 %) або негроїдної раси або афро-американці (18,1 %).</p> <p>Демографічні показники у раніше лікованих пацієнтів та популяції усіх пацієнтів загалом співпадали із такими у раніше нелікованих пацієнтів.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Ефективність</b></p> <p>У дослідженні II фази BP30099 (Boulevard) була досягнута попередньо задана первинна кінцева точка та продемонстровано статистично достовірне покращення середньої зміни показника BCVA (шкала літер ETDRS) від вихідного рівня до тижня 24 у раніше нелікованих пацієнтів, які отримували 6 мг RO6867461, порівняно з пацієнтами, які отримували 0,3 мг ранібіумабу.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У раніше нелікованих пацієнтів середня зміна показника BCVA від вихідного рівня до тижня 24 була статистично більшою (3,6 літери по таблиці ETDRS, 80 % ДІ: 1,5, 5,6; <math>p = 0,03</math>) для пацієнтів у групі 6 мг RO6867461 порівняно із 0,3 мг ранібіумабу, однак не для пацієнтів у групі 1,5 мг RO6867461 порівняно з групою 0,3 мг ранібіумабу.</li> <li>• Не спостерігалось суттєвої відмінності за середньою зміною показника BCVA від вихідного рівня до тижня 24 між групами 0,3 мг ранібіумабу та 6 мг RO6867861 у раніше лікованих пацієнтів.</li> <li>• В усіх пацієнтів (як раніше нелікованих, так і раніше лікованих пацієнтів) середня зміна показника BCVA від вихідного рівня до тижня 24 була меншою ніж у раніше нелікованій популяції, однак залишалась статистично достовірною у пацієнтів у групі 6 мг RO6867461 порівняно з групою 0,3 мг ранібіумабу.</li> <li>• Інші вторинні кінцеві точки не продемонстрували суттєвої відмінності між групами лікування; однак, ці кінцеві точки були</li> </ul>



чисельно на користь обох доз RO6867461 порівняно з 0,3 мг ранібіумабу для більшості кінцевих точок та підтверджують первинну кінцеву точку.

• Пошукові кінцеві точки ефективності загалом були на користь RO6867461 порівняно із 0,3 мг ранібіумабу для обох доз; тестування гіпотези не проводилось.

#### **Результати щодо фармакокінетики і фармакодинаміки**

Спостережувані середні концентрації RO6867461 у плазмі крові на тижні 1 та після лікування були приблизно від 2 до 4 раз вищими при застосуванні 6 мг RO6867461 порівняно з 1,5 мг RO6867461, при об'єднанні попередньо лікованих та раніше нелікованих пацієнтів. Спостерігався дещо нижчий середній рівень вільного VEGF у плазмі крові на тижні 1 після дозування при порівнянні з вихідним рівнем, а також при порівнянні з пізнішими часовими точками при найнижчому рівні у групах лікування, хоча велика кількість зразків (> 50 %) нижче межі кількісного визначення (BLQ) аналізу обмежує інтерпретацію цих даних. Не було помітних змін порівняно з вихідним рівнем для середнього вільного або загального Ang-2 у плазмі крові в групах лікування.

Спостережувані середні концентрації RO6867461 у внутрішньоочній рідині на через 1 тиждень були приблизно у 3 рази вищі при застосуванні 6 мг RO6867461 при порівнянні із 1,5 мг RO6867461. Супресія VEGF після лікування 1,5 мг або 6 мг RO6867461 була більшою при порівнянні після лікування 0,3 мг ранібіумабу, при цьому лікування 1,5 мг або 6 мг RO6867461 призводило до практично повної супресії вільного VEGF у внутрішньоочній рідині через 1 тиждень після дозування та зберігалась на рівні < 10 % (медіана) вихідного значення при найнижчих концентраціях. Після припинення лікування рівень вільного VEGF знову наближався до вихідного рівня через 6–8 тижнів після дозування 1,5 мг RO6867461, при цьому для дози 6 мг RO6867461 рівень VEGF наближався до вихідного рівня лише через 12 тижнів після дозування. Декілька рівнів вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині були нижче межі кількісного визначення (2,24 пг/мл), що обмежує інтерпретацію даних щодо Ang-2. Значна супресія вільного Ang-2 спостерігалась в усіх групах лікування RO6867461 при оцінці за часткою BLQ або середніми значеннями.

Після припинення лікування рівні вільного Ang-2 збільшувалися у групах лікування RO6867461, починаючи з 6–8 тижнів після введення у дозі 6 мг RO6867461, однак не досягнули вихідного значення в кінці періоду спостереження (12 тижнів після дозування). Були очевидно нижчі рівні вільного Ang-2 на  $\geq 12$ -му тижні порівняно з вихідним рівнем і тижнем 1 для 0,3 мг ранібіумабу.

#### **Результати щодо пошукових біомаркерів**

Був виконаний аналіз наступних пошукових біомаркерів ангиогенезу та запалення в плазмі крові: розчинний рецептор



	<p>фактора росту ендотелію судин, розчинна ендотеліальна тирозинкіназа (sTEK), інтерлейкін-6 (ІІ-6), інтерлейкін-7 (ІІ-7), інтерлейкін-8 (ІІ-8), моноцитарний хемотаксичний білок 1 (MCP-1) і розчинна молекула міжклітинної адгезії 1 (sICAM-1). Не було суттєвих змін порівняно з вихідним рівнем у жодному пошуковому біомаркері, проаналізованому для будь-якої групи лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Популяція аналізу безпеки була представлена популяцією, що оцінювалась на предмет безпеки (n=224) і включала усіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу, незалежно від того, чи вибули ці пацієнти передчасно з дослідження чи ні.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• До тижня 24 загалом у 153 (68,3 %) пацієнтів виникли небажані явища (НЯ), при цьому частота НЯ загалом була порівняльною в трьох групах лікування.</li> <li>• Більшість офтальмологічних НЯ, які виникли до тижня 24, були в досліджуваному оці; і загалом розвинулись у 26,8 % пацієнтів. Частота офтальмологічних НЯ з боку досліджуваного ока загалом була порівняльною в трьох групах лікування, однак 4 офтальмологічні НЯ у 3 пацієнтів були розцінені як не пов'язані із лікуванням. Було повідомлено про 2 серйозних офтальмологічних небажаних явища (СНЯ) у досліджуваному оці, 1 у групі отримання 0,3 мг ранібізумабу та 1 у групі отримання 6 мг RO6867461.</li> <li>• Загалом у період до тижня 24 у 127 (56,7 %) пацієнтів виникали системні НЯ, при цьому їх частота загалом була порівняльною у трьох групах лікування. Усі окрім 2 системних НЯ були розцінені як не пов'язані із лікуванням і повідомлялось про декілька системних СНЯ (8 пацієнтів [9,0 %] у групі 0,3 мг ранібізумабу, 6 пацієнтів [10,9 %] у групі 1,5 мг RO6867461 і 7 пацієнтів [8,8 %] у групі 6 мг RO6867461).</li> <li>• До тижня 24 у 1 пацієнта у групі отримання 0,3 мг ранібізумабу було передчасно припинене лікування і цей пацієнт передчасно вибув із дослідження через СНЯ діабетична ретинопатія, та у 1 пацієнта (група отримання 1,5 мг RO6867461) було передчасно припинене лікування через СНЯ гангрена.</li> <li>• До тижня 24 загалом у 5 пацієнтів (2,2 %) виникли НЯ з летальним наслідком: 2 у групі 0,3 мг ранібізумабу, 1 у групі 1,5 мг RO6867461 та 2 у групі 6 мг RO6867461.</li> </ul> <p>Протягом періоду спостереження після 24 тижня повідомлялося про додаткові побічні ефекти; більшість з них були системними, несерйозними, легкими за ступенем тяжкості та вважалися не пов'язаними з досліджуваним лікуванням.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>В дослідженні II фази ВР30099 (Boulevard) була досягнута попередньо визначена первинна кінцева точка і продемонстровано статистично значиме покращення середньої зміни показника BCVA (за таблицею літер ETDRS) від вихідного рівня до тижня 24</p>



у раніше нелікованих пацієнтів, які отримували 6 мг RO6867461 порівняно із 0,3 мг ранібізумабу.

Спостерігався сприятливий, хоча й не статистично значущий, вплив RO6867461 на середню зміну BCVA на тижні 24 у попередньо лікованих пацієнтів та на інші вторинні кінцеві точки гостроти зору.

Загалом у більшій частині пацієнтів у групі RO6867461 VA2 відбулося  $\geq 2$ -ступеневе покращення показника тяжкості діабетичної ретинопатії від вихідного рівня до тижня 24 порівняно з групою ранібізумабу 0,3 мг.

Офтальмологічні та системні дані з безпеки для RO6867461, які спостерігалися в цьому дослідженні, узгоджувалися з профілем безпеки, повідомленим у пацієнтів із діабетичним макулярним набряком, які отримували інтравітреально анти-VEGF терапію, і не було виявлено нових сигналів безпеки.

Не відмічалось очевидного зв'язку між титрами ADA і результатами ФК/ФД або безпеки.

Загалом дане дослідження продемонструвало ефективність, безпеку та переносимість RO6867461 у раніше нелікованих пацієнтів із діабетичним макулярним набряком із залученням центральної зони сітківки.

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*[Handwritten name: Сергій Шевченко]*

(повне ім'я)



## Звіт про клінічне випробування №10

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	Популяційний аналіз ФК, експозиція-безпека та експозиція-ефективність фарицимабу (RO6867461) у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією чи діабетичним макулярним набряком. Номери протоколів: дослідження JP39844, BP28936, BP29647, CR39521, BP30099, GR40306, GR40844, GR40349 та GR40398
6. Фаза клінічного випробування	Об'єднаний аналіз: Фаза I: дослідження BP28936, JP39844 Фаза II: дослідження BP29647, CR39521, BP30099 Фаза III: дослідження GR40306, GR40844, GR40349, GR40398
7. Період проведення клінічного випробування	З лютого 2021 року по квітень 2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Глобально: Японія, Велика Британія, США, Канада, Польща, Іспанія, Ізраїль, Угорщина, Росія, Італія, Туреччина, Німеччина, Мексика, Австралія, Франція, Республіка Корея, Аргентина, Тайвань, Австрія, Бразилія, Болгарія, Данія, Гонконг, Португалія, Сінгапур, Перу, Словаччина, Чеська Республіка, Таїланд, Швейцарія.
9. Кількість досліджуваних	Популяційний ФК аналіз фарицимабу проводився із застосуванням даних груп застосування фарицимабу в дослідженнях BP28936, JP39844, BP29647, CR39521, BP30099, GR40306, GR40844, GR40349 та GR40398. Загалом для ФК аналізу були наявні 1095 спостережень внутрішньоочної рідини від 284 пацієнтів і 8372 спостережень плазми крові від 2246 пацієнтів. Аналіз експозиція-відповідь проводився із застосуванням даних, отриманих лише у дослідженнях III фази GR40306 та GR40844 для неоваскулярної вікової макулярної дегенерації (нВМД) та в



	дослідженнях GR40349 і GR40398 для діабетичного макулярного набряку (ДМН).
10. Мета та цілі аналізу	<p>Метою популяційного фармакокінетичного аналізу було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оновити та оцінити популяційну ФК модель, що описує фармакокінетику фарицимабу у склоподібному тілі, внутрішньоочній рідині та плазмі крові після інтравітреального введення;</li> <li>- Ідентифікувати коваріати, які можуть впливати на всі етапи фармакокінетики фарицимабу крім абсорбції у пацієнтів із ДМН або нВМД та кількісно визначити їх вплив на ФК фарицимабу системну (плазма крові) та у внутрішньоочній рідині (і відповідно у склоподібному тілі);</li> <li>- Обчислити індивідуальні показники експозиції для аналізу експозиція-відповідь.</li> </ul> <p>Метою аналізу експозиція-ефективність та експозиція-безпека було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити зв'язок між експозицією фарицимабу у склоподібному тілі та виникненням і ймовірністю внутрішньоочного запалення (ІОІ);</li> <li>- Оцінити зв'язок між експозицією фарицимабу у склоподібному тілі та наступними кінцевими точками ефективності: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Найкраща скоригована гострота зору (BCVA);</li> <li>o Товщина центрального підполя (CST).</li> </ul> </li> <li>- Графічно оцінити зв'язок між експозицією фарицимабу у склоподібному тілі та наступними кінцевими точками фармакодинаміки (ФД): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Вільний фактор росту ендотелію судин А (VEGF-A) у внутрішньоочній рідині;</li> <li>o Вільний ангіопоетин-2 (Ang-2) у внутрішньоочній рідині.</li> </ul> </li> </ul>
11. Аналіз даних	<p>Популяційна фармакокінетика фарицимабу була характеризована у внутрішньоочній рідині та плазмі крові після багаторазових інтравітреальних введень у пацієнтів із нВМД та ДМН із використанням даних, отриманих у двох дослідженнях I фази, трьох дослідженнях II фази та чотирьох дослідженнях III фази.</p> <p>Аналіз зв'язку експозиція-ефективність проводився за показанням із використанням даних ФК та ефективності, отриманих у дослідженнях III фази GR40306, GR40844, GR40349 та GR40398.</p> <p>Аналіз зв'язку експозиція-безпека проводився за показанням із використанням даних пацієнтів, які отримували фарицимаб у дослідженнях III фази GR40306, GR40844, GR40349 та GR40398.</p>
12. Дані, включені в аналіз	Усі наявні дані для груп лікування фарицимабом із 9 досліджень використовувались в популяційному ФК аналізі. Були включені усі пацієнти із щонайменше однією кількісно визначеною



	концентрацією фарицимабу, асоційованою із задокументованим введенням препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фарицимаб (RO6867461).</p> <p><u>Дослідження BP28936</u>: когорта одноразової зростаючої дози (SAD) 0,5, 1,5, 3 і 6 мг із наступною когортою багаторазової зростаючої дози (MAD) із 3 інтравітреальних доз по 3 або 6 мг кожні 4 тижні (Q4W).</p> <p><u>Дослідження JP39844</u>: RO6867461 вводили шляхом інтравітреальної ін'єкції в досліджуване око (одне око) у дозі 1,5 мг Q4W (загалом 3 дози) на етапі 1 та у дозі 6 мг Q4W (загалом 3 дози) на етапі 2.</p> <p><u>Дослідження BP29647 (AVENUE)</u>: Група В: 1,5 мг фарицимабу інтравітреально Q4W протягом 32 тижнів (9 ін'єкцій); Група С: 6 мг фарицимабу інтравітреально Q4W протягом 32 тижнів (9 ін'єкцій); Група D: 6 мг фарицимабу інтравітреально Q4W до тижня 12 (4 ін'єкції), із наступним застосуванням 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 8 тижнів (Q8W) (тобто на тижнях 20 і 28; 2 ін'єкції).</p> <p><u>Дослідження CR39521 (STAIRWAY)</u>: Група В: 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 12 тижнів (Q12W); Група С: 6 мг фарицимабу інтравітреально кожні 16 тижнів (Q16W).</p> <p><u>Дослідження BP30099 (BOULEVARD)</u>: Група В: 1,5 мг RO6867461 інтравітреально Q4W; Група С: 6 мг RO6867461 інтравітреально Q4W.</p> <p><u>Дослідження GR40306 (TENAYA) та GR40844 (LUCERNE)</u>: Група А: 6 мг фарицимабу інтравітреально до Q16W.</p> <p><u>Дослідження GR40349 (YOSEMITE) та GR40398 (RHINE)</u>: Група А: фарицимабу 6 мг інтравітреально Q4W до тижня 20, із наступними ін'єкціями до Q8W до тижня 96; Група В: фарицимабу 6 мг інтравітреально Q4W щонайменше до тижня 12, із наступним застосуванням персоналізованого інтервалу між введеннями (PTI) до тижня 96.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інформація наведена в окремих звітах про дослідження.
15. Критерії оцінки рPK-ER моделей	<p>Популяційний ФК аналіз проводився методом нелінійного моделювання змішаних ефектів із програмним забезпеченням NONMEM версії 7.5.0. Графічний та інші статистичні аналізи, у тому числі аналіз експозиція-ефективність, експозиція-безпека та оцінка вихідних даних NONMEM проводились із використанням R Версії 4.0.2 для Windows. Використовувався високоточний кондиційний метод оцінки NONMEM із варіантами LAPLACIAN та INTERACTION.</p> <p>Уточнення структурної моделі відбувалось на основі даних та ґрунтувалося на різних показниках відповідності, включаючи візуальний огляд діагностичних діаграм розсіювання (спостережувана проти прогнозованої концентрації, умовно</p>



	<p>зважений залишковий вміст проти прогнозованої концентрації або часу, гістограми окремих випадкових ефектів, тощо), правдоподібність і точність оцінок параметрів, мінімальне значення цільової функції (OFV) і кількість оцінюваних параметрів.</p> <p>Потенційний зв'язок коваріата-параметр було визначено на основі наукового інтересу, механістичної правдоподібності та пошукових графіків та додано до повної моделі. Маса тіла, вік і тип захворювання були коваріатами, включеними до повної моделі.</p> <p>Точність оцінки була забезпечена для всіх параметрів моделі (асимптотичні відносні стандартні помилки та асимптотичні 95 % довірчі інтервали).</p> <p>Адекватність кінцевої моделі та її оцінок параметрів досліджували за допомогою процедур візуальної перевірки прогностичної здатності (VPC) і візуальної перевірки прогностичної здатності з виправленням прогнозу (pcVPC).</p> <p>Для VPC, для підгрупи лікування та досліджень відповідно, було обчислено медіану, 10-й і 90-й процентилі для тривалості концентрацій і порівняно з даними спостереження. Крім того, спостережувані медіани та 80 % інтервали прогнозування динаміки концентрація-час порівнювали з очікуваними значеннями та 80 % довірчими інтервалами для цієї статистики, отриманої з 500 змодельованих випробувань.</p> <p>Було застосовано процедуру нормалізованого розподілу помилок прогнозування (NPDE). Для кожного спостереження розбіжність прогнозу визначалася як центиль цього спостереження у прогнозованому розподілі 1000 значень, змодельованих із моделі.</p>
16. Статистичні методи для popPK-ER моделей	<p>Розробка та уточнення структурної моделі здійснювалися на основі даних та ґрунтувалося на різних показниках відповідності, включаючи візуальний огляд діагностичних діаграм розсіювання (спостережувана проти прогнозованої концентрації, умовно зважений залишковий вміст проти прогнозованої концентрації або часу, гістограми окремих випадкових ефектів, тощо), правдоподібність і точність оцінок параметрів, мінімальне значення цільової функції (OFV) і кількість оцінюваних параметрів. Значення цільової функції NONMEM пропорційне мінус подвоєній логарифмічній правдоподібності даних. Тому різницю у значеннях цільової функції між ієрархічними моделями можна використовувати для порівняння різних моделей як один із критеріїв вибору моделі. Ця різниця є асимптотично розподіленим критерієм <math>\chi^2</math>-квадрату зі ступенями свободи, що дорівнюють різниці в кількості параметрів між двома моделями. Значення <math>P &lt; 0,01</math> для одного додаткового параметра відповідає різниці в цільовій функції 6,64. Для великих наборів даних більше підходить байесівський інформаційний критерій (BIC). BIC</p>



	<p>визначає суттєву різницю як зміну цільової функції, що перевищує <math>p \cdot \log(n)</math>, де <math>n</math> – кількість параметрів, <math>\log</math> – функція натурального логарифма, а <math>p</math> – кількість спостережень у наборі даних. Для <math>p=1</math> і <math>n=9595</math> (загальна кількість ФК спостережень у наборі даних аналізу), <math>p \cdot \log(n)=9,17</math>.</p> <p>Усі оцінки параметрів були представлені з мірою невизначеності оцінки (стандартна помилка оцінок, отримана з етапу коваріації NONMEM).</p>
<p>17. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік становив 67,5 року (діапазон від 24 до 99 років). Загалом було 1167 (52,0 %) чоловіків і 1079 (48,0 %) жінок у наборі даних. Більшість пацієнтів були європеїдної раси (1843 або 82,1 %), тоді як 107 (4,8 %) пацієнтів були негроїдної раси та 201 (8,9 %) пацієнт були азіатами.</p>
<p>18. Результати популяційного ФК аналізу та аналізу експозиція-відповідь</p>	<p>Популяційний ФК аналіз показав, що динаміка концентрації-часу фарицимабу у внутрішньоочній рідині та плазмі добре описані 3-компаратментною лінійною моделлю, що складається з компартменту склоподібного тіла (<math>V_H</math>), куди проводиться ін'єкція препарату, компартменту внутрішньоочної рідини (<math>A_H</math>) та компартменту плазми крові. Після введення в склоподібне тіло препарат розподіляється у внутрішньоочній рідині. Потім він переноситься в плазму, звідки виводиться. Усі процеси перенесення та елімінації були лінійними процесами першого порядку.</p> <p>Оскільки розрахунковий <math>k_{V_H}</math> значно нижчий за <math>k_{A_H}</math> та елімінацію з плазми крові (<math>k=CL/VC</math>), (<math>k_{A_H}/k_{V_H} = 168</math>; <math>k/k_{V_H} = 16,9</math>), у кінетиці фарицимабу домінує повільне вивільнення зі склоподібного тіла. Розрахунковий період напіввиведення зі склоподібного тіла становив 7,46 доби (95 % ДІ: 7,37–7,56 доби). Концентрації у внутрішньоочній рідині та плазмі крові були пропорційними концентраціям у склоподібному тілі, причому швидкість елімінації з компартменту плазми крові була приблизно у 17 разів вищою, ніж швидкість елімінації зі склоподібного тіла.</p> <p>Для контрольного пацієнта чоловічої статі з ДМН або нВМД (маса тіла 80 кг, вік 65 років, лікування препаратом фази III та без ADA): константа швидкості виведення зі склоподібного тіла (<math>k_{V_H}</math>) дорівнює 0,0929 л/добу (95 % ДІ: 0,0917–0,0941 л/добу). Константа швидкості виведення із внутрішньоочної рідини (<math>k_{A_H}</math>) дорівнює 15,6 л/добу (95 % ДІ: 11,6–19,5 л/добу), об'єм компартменту плазми крові <math>V_c</math> дорівнює 1,48 л (95 % ДІ: 1,35–1,61 л), а плазмовий кліренс <math>CL</math> дорівнює 2,33 л/добу (95 % ДІ: 2,27–2,39 л/добу). Передбачається, що максимальні концентрації вільного фарицимабу в плазмі крові приблизно в 600 і 6000 разів нижчі, ніж у внутрішньоочній рідині та склоподібному тілі відповідно.</p> <p>Вік був важливою коваріатою, що впливала на швидкість елімінації зі склоподібного тіла (або, еквівалентно, на кліренс зі</p>



склоподібного тіла, оскільки об'єм склоподібного тіла був фіксованим) і, отже, на концентрацію фарицимабу у склоподібному тілі. Модель показала, що  $k_{vH}$  зменшувався з віком із негативним показником степеня -0,533 (95 % ДІ: -0,600 – -0,465).

ADA, виявлені приблизно у 10% пацієнтів, впливали на швидкість елімінації зі склоподібного тіла. Пацієнти з виявленими ADA мали на 30,4 % більший  $k_{vH}$  (95 % ДІ: на 26,6–34,3 % вище), ніж ADA-негативні пацієнти, що призвело до 23,3 % (95 % ДІ: 21,0–25,5) нижчої експозиції у склоподібному тілі, але без жодної відмінності за експозицією у плазмі крові. Пошукові аналізи, проведені в рамках III фази дослідження, не показали впливу ADA на кінцеві точки ефективності.

Системний кліренс був на 13,7 % нижчим у жінок, тоді як швидкість елімінації зі склоподібного тіла (і, отже, експозиція склоподібного тіла) не залежала від статі.

Кліренс фарицимабу з плазми крові збільшувався з масою тіла з показником ступеня 0,773 (95 % ДІ: 0,699–0,847).

Тип захворювання (ДМН проти ВМД) не впливав на ФК фарицимабу після інтравітреального введення. Непояснена випадкова варіабельність  $k_{vH}$  була відносно низькою, з CV 29,5 %. Кліренс фарицимабу з плазми крові був високим, що призводило до низької системної експозиції.

#### **Аналіз експозиція-ефективність**

##### Аналіз досліджень нВМД III фази

Результати аналізу показують, що збільшення BCVA було порівнянним у діапазоні прогностичних факторів, подібно до зниження CST.

Результати показують, що пацієнти з довшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла (більш тривале утримання препарату у склоподібному тілі) потребуватимуть менш частого дозування. Остаточна модель свідчить про те, що, крім періоду напіввиведення зі склоподібного тіла, розмір товщини відшарування пігментного епітелію (PEDT) і наявність ADA впливають на режим дозування. Ймовірність застосування схеми Q8W зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення зі склоподібного тіла. Чим більший розмір PEDT (тяжче захворювання), тим вища ймовірність застосування схеми Q8W.

##### Аналіз досліджень ДМН III фази

Аналіз показує, що збільшення BCVA було порівнянним у діапазоні прогностичних факторів, подібно до зниження CST. На ймовірність режиму Q4W впливала величина CST на додаток до періоду напіввиведення зі склоподібного тіла. Як і очікувалося, ймовірність застосування режиму Q4W зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення зі склоподібного тіла.



Чим більша величина CST, тим вища ймовірність застосування схеми Q4W. Раніше неліковані пацієнти мають нижчу ймовірність отримувати режим введення Q4W або Q8W порівняно з тими, хто раніше отримував лікування.

На ймовірність застосування схеми Q16W впливали CST та хірургічне лікування катаракти. Як величина CST, так і оперативне лікування з видалення катаракти зменшують ймовірність застосування схеми Q16W.

Ймовірність активності захворювання на 16-му тижні знижувалася разом із експозицією (від 17,2 % у пацієнтів в нижній тертилі експозиції до 12,5 % у пацієнтів у верхній тертилі експозиції), але зв'язок був дуже поверхневим.

#### **Зв'язок експозиція-фармакодинаміка**

##### Аналіз досліджень нВМД

Спостережувані концентрації вільного VEGF-A у внутрішньоочній рідині знижувалися від медіанного значення приблизно 50 нг/л до майже невизначених рівнів незабаром після введення фарицимабу та відновлювалися, коли концентрації фарицимабу у склоподібному тілі зменшувалися. До 16 тижня після введення дози вони все ще становили приблизно половину вихідних значень. Пацієнти з вищою експозицією у склоподібному тілі та довшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла мали довшу супресію вільного VEGF-A. Середній рівень VEGF-A становив ~20 пг/мл через 8 тижнів після дозування у групі пацієнтів із коротшим періодом напіввиведення. У групі пацієнтів із довшим періодом напіввиведення середній рівень VEGF-A підвищився до ~20 пг/мл приблизно через 12 тижнів після дозування.

Спостережувані концентрації вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині зменшувалися від медіанного значення приблизно 5 нг/л до невизначуваних рівнів незабаром після введення фарицимабу, а потім збільшувалися, коли концентрації фарицимабу у склоподібному тілі зменшувалися. У групах із нижчою експозицією вони повернулися до початкового рівня на 16-му тижні після введення препарату. У пацієнтів із вищою експозицією вони все ще були нижчими за вихідний рівень до 16 тижня після введення препарату. Пацієнти з вищою експозицією у склоподібному тілі та довшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла мали тривалішу супресію Ang-2.

Невдовзі після введення фарицимабу відсоток вимірювань рівня Ang-2 нижче межі кількісного визначення (BLQ) зріс до понад 70 % для груп із низькою та високою експозицією в режимі Q8W і залишився на цьому рівні протягом всіх 8 тижнів після введення препарату. Для режиму Q12W 100 % вимірювань були BLQ протягом 8 тижнів після введення препарату у групі з високою експозицією, тоді як в групі з низькою експозицією лише у 70 %



	<p>вимірювань підтримувалось значення BLQ протягом 8 тижнів. Подібним чином, для режиму Q16W у групі з високою експозицією зберігалось приблизно 70 % вимірювань BLQ протягом 16 тижнів після введення препарату, тоді як у групі з низькою експозицією відсоток вимірювань BQL знизився приблизно до 40 % на 16 тижні після введення препарату.</p> <p><u>Аналіз досліджень ДМН</u></p> <p>Спостережувані концентрації вільного VEGF-A у внутрішньоочній рідині зменшувалися від медіанного значення приблизно 100 нг/л до майже невизначених рівнів незабаром після введення фарицимабу та відновлювалися зі зменшенням концентрацій фарицимабу. До 4-го тижня після введення препарату вони все ще були приблизно у 10 разів нижчими, ніж на початковому рівні. До 12-го тижня після введення препарату рівні вільного VEGF-A поверталися до вихідних значень. Пацієнти з вищою експозицією у склоподібному тілі та довшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла мали тривалішу супресію VEGF-A. Медіанний рівень VEGF-A становив ~60 пг/мл на 8 тижні після введення препарату в групі пацієнтів із коротшим періодом напіввиведення. У групі пацієнтів із довшим періодом напіввиведення медіанний рівень VEGF-A підвищився до ~60 пг/мл приблизно через 12 тижнів після введення препарату.</p> <p>Спостережувані концентрації вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині знижувалися від медіанного значення приблизно 10 нг/л до невизначених рівнів незабаром після введення фарицимабу та залишилися на рівні BQL під час дозування Q8W. Не було помітних відмінностей між пацієнтами з високою та низькою експозицією у склоподібному тілі після введення 6 мг Q8W.</p> <p>Серед пацієнтів, яким вводили препарат за схемою РТІ, у пацієнтів із вищим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла спостерігалось більш тривале пригнічення Ang-2. У пацієнтів з меншим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла у групі лікування за схемою РТІ відсоток вимірювань BLQ Ang-2 збільшився до понад 60 % незабаром після введення фарицимабу та залишався вище цього рівня до 8-го тижня після введення препарату. На 12-му тижні після введення препарату він знизився до 20 %. У пацієнтів із довшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла відсоток BLQ вище 80 % підтримувався до 8-го тижня після введення препарату; потім він знизився до 60 % на 12-му тижні після введення препарату.</p>
21. Результати аналізу експозиція-безпека	<p>Частота явищ внутрішньоочного запалення була низькою та менше 2 % для кожного захворювання в показаннях.</p> <p>Логістична регресійна модель підтвердила, що частота явищ внутрішньоочного запалення не зростала з експозицією фарицимабу у склоподібному тілі.</p>
22. Висновок (заключення)	<b>Популяційний ФК аналіз</b>



- Фармакокінетика фарицимабу після багаторазового інтравітреального введення у дорослих пацієнтів із ДМН та нВМД була точно описана за допомогою лінійної трьохкомпаратментної моделі з послідовними компартментами склоподібного тіла, внутрішньоочної рідини та плазми крові.
  - Кінетика фарицимабу характеризувалась переважно повільним вивільненням фарицимабу зі склоподібного тіла у внутрішньоочну рідину, що відповідає періоду напіввиведення зі склоподібного тіла 7,46 доби.
  - Вік був основною коваріатою, що впливала на концентрації фарицимабу на місці дії (склоподібне тіло).
  - Відсоток пацієнтів із виявленими ADA був менше 1 % протягом перших 12 тижнів, збільшився приблизно до 7 % до 24 тижня, а потім коливався у діапазоні 7–8 %. Швидкість елімінації зі склоподібного тіла  $k_{vh}$  була вищою у ADA-позитивних пацієнтів. ADA не впливали на кліренс фарицимабу з плазми крові.
  - Кліренс фарицимабу з плазми крові був високим, що призводило до низької системної експозиції. Відповідно до алометричного масштабування об'єм плазми крові та кліренс збільшуються разом із масою тіла. Відповідно до інших біологічних лікарських засобів кліренс із плазми крові був нижчим у жінок. Не було виявлено, що інші коваріати впливають на системну ФК фарицимабу.
  - Тип захворювання (ДМН проти нВМД) не впливав на ФК фарицимабу після інтравітреального введення.
- Аналіз експозиція-відповідь:**
- Частота явищ внутрішньоочного запалення була низькою та не збільшувалась з експозицією фарицимабом у склоподібному тілі.
  - При нВМД не спостерігалось очевидних відмінностей у динаміці BCVA та CST серед пацієнтів із різною експозицією у склоподібному тілі в межах кожного режиму частоти дозування, а також між пацієнтами з усіх режимів дозування з різними періодами напіввиведення зі склоподібного тіла.
  - При нВМД у пацієнтів із більш коротким періодом напіввиведення зі склоподібного тіла потреба у більш частому дозуванні була ймовірнішою, ніж і у пацієнтів із високими значеннями PEDT.
  - При ДМН при режимі введення Q8W не було явних відмінностей у динаміці BCVA між пацієнтами з різною експозицією у склоподібному тілі, тоді як CST, як виявилось, більше знижувалась у пацієнтів із вищою експозицією (довший період напіввиведення зі склоподібного тіла).
  - При ДМН при режимі введення РТІ у пацієнтів із коротшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла потреба у більш частому введенні препарату більш ймовірна. Спостерігалась тенденція необхідності застосування частішого режиму введення



препарату пацієнтам із високим вихідним показником CST, пацієнтам із хірургічним лікуванням катаракти або раніше лікованим пацієнтам.

- При ДМН вірогідність активності захворювання на тиждні 16 після введення Q4W зменшувалась зі збільшенням експозиції у склоподібному тілі, однак зв'язок був дуже поверхневим.

**Аналіз експозиція-фармакодинаміка:**

- При нВМД спостережувані концентрації вільного VEGF-A у внутрішньоочній рідині знижувалися незабаром після введення фарицимабу та відновлювалися, коли концентрація фарицимабу у склоподібному тілі зменшувалися. Пацієнти з вищою експозицією у склоподібному тілі або більшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла мали тривалішу супресію вільного VEGF-A. Спостережувані концентрації вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині зменшилися незабаром після введення фарицимабу, а пізніше збільшилися. Пацієнти з вищою експозицією у склоподібному тілі та більшим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла мали тривалішу супресію Ang-2.

- При ДМН у пацієнтів із більшою експозицією в склоподібному тілі або тривалішим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла відмічалась триваліша супресія VEGF-A. Концентрація вільного Ang-2 у внутрішньоочній рідині також знизилась незабаром після введення фарицимабу та залишалась BQL протягом введення з частотою Q8W. Не було помітних відмінностей між пацієнтами з високою та низькою експозицією у склоподібному тілі після введення 6 мг Q8W. У пацієнтів із ДМН, які отримували лікування з дозуванням РТІ, серед пацієнтів із вищим періодом напіввиведення зі склоподібного тіла спостерігалась триваліша супресія Ang-2.

- Ці результати щодо VEGF-A і Ang-2 свідчать про сильну кореляцію між тривалістю часу пригнічення цих біомаркерів та режимами дозування у пацієнтів із нВМД та ДМН.

Заявник (Власник  
реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*[Handwritten name: Тарас Тогова]*

(повне ім'я)