

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фіксапрост / Fixaprost® краплі очні, розчин, по 0,2 мл в однодозовому контейнері; по 5 однодозових контейнерів з'єднаних між собою у стрічку у саше, по 6 або 18 саше (№30 або 90) у коробці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження <u>так X</u> ні якщо ні, обґрунтувати	Заявником було проведено дослідження (дослідження 1. № RX14.45 (RXGEN, 2015) з метою оцінки здатності офтальмологічного препарату T2347 (латанопросту та тимололу) зменшувати ВОТ у нормотензивних африканських мавп після місцевого уведення порівняно з референтним продуктом Xalacom® (Латанопрост 0,005% / Тимолол 0,5%). 2. № T02F29014 (GLP Study, 2015). Порівняльне фармакокінетичне дослідження тимололу у плазмі після щоденних ін'єкцій протягом 14 днів T2347 у порівнянні з Xalacom® у пігментованих кроликів. 3. № T02F09713 (GLP Study, 2014). 28-денне дослідження окулярної переносимості, при щоденному застосуванні у білих кролів.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	(RXGEN internal data – Study No.RX14.45, RXGEN, 2015). Порівняльне фармакологічне дослідження, проведене заявником, показало, що це місцеве введення препарату T2347 призвело до значного зниження ВОТ у нормотензивних Африканських

	<p>зелених мавп протягом 84 годин після введення першої дози і залишалося значно нижчим за базовий рівень до 92-годинної точки часу, що еквівалентно 20 годині після остаточної дози 4-денного режиму дозування один раз на день. Подібні результати були отримані з референтним препаратом Xalacom®.</p> <p>Xalacom викликав подібні ефекти зниження ВОР зі значним зниженням ВОР, яке спостерігалось 84 годин після початкової дози. Тривалість зниження ВОР після 4-денних доз один раз на добу була коротшою у відповідь на Xalacom, ніж після введення T2347, середня максимальна реакція на зниження ВОР при застосуванні T2347 (6,0 мм рт. ст.) була дещо вищою, ніж індукована препаратом Xalacom (5,6 мм рт. ст.), але ця різниця не була статистично значущою.</p> <p>Подібність змін ВОР, викликаних обома методами лікування, відображає використання однакових активних речовин агенти, латанопрост і тимолол. Про такі несприятливі системні або очні події не повідомлялося.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) фармакологія безпеки	Інформація про спеціальні фармакологічні дослідження безпеки, проведених на лабораторних тваринах, відсутні у літературі.
4) фармакодинамічні взаємодії	Інформація про спеціальні фармакологічні дослідження безпеки, проведених на лабораторних тваринах, відсутні у літературі.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>У фармакокінетичному дослідженні, проведеному заявником для порівняння плазмових концентрацій тимололу між рецептурою T2347 та референтним продуктом Xalacom® після введення 25 мкл 1 раз на день протягом 14 днів в обидва ока кроликів вміст тимололу у плазмі (PL) визначали за аналітичним методом RRLC-MS / MS No. I02F30014.</p> <p>Це аналітичне дослідження було затверджене в Iris Pharma (див. Розділ 15.3 дослідження No T02F29014, Iris Pharma, 2015).</p>

Біоаналітичні критерії прийнятності.

Для кожного циклу зміщення щодо розрахованої за зворотною концентрацією калібрувальної кривої та контролю визначається як:

$\% \text{ зміщення} = \frac{\text{Обчислене значення} - \text{Номінальна концентрація}}{\text{Номінальна концентрація}} \times 100$

Номінальна концентрація

Концентрації калібрувальних стандартів повинні бути в межах $\pm 15\%$ від номінального значення, за винятком LLOQ, для якого воно повинно бути в межах $\pm 20\%$. Із щонайменше 75% еталонів калібрування, принаймні шість, повинні відповідати цьому критерію. Якщо один із стандартів калібрування не відповідає цим критеріям, цей стандарт калібрування повинен бути відхилено, а калібрувальну криву без цього калібрувального стандарту слід переглянути, і провести регресійний аналіз.

Якщо відхиленням еталоном калібрування є LLOQ, LLOQ для цього аналітичного циклу є наступним

найнижчим допустимим калібрувальним стандартом калібрувальної кривої. Якщо найвищий калібрувальний стандарт відхиляється, ULOQ для цього аналітичного циклу є наступним прийнятним нижчим калібрувальним еталоном калібрувальної кривої. Переглянутий діапазон калібрування повинен охоплювати всі зразки контролю (низький, середній та високий). Значення точності та зразки контролю повинні бути в межах $\pm 15\%$ від номінального значення. Вони повинні відповідати не менше 67% зразків контролю якості та не менше 50% на кожному рівні концентрації цьому критерію.

Результати перевірки.

Оцінювали тест на придатність, стандарт калібрування, зразки контролю та плазми.

Внутрішній стандарт.

Розбіг, який спостерігався під час аналізів, був більшим, ніж спостерігалася під час валідації. Це не вплинуло на результати, оскільки сигнал внутрішнього стандарту змінюється разом із тестом, що підтверджено належними результатами регресії та зразків контролю.

Для циклу T02F 2015-02-17 QQQ1a (стандарт

	калібрування G PL a) та циклу T02F 2015-02-18 QQQ2a (калібрувальна крива G PL b), 24 КК та 8 рівнів концентрації для калібрувальної кривої були проведені для аналізу нерозбавлених зразків, 100% Результат був у межах критерію прийнятності ($\leq 15\%$).
2) всмоктування	З точки зору безпеки, молекула з потенційними систематичними побічними ефектами в комбінації - це тимолол. Отже, тимолол використовували як фармакокінетичний індикатор фіксованої комбінації латанопрост / тимолол у повному фармакокінетичному дослідженні GLP, проведеному заявником з метою дослідження і порівняння плазмових концентрацій тимололу після інстиляції 25 мкл один раз на день протягом 14 днів в обидва ока пігментованим кроликам рецептури T2347 та контрольного препарату Xalacom® (дослідження No T02F29014, Iris Pharma, 2015).
3) розподіл	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) метаболізм	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) виведення	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4. Токсикологія:	

1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) канцерогенність:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
довгострокові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
додаткові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

	літературні джерела).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
ембріотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
б) місцева переносимість	<p>Було проведено 28-денне дослідження очної переносимості (номер дослідження T02F09713, Iris Pharma, 2014) у кролів-альбіносів проведена заявником для порівняння очної переносимості комбінації T2347 (без консерванта), очні краплі у порівнянні з референтним препаратом Xalacom® (з консервантом), очні краплі двічі на день, закапування 28 днів у праве око кролів-альбіносів. Дослідження проводилось відповідно до діючих чинних належних лабораторних практик.</p> <p>Групам з десяти (5 самців і 5 самок) кроликів-альбіносів (штам Нової Зеландії) було місцево застосовано дозування 50 мкл T2347 або 50 мкл Xalacom® у праве око двічі на день протягом 28 днів поспіль. Ліве око залишалось необробленими з метою контролю. Загальна переносимість досліджувалась на основі зміни маси тіла раз на тиждень, апетиту раз на тиждень і загальних аспектів та клінічних ознаки щодня. Окулярну переносимість досліджували за допомогою офтальмоскопа за шкалою Дрейза перед початком застосування (базовий рівень), потім один раз на день (через 5 хв після</p>

останнього щоденного введення) протягом 28 днів, і за допомогою щільної лампи за допомогою шкали McDonald- Shadduck до початку застосування (базовий рівень), а потім раз на тиждень (до першого щоденного введення) протягом 28 днів. При заборі (день 29) проводили розтин для обстеження загального стану та обох очних яблук (оброблені та необроблені), у всіх тварин були відібрані зразки на гістологічний аналіз.

Результати досліджень

- Усі тварини мали нормальний розвиток, масу тіла, добре здоров'я під час цієї експериментальної фази (з 1 по 28 день). Вживання їжі було нормальним у всіх тварини.

- Введення препарату T2347 не спричинило очних ефектів, за винятком незначних та тимчасових почервоніння кон'юнктиви у трьох тварин із десяти.

- Введення референтного препарату Xalacom® не спричинило очних ефектів, за винятком незначного та тимчасового почервоніння кон'юнктиви у однієї тварини з десяти.

- Незалежно від лікування, у деяких тварин спостерігалось незначне та тимчасове забарвлення рогівки, однак ураження були частіше у тварин, які отримували лікування Xalacom® (9 тварин з 10), ніж у тварин, яким застосовували T2347 (1 тварина з 10). Ці незначні очні ефекти спостерігались також у контрольних групах (необроблені очі): 1 тварина з 10 у групі T2347 та 4 тварини з 10 у групі Xalacom®. Легкий кон'юнктивальний застій спостерігався у однієї тварини, яка отримувала Xalacom®.

- Жодного очного ефекту під час цього дослідження не спостерігалось.



- Під час розтину патологічних даних не спостерігалось.

- Введення T2347 або Xalacom® не спричинило макроскопічного впливу на органи.

- Гістологічний аналіз обох очей (обробленого та необробленого) не виявив патологічних проявів при застосуванні обох препаратів для лікування.

- Як і у випадку з Xalacom®, введення T2347 не спричинило мікроскопічних змін в очах тварин.

7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
імунотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження механізмів дії	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
лікарська залежність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність метаболітів	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність домішок	Дані відсутні. Токсикологічні властивості латанопросту та тимололу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Препарат заявлявся як гібрид до референтного препарату Xalacom®, «гібридність» якого полягає у відсутності консерванту в складі препарату. Для доведення безпечності та переносимості препарату заявником було проведено три дослідження.</p> <p>Дослідження безпеки та фармакокінетики були проведені відповідно до поточних вимог</p>

	<p>належної Лабораторної практики, як це передбачено нормативними вимогами ІСН.</p> <p>Фармакодинамічне дослідження, проведене заявником довело активність препарату ефективно знижувати ВОТ, показники якого не були аналогічні ніж у референтного препарату.</p> <p>Фармакокінетичне та токсикологічне дослідження, проведені Заявником, довели, що застосування препарату Фіксапрост (комбінація Т2347), краплі очні, без консерванту мають порівнювану токсичність і переносимість відносно референтного препарату, а відсутність консерванту дає змогу отримати нижчу токсичність, ніж у референтного препарату.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p> <p>Голова Представництва Лаборатуар Теа в Україні</p>	<div style="text-align: center;">  (підпис) </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> Смольська Е.Л. (П. І. Б.) </div>

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Фіксапрост / Fixaprost®
2. Заявник	ЛАБОРАТУАР ТЕА / LABORATOIRES THEA 12 вул. Луї Блеріо 63100 Клермон-Ферран Седекс 2, Франція / 12 rue Louis Bleriot 63100 Clermont- Ferrand Cedex 2, France
3. Виробник	ЕКСЕЛВІЗІОН / EXCELVISION 27 вул. де ла Ломбардьер, АННОНЕ, 07100 / 27 rue de la Lombardiere, ANNONAY, 07100 Франція / France
4. Проведені дослідження:	так X ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	EUDRACT No. 2013-005222-29 Study No. LT2347-PIII-12/13 Оцінка ефективності та безпеки фіксованої комбінації Латанопрост і Тимолол 0,5% (T2347) краплі очні порівняно з Xalacom® краплі очні у пацієнтів з очною гіпертензією або глаукомою.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III,
7. Період проведення клінічного випробування	з 10.12.2014 по 20.12.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	47 центрів-учасників (принаймні один включений / рандомізований пацієнт) у Бельгії (3 центри), Естонії (3 центри), Франція (5 центрів), Німеччина (5 центрів), Угорщина (4 центри), Латвія (1 центр), Польща (7 центрів), Росія (3 центри), Іспанія (11 центрів) та Великобританія (5 центрів).
9. Кількість досліджуваних	запланована: 242

	<p>фактична: 194</p> <p>Загалом 210 пацієнтів планували включити в дослідження, щоб отримати 194 оцінюваних пацієнтів (97 на групу). Загалом у дослідження було рандомізовано 242 пацієнта: 242 при наборі пацієнтів, які бажають лікувати (ІТТ), 236 у модифікованому ІТТ (mІТТ), 214 у наборі протоколів (РР) та 242 у наборі з безпеки.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Це клінічне дослідження III фази мало на меті оцінити ефективність та безпеку очних крапель Т2347 (без консерванту, латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% фіксована комбінація) у порівнянні з очними краплями Халасом® (надалі називається Халасом) латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% фіксована комбінація) у пацієнтів з очною гіпертензією або глаукомою, які попередньо отримували лікування та стабілізацію Халасом або генериком (тобто фіксованою комбінацією латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% з консервантом, очні краплі).</p> <p><i>Первинна мета</i></p> <p>Продемонструвати відсутність зниження ефективності очних крапель Т2347 у порівнянні з Халасом щодо зміни середнього рівня внутрішньоочного тиску (ВОТ) о 9:00 ранку (\pm 1 година) між початковим рівнем (день 0) та днем 84 у гіршому оці (визначається як око з найвищим ВОТ або як праве око у разі відсутності різниці ВОТ між обома очима).</p> <p><i>Вторинні цілі</i></p> <p>Подальша оцінка клінічної ефективності (ефект зниження ВОТ) та оцінка очної та системної безпеки препарату Т2347 порівняно з терапією референтним препаратом Халасом (на основі параметрів, описаних нижче в розділі Критерії оцінки).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Міжнародні, мультицентрові, рандомізовані, замасковані для дослідника, 3 -місячної тривалості, у 2 паралельних групах, 194 пацієнти</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки чи жінки віком \geq 18 років; відкритокутова глаукома (ВОТ) або очна гіпертензія (ОГ) обох очей, попередньо застосовувались та контрольовані Халасом або дженериками (фіксована комбінація лантанопрост 0,005% + тимолол 0,5% очні краплі з консервантом) не менше 2 місяців; ВОТ \leq 18 мм рт. ст. на обох очах; в анамнезі ВОТ недостатньо</p>

	контрольований за допомогою першої лінії монотерапії на основі судження дослідника (наприклад, недосягнення цільового ВОТ); в анамнезі зменшення ВОТ за допомогою застосування Халасом або дженериків (фіксованої комбінації латанопросту 0,005% + тимолол 0,5% очних крапель з консервантом) у порівнянні з лікування першої лінії; товщина рогівки ≥ 500 мкм та ≤ 600 мкм для обох очей
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	T2347, краплі очні Латанопрост 0.005%/Тимолол 0.5% (без консерванта)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Халасом®, краплі очні Латанопрост 0.005%/Тимолол 0.5% (з консервантом)
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною змінною ефективності була зміна середнього показника ВОТ на 84 день у порівнянні з початковим рівнем у гірших очах. Гірше око було визначено як око з найвищим ВОТ на початок дослідження. У випадку відсутності різниці ВОТ між обома очима, було праве око розглядається для оцінки.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека (очна та системна):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Повідомлення про очні та системні несприятливі події (АЕ) - Суб'єктивні очні симптоми протягом дня (подразнення / печіння / печіння, свербіж, сльозотеча, відчуття сухості очей, відчуття чужорідного тіла) в кожному оці в день 0, день 42 і день 84 - Суб'єктивні очні симптоми при закапуванні (подразнення / печіння / печіння, свербіж, сльозотеча, відчуття сухості очей, відчуття чужорідного тіла) в кожному оці в день 0, день 42 і день 84 - Об'єктивні очні ознаки (дослідження щільної лампою) (гіперемія кон'юнктиви, поверхневий точковий кератит, блефарит, запалення повік, набряк повік, модифікація пігментації райдужної оболонки, аномальний аспект вій / гіпертрихоз, фолікуло-папілярний кон'юнктивіт) у кожному оці на 0-й, 42-й та 84-й день.

	<ul style="list-style-type: none"> - Повне фарбування ока та фарбування трьох очних ділянок (рогівка, бульбова скронева кон'юнктива, бульбарна носова кон'юнктива), згідно з оксфордською схемою класифікації в кожному оці в день 0, день 42 і день 84 - Найбільше відновлена гострота зору на кожному оці в день 0, день 42 і день 84 - Фундускопія та польові обстеження зору в день 0 та день 84 (лише якщо ВОР не був стабільним під час відвідування дня 84 або якщо офтальмолог вважав це необхідним) - Загальна місцева переносимість, оцінена дослідником та пацієнтом на день 42 та день 84 - Серцево-судинні параметри (тобто артеріальний тиск і частота серцевих скорочень) на 0-й, 42-й та 84-й день - Відповідність лікуванню під час дослідження
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз проводили, використовуючи такі набори аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Набір ІТТ: Усі рандомізовані пацієнти, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Пацієнти були віднесені до лікувальної групи як лікується. • набір mITT: Усі пацієнти з ІТТ з принаймні однією базовою лінією та однією оцінкою ефективності після рандомізації після оцінки лікування. • Комплект безпеки: Усі включені пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування та вважаються пролікованими. • Набір ІІІ: Усі пацієнти, які отримують mITT, без серйозних порушень протоколу. Основні відхилення протоколу були виявлені спонсором і обговорюються під час засідання сліпого огляду перед блокуванням бази даних. Аналіз ефективності (первинні та вторинні змінні ефективності) в основному проводився на основі набору mITT. З метою підтвердження оцінку первинної змінної ефективності також проводили на наборах ІТТ та РР. <p>Аналізи толерантності та безпеки проводились у комплект безпеки.</p> <p>Безперервні змінні були узагальнені з використанням описової статистики (кількість спостережень, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, Q1, Q3, мінімум, максимум та 95% ДІ в середньому). Розподіл частоти (кількість і</p>

	<p>відсотки) були узагальнені для категоріальних змінних. Змінні, записані для обох очей, були описані окремо для гіршого ока та і контралатерального ока.</p> <p>Первинна кінцева точка ефективності.</p> <p>Відсутність зниження ефективності T2347 щодо Xalacom в основному оцінювали за допомогою змішаної моделі повторних заходів (MMRM)-підхід. Модель включала лікування, запланований час відвідування (день 42 та день 84) як фіксовані фактори, вихідний VOT та країна; як коваріанта-лікування шляхом взаємодії при відвідуванні, вихідний VOT за допомогою взаємодії при відвідуванні та пацієнт як випадковий фактор. 95% ДІ ефекту лікування (різниця T2347 - Xalacom) оцінювали на 84-й день у цій моделі. Відсутність зниження ефективності була доведена, якщо верхня межа 95% ДІ для різниці між групами лікування (T2347 мінус Xalacom) була нижчою, ніж межа 1,5 мм рт. ст.</p> <p>Допоміжні аналізи для перевірки достовірності основного аналізу були проведені з використанням відокремлених MMRM для дослідження лікування коваріантними (вихідний VOT, країна) взаємодіями. Аналіз чутливості проводили, використовуючи (i) останнє спостереження перенесений вперед (LOCF) підхід (ii) спостереженням значення VOT на 84-й день за допомогою аналізу коваріації (ANCOVA) моделі, що включає лікування, базовий показник VOT та країну.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності.</p> <p>Інші кількісні параметри порівнювали між групами за допомогою моделі MMRM або ANCOVA. Для встановлення якісних змінних, групи лікування порівнювали за допомогою тесту Кокрана-Мантеля-Хензеля (CMH) із модифікованими балами.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Всього було обстежено 252 пацієнта, а 242 були включені / рандомізовані в дослідження: 127 пацієнтів із групи T2347 та 115 пацієнтів у групі Xalacom. Загалом дослідження закінчили 232 пацієнти (122 у групі T2347 та 110 у Група Xalacom). Десять пацієнтів передчасно припинили дослідження: 5 (3,9%) у групі T2347 та 5 (4,3%) у групі Xalacom. Не припиняли дослідження через неефективність лікування.</p> <p>Загалом, клінічно значущої різниці в демографічних та інших вихідних характеристиках між лікуванням</p>

	групи для кожного набору аналізу ефективності не виявлено.
20. Результати ефективності	<p>Первинна змінна ефективності</p> <p>У наборі mITT середня зміна VOT від вихідного рівня до дня 84 становила $-0,49 \pm 1,80$ мм рт.ст. у групі T2347 та $-0,49 \pm 2,25$ мм рт.ст. у групі Xalacom. Виходячи з MMRM, скоригована середня різниця на 84-й день між VOT зміна від вихідного рівня у групі T2347 мінус зміна ВГД від базового рівня у групі Xalacom становила 0,01 [95% ДІ: -0,48; 0,50]. Відсутність зниження ефективності T2347 щодо Xalacom була продемонстрована, оскільки верхня межа 95% ДІ (0,50 мм рт. ст.) не перевищував 1,5 мм рт.</p> <p>Аналіз чутливості з використанням моделі ANCOVA, заснованої на підході LOCF для заміщення відсутніх ВВД дня 84 та пізніше спостережувані значення VOT на день 84 також підтвердили результати первинної кінцевої точки ефективності у наборі mITT. Середня різниця в лікуванні (T2347 мінус Xalacom) у зміні VOT від вихідного рівня до дня 84 становила 0,04 [95% ДІ: -0,45; 0,54, LOCF] та -0,03 [95% ДІ: -0,52; 0,46, спостережувані значення] відповідно.</p> <p>Послідовні результати були продемонстровані в наборах ITT та PP.</p> <p>Вторинні змінні ефективності.</p> <p>Зміна від вихідного рівня VOT на 84 день у контралатеральному оці.</p> <p>Результати для контралатерального ока в наборі mITT узгоджувались з основним аналізом та аналізом чутливості гіршого ока.</p> <p>Зміна від базового рівня в VOT на день 42</p> <p>У наборі mITT скоригована середня різниця на 42-й день між зміною VOT від вихідного рівня у групі T2347 мінус зміна VOT від вихідного рівня у групі Xalacom становила -0,19 [95% ДІ: -0,69; 0,31] для гіршого ока і 0,02 [95% ДІ: -0,49; 0,52] для контралатерального ока.</p> <p>Відсоток пацієнтів з VOT <18 мм рт. ст.</p> <p>У наборі mITT частка пацієнтів із VOT <18 мм рт. ст. у гіршому оці та контралатеральному оці була незмінною час (тобто на початковому рівні [день 0] перед переходом на T2347 або Xalacom, а також на день 42 і день 84 після переходу) в обох групах лікування ($\geq 80\%$). Частка пацієнтів з VOT <18 мм рт. ст. також була подібною між групами T2347 та Xalacom.</p>

	<p>Загальна оцінка ефективності дослідником.</p> <p>У наборі mITT загальна оцінка ефективності дослідником була подібною між групами T2347 та Xalacom, і вважалась "задовільною" або "дуже задовільною" для більшості пацієнтів на 42-й день (95,1% пацієнтів у групі T2347 проти 94,6% у групі Xalacom; $p = 0,850$) та день 84 (97,5% проти 98,2% відповідно; $p = 0,862$).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><i>Очні несприятливі явища.</i></p> <p>Повідомлялося про очні несприятливі явища (НЯ) у 16 (12,6%) пацієнтів у групі T2347 проти 12 (10,4%) у групі Xalacom. Найбільш частими окулярними НЯ, незалежно від групи лікування, було подразнення очей, про яке повідомлялося у 2 (1,6%) пацієнтів у T2347 у групі проти 5 (4,3%) пацієнтів у групі Xalacom. Більшість очних розладів з боку очей мали слабку або помірну інтенсивність. Важкі очні НЯ зареєстровано у 1 пацієнта в групі T2347 (крововилив в кон'юнктиву) та у 1 пацієнта в групі Xalacom (подразнення очей і відчуття чужорідного тіла в очах у того ж пацієнта). Досліджуваний препарат було відмінено через очні НЯ у 2 пацієнтів із групи T2347 (помірний біль в очах у одного пацієнта та помірне зниження гостроти зору у іншого пацієнта) та у 1 пацієнта групи Xalacom (помірне подразнення очей). Усі очні НЯ, що призводять до відміни лікування дослідник оцінював як пов'язані з досліджуваним лікуванням. Серйозних очних НЯ не спостерігалось в цьому дослідженні.</p> <p><i>Системні побічні явища.</i></p> <p>Системні розлади спостерігались у 17 (13,4%) пацієнтів у групі T2347 проти 16 (13,9%) у групі Xalacom. Всі системні НЯ були легкої або середньої інтенсивності, за винятком однієї важкої події (оклюзії мозкової артерії, група Xalacom). Ця подія також була класифікована як серйозна. У групі T2347 не повідомлялося про серйозні системні НЯ.</p> <p><i>Супутне лікування.</i></p> <p>Системні побічні явища були зареєстровані у 4 (3,1%) пацієнтів у групі T2347 та у 2 (1,7%) у групі Xalacom.</p> <p>Один пацієнт із групи Xalacom мав системне НЯ (свербіж), що призвело до передчасного припинення участі у дослідженні.</p> <p><i>Очні суб'єктивні симптоми протягом дня</i></p> <p>Середній загальний бал очних суб'єктивних симптомів протягом дня у гірших очах був трохи нижчим у T2347 порівняно з групою Xalacom на 42-</p>

й день ($0,3 \pm 0,9$ проти $0,5 \pm 1,1$) та 84-й день ($0,2 \pm 0,5$ проти $0,5 \pm 1,1$). Подібні результати були показані для контралатерального ока.

У гірших очах подразнення / печіння / печіння протягом дня були рідшими у групі T2347, ніж у групі Xalacom на 84 день (7,4% проти 12,7%), але ця різниця між двома групами лікування не була статистично значущою ($p = 0,094$). Однак свербіж протягом дня в гіршому оці виявився статистично достовірно різним між групами T2347 та Xalacom на 84-й день (1,6% проти 13,6%; $p < 0,001$). Частота відчуття чужорідного тіла в гіршому оці також була рідшою у групі T2347, ніж у групі Xalacom на 84 день (4,1% проти 10,0%), без статистично значущої різниці між групами ($p = 0,066$).

Хоча різниця в очних суб'єктивних симптомах протягом дня не була стабільно статистично значущою, спостерігалася чисельна тенденція на користь T2347. Дуже подібні результати були показані для контралатерального ока з тенденцією до нижчого рівня подразнення / печіння / щіпання у групі T2347, ніж у групі Xalacom на 84-й день (6,6% проти 12,8%; $p = 0,063$), і свербіж як у 42-й день (3,3% проти 10,7%; $p = 0,037$), так і у 84-й день (2,5% проти 13,6%; $p < 0,001$).

Очні суб'єктивні симптоми при закапуванні.


Очні суб'єктивні симптоми при закапуванні (на основі загального балу) були статистично достовірно рідшими у T2347 групи, ніж у групі Xalacom на 42-й день ($p = 0,002$) та 84-й день ($p = 0,005$). Це було в першу чергу завдяки тому, що про подразнення / печіння / щіпання рідше повідомляється у групі T2347, ніж у групі Xalacom на 42 день (31,3% проти 49,1%; $p = 0,003$) та 84-й день (20,5% проти 41,8%; $p < 0,001$), та до свербіжів на 84-й день (4,9% проти 13,9%; $p = 0,010$).

Огляд за допомогою щілинної лампи

Як і на вихідному рівні, частота запалення повік у гіршому оці була вищою у групі T2347 (10,6%), ніж у групі Xalacom (2,7%) на 42 день і статистично достовірно відрізнялась між групами лікування ($p = 0,033$).

На 84-й день частота запалення повік зменшилась у групі T2347 (7,4%) і подібний відсоток пацієнтів у групі Xalacom (7,3%; $p = 0,853$). набряк повік також відмічався у більшій кількості пацієнтів групи T2347 порівняно з групою Xalacom на 0-й день (7,9% проти 3,5% відповідно), 42-й день (7,3% проти 0%; $p = 0,004$) та день 84 (4,1% проти 1,8%; p

	<p>= 0,305). Однак під час дослідження у групі T2347 частота знижувалась. Подібні результати при запаленні століття та набряку повік спостерігалися в контралатеральному оці.</p> <p>При інших обстеженнях не було виявлено відмінностей між групами лікування для обох очей.</p> <p><i>Найкраще виправлена гостра гострота зору</i></p> <p>У обох групах лікування у відповідних випадках не спостерігалось суттєвих змін у найбільшому відновленні гостроти зору на пізньому рівні та початковим рівнем і днем 84 для обох очей.</p> <p><i>Загальна оцінка переносимості дослідником та пацієнтом</i></p> <p>За словами дослідника, переносимість була дуже задовільною або задовільною для понад 97% пацієнтів обох груп лікування на день 42 та день 84. Крім того, рівень дуже задовільної переносимості був вищим у групі T2347, ніж у групі Xalacom на 42-й день (61,0% проти 44,6%), але подібним на 84-й день (56,6% проти 56,4%).</p> <p>На 42 і 84 день понад 97% пацієнтів у групі T2347 та більше 93% пацієнтів у групі Xalacom оцінили переносимість лікування як дуже задовільну або задовільну. Також показник дуже задовільної переносимості був вищим у групі T2347, ніж у групі Xalacom на 42-й день (57,0% проти 45,0%) та 84-й день (65,3% проти 50,0%).</p> <p><i>Серцево-судинні параметри</i></p> <p>На 42-й день аномальні показники артеріального тиску були зареєстровані у 20 (16,5%) пацієнтів групи T2347 та 25 (22,7%) пацієнтів у групі Xalacom, а аномальні показники серцевого ритму спостерігались лише у одного (0,8%) пацієнта в групі T2347. З них 2 пацієнтів (по 1 у кожній групі) мали клінічно значущі зміни порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>На 84 день аномальні показники артеріального тиску були зареєстровані у 21 (17,2%) пацієнтів у групі T2347 та 23 (20,9%) пацієнтів у групі Xalacom, а аномальні значення частоти серцевих скорочень повідомлялися лише у одного (0,8%) пацієнта групи T2347. З них 1 пацієнт групи Xalacom мав клінічно значущі зміни порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>Усі три клінічно значущі події були зареєстровані як несерйозні системні НЯ та вважаються не пов'язаними з досліджуваним лікуванням. Повідомлялося, що всі події мали мінущий характер і нормалізувались до кінця дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	Таким чином, результати цього дослідження

	<p>продемонстрували відсутність відмінності у ефективності щодо зниження ВОТ у пацієнтів з очною гіпертензією та глаукомою для препарату латанопрост + тимолол без консерванта, очні краплі в монодозовому контейнері (T2347) у порівнянні з препаратом латанопрост+ тимолол з консервантом (Xalacom) у мультидозовому контейнері. Крім того, місцева переносимість виявилася кращою для T2347, ніж для Xalacom.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення) Голова Представництва Лаборатуар Теа в Україні</p>	<p> (підпис) Смольська Е.Л. (П. І. Б.)</p> 