

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АДЖОВІ™ В клінічних випробуваннях використовувалася одна з наступних назв лікарського засобу: фреманезумаб, TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307
2. Заявник	ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	<i>Дозвіл на випуск серії:</i> Меркле ГмбХ (Merckle GmbH) Вул. Граф-Арко 3, 89079 Ульм, Німеччина (Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Germany) <i>Дозвіл на випуск серії:</i> Тева Фармасьютикалз Юероп Б.В. (Teva Pharmaceuticals Europe B.V.) вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди (Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, the Netherlands)
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	Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб. Тип заяви: лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина (ДР) (лікарські засоби, які були ліцензовані Європейським агенством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою (п. 9 розділу V Порядку)).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах, з відкритим періодом з метою оцінки ефективності та безпечності фреманезумабу для профілактичного лікування мігрені у пацієнтів з недостатньою відповіддю на попереднє профілактичне лікування Дослідження TV48125-CNS-30068
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	10 листопада 2017 р. – 29 травня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Бельгія, Чеська Республіка, Данія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Італія, Нідерланди, Польща, Іспанія, Швеція, Швейцарія та Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Для цього дослідження було заплановано зарахувати 804 пацієнти; дані, отримані від 838 пацієнтів, були проаналізовані з точки зору ефективності та безпечності.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження була демонстрація ефективності фреманезумабу при застосуванні у вигляді щомісячної та щоквартальної підшкірної ін'єкції у дорослих, хворих на мігрень, із задокументованою неадекватною відповіддю на 2-4 класи попередньо застосовуваних профілактичних лікарських засобів у порівнянні з плацебо. Вторинні цілі дослідження включали оцінку безпечності й переносимості фреманезумабу при застосуванні у вигляді щомісячної та щоквартальної підшкірної ін'єкції у дорослих, хворих на мігрень, із задокументованою неадекватною відповіддю на 2-4 класи попередньо застосовуваних профілактичних лікарських засобів у порівнянні з плацебо.
11. Дизайн клінічного випробування	Загальний дизайн і методологія: Це було багатоцентрове рандомізоване

	<p>подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах із подальшим відкритим періодом і періодом спостереження з метою оцінки ефективності, безпечності та переносимості щомісячного та щоквартального застосування фреманезумабу в порівнянні з плацебо у хворих на хронічну мігрень (ХМ) та епізодичну мігрень (ЕМ) із задокументованою неадекватною відповіддю на попереднє профілактичне лікування.</p> <p>Дослідження включало скринінговий візит; ввідний період (28 днів); подвійний сліпий період плацебо-контрольованого лікування протягом 12 тижнів; період відкритого лікування протягом 12 тижнів; і візит для спостереження через 6 місяців після останньої дози фреманезумабу для взяття зразка крові для аналізу на наявність антитіл до лікарського засобу (АЛЗ).</p> <p>Подвійний сліпий період: Під час вихідного візиту (візит 2) пацієнтів випадковим чином розподіляли до групи лікування фреманезумабом (2 різні режими дозування) або плацебо у співвідношенні 1:1:1 в такий спосіб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для хворих на ХМ: <ul style="list-style-type: none"> ○ підшкірне введення 675 мг фреманезумабу під час візиту 2 з подальшим щомісячним підшкірним введенням 225 мг фреманезумабу протягом 2 місяців, або ○ підшкірне введення 675 мг фреманезумабу під час візиту 2 з подальшим щомісячним підшкірним введенням відповідного плацебо протягом 2 місяців, або ○ введення відповідного плацебо протягом 3 місяців • Для хворих на ЕМ: <ul style="list-style-type: none"> ○ підшкірне введення фреманезумабу в дозі 225 мг плюс 2 ін'єкції відповідного плацебо у вигляді 1-ої дози з подальшим щомісячним підшкірним введенням 225 мг фреманезумабу протягом 2 місяців, або ○ підшкірне введення фреманезумабу в дозі 675 мг у вигляді 1-ої дози з подальшим щомісячним підшкірним введенням відповідного плацебо протягом 2 місяців, або ○ введення відповідного плацебо протягом 3 місяців <p>Відкритий період: Після візиту 4 всі пацієнти, які завершили подвійний сліпий період, переходили до відкритого періоду. Всі хворі (на ХМ та ЕМ) отримували підшкірне введення фреманезумабу в дозі 225 мг щомісячно протягом 3 місяців (візити 5, 6 і 7).</p> <p>Відкритий період не передбачав рандомізації, оскільки всі пацієнти отримували однакову щомісячну дозу (225 мг фреманезумабу).</p> <p>Відкрите лікування включало разом 3 дози (візити 5, 6 і 7). Кінцеві оцінки дослідження проводили під час візиту 8 (візит завершення лікування), приблизно через 4 тижні після введення останньої дози фреманезумабу.</p> <p>Період спостереження: Візит для спостереження був запланований через 6 місяців (>5 періодів напіввиведення) після останнього введення досліджуваного лікарського засобу для взяття зразка крові для аналізу на АЛЗ. Пацієнти, які передчасно припинили участь у дослідженні, виконували візит для спостереження через 6 місяців після останньої дози.</p>
12. Основні критерії включення	Пацієнтів включали для участі в дослідженні, якщо вони відповідали всім основним критеріям, вказаним нижче (не всі критерії включно):

	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнт був здатним надати підписану інформовану згоду. • Чоловік або жінка віком від 18 до 70 років включно. • У пацієнта була діагностована мігрень із виникненням проявів захворювання у віці ≤ 50 років. • Пацієнт мав хороший стан здоров'я з точки зору дослідників, визначений за медичним анамнезом, фізичним обстеженням, результатами лабораторних аналізів та електрокардіограми (ЕКГ). • Маса тіла ≥ 45 кг та індекс маси тіла в діапазоні від 17,5 до 34,9 кг/м² (включно). • Пацієнт мав мігрень в анамнезі (відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації видів головного болю, 3-тя редакція [ICHD-3]) або клінічна оцінка дозволяла припустити діагноз «мігрень» (стан, що не краще пояснювався іншим діагнозом ICHD-3) протягом ≥ 12 місяців до моменту скринінгу. • Пацієнт відповідав таким критеріям для хронічної мігрені (ХМ) чи епізодичної мігрені (ЕМ) у проспективно зібраній вихідній інформації протягом 28-денного ввідного періоду: <ul style="list-style-type: none"> ○ Для хворих на ХМ: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Головний біль протягом ≥ 15 днів ▪ Протягом ≥ 8 днів виконується будь-який із таких критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> • діагностичні критерії С та D ICHD-3 для 1.1 Мігрень без аури • критерії В та С ICHD-3 для 1.2 Мігрень з аурою • ймовірна мігрень (підтип мігрені, коли відсутній лише 1 критерій мігрені) • пацієнт використовував похідне триптану чи алкалоїдів рижків для лікування встановленого головного болю ○ Для хворих на ЕМ: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Головний біль протягом ≥ 6 днів, але < 15 днів ▪ Протягом ≥ 4 днів виконується будь-який із таких критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> • діагностичні критерії С та D ICHD-3 для 1.1 Мігрень без аури • критерії В та С ICHD-3 для 1.2 Мігрень з аурою • ймовірна мігрень (підтип мігрені, коли відсутній лише 1 критерій мігрені) • пацієнт використовував похідне триптану чи алкалоїдів рижків для лікування встановленого головного болю • На момент скринінгу пацієнт повинен був мати задокументовану неадекватну відповідь на 2-4 класи попередньо застосовуваних профілактичних лікарських засобів проти мігрені (як визначено в Додатку Н до протоколу) протягом останніх 10 років (у медичній карті або за підтвердженням лікаря-терапевта; див. Додаток І до протоколу, де визначена прийнятна документація попереднього невдалого лікування). Неадекватна відповідь на попередньо застосовувані профілактичні лікарські засоби проти мігрені (включно з вальпроєвою кислотою) визначалася як відсутність клінічно значущого покращення, за висновком лікаря-терапевта, принаймні через 3 місяці терапії із застосуванням стабільної дози, яка вважалася доцільною для профілактики мігрені відповідно до прийнятих національних настанов, або якщо лікування
--	---

	<p>довелося перервати через небажані явища, через які лікування стало непереносимим для пацієнта, або якщо лікарський засіб (як визначено в Додатку Н до протоколу) протипоказаний або непридатний для профілактичного лікування мігрені для пацієнта. 3-місячний період не застосовувався, якщо лікарський засіб не переносився або був протипоказаний. Якщо попереднім профілактичним лікарським засобом був онаботулотоксин А, потрібно було щонайменше 2 серії ін'єкцій для визначення неадекватної відповіді та повинно було минути 3 місяці від останньої серії ін'єкцій до скринінгового візиту.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнт погоджувався не починати застосування будь-якого профілактичного лікарського засобу проти мігрені (визначеного Додатком Н до протоколу) протягом ввідного періоду, подвійного сліпого періоду лікування та відкритого періоду. Під скринінгового візиту повинно було минути щонайменше 5 періодів напіввиведення з моменту застосування будь-якого профілактичного лікарського засобу проти мігрені, визначеного Додатком Н до протоколу. • Інші профілактичні лікарські засоби, не вказані в Додатку Н до протоколу, повинні були застосовуватися у стабільних дозах протягом щонайменше 2 місяців до скринінгового візиту за відсутності очікуваних змін протягом подвійного сліпого періоду лікування в рамках дослідження. • Пацієнт демонстрував дотримання режиму заповнення електронного щоденника головного болю протягом ввідного періоду шляхом введення даних про головний біль мінімум протягом 24 днів у сукупності протягом ввідного періоду (~85% дотримання режиму заповнення електронного щоденника). • Жінок включали в дослідження, тільки якщо вони мали негативний результат тесту на сироватковий бета-хоріонічний гонадотропін людини при скринінгу, були безплідними або в періоді постменопаузи. Визначення безпліддя та постменопаузи наведені в Додатку Е до протоколу. • Жінки, здатні до дітонародження (ЖЗДН), чиї партнери-чоловіки потенційно могли зачати дитину (тобто не піддавалися вазектомії), повинні були використовувати вискоєфективні методи контрацепції протягом періоду дослідження та періоду спостереження (тобто починаючи зі скринінгу) та протягом 6 місяців після припинення застосування досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) (детальна інформація щодо ЖЗДН, безпліддя та постменопаузи наведена в Додатку Е до протоколу). • Чоловіки повинні були бути безплідними або, якщо вони потенційно могли зачати дитину/були репродуктивно компетентними (не піддавалися хірургічній стерилізації [наприклад, методом вазектомії] та не мали вродженого безпліддя), та якщо їхні партнери-жінки були здатними до дітонародження, повинні були застосовувати разом з партнером-жінкою прийнятні методи контрацепції протягом періоду дослідження та протягом 6 місяців після припинення застосування ДЛЗ. • Пацієнт повинен був мати бажання та здатність дотримуватися обмежень дослідження, залишатися у клініці протягом необхідного періоду під час дослідження, та повернутися до клініки для оцінок подальшого спостереження, визначених у протоколі. <p>Пацієнтів виключали з участі в цьому дослідженні, якщо вони відповідали</p>
--	---

	<p>1 або більше основним критеріям, вказаним нижче (не всі критерії включно):</p> <ul style="list-style-type: none"> • На момент скринінгового візиту пацієнт отримувал будь-який профілактичний лікарський засіб проти мігрені, незалежно від медичного показання (як визначено в Додатку Н до протоколу) протягом більш ніж 5 днів та очікувалося, що пацієнт продовжить застосування цих лікарських засобів. • Пацієнт отримувал онаботулотоксин А проти мігрені або з будь-яких інших медичних або косметичних міркувань, що потребувало ін'єкцій в ділянку голови, обличчя або шиї протягом 3 місяців до скринінгового візиту. • Пацієнт використовував лікарські засоби, що містять опіоїди (включно з кодеїном) або барбітурати (в тому числі буталбітал/аспірин/кофеїн [Fiorinal®, Actavis plc], буталбітал/парацетамол/кофеїн [Fioricet®, Cardinal Health], або будь-які інші комбінації, що містять буталбітал) протягом понад 4 днів під час ввідного періоду для лікування мігрені або з будь-якої іншої причини. • Пацієнт використовував втручання/пристрій (наприклад, планову блокаду нервів і транскраніальну магнітну стимуляцію) проти мігрені протягом 2 місяців до моменту скринінгу. • Пацієнт використовував триптани/алкалоїди рижків як профілактичні лікарські засоби проти мігрені. • Пацієнт використовував нестероїдні протизапальні лікарські засоби як профілактичну терапію мігрені практично щоденно за іншими показаннями. Примітка: допускався низькодозований аспірин (наприклад, 81 мг), використовуваний для профілактики серцево-судинних захворювань. • Пацієнт страждав від безперервного головного болю, що визначався як більш ніж 80% часу неспання та менш ніж 4 дні без головного болю на місяць. Щоденний головний біль був прийнятним, якщо пацієнт страждав від головного болю протягом 80% або менше часу неспання протягом більшості днів. • Пацієнт мав клінічно значуще гематологічне, серцеве, ниркове, ендокринне, легеневе, шлунково-кишкове, сечостатево, неврологічне, печінкове чи офтальмологічне захворювання, яке, на думку дослідника, могло б поставити під загрозу чи порушити здатність пацієнта до участі в дослідженні. • Доказ наявності або наявності у медичному анамнезі клінічно значущих психічних розладів, які, на думку дослідника, могли б поставити під загрозу чи порушити здатність пацієнта до участі в дослідженні, в тому числі великий депресивний епізод, панічний розлад або генералізований тривожний розлад, будь-яка спроба суїциду в минулому або суїцидальні думки з конкретним планом протягом останніх 2 років до скринінгу, або поточні суїцидальні думки, за оцінкою за електронною Колумбійською шкалою оцінки тяжкості суїцидальних думок (eC-SSRS). • Наявність в анамнезі клінічно значущого серцево-судинного захворювання або судинної ішемії (наприклад, міокардіальна, неврологічна [наприклад, церебральна ішемія], периферична ішемія кінцівок або інший ішемічний епізод) або тромбоемболічні епізоди (артеріальні або венозні тромботичні або емболічні епізоди), такі як гостре порушення мозкового кровообігу (в тому числі транзиторні ішемічні атаки), тромбоз глибоких вен або легенева емболія. • Наявність в анамнезі вірусу імунodefіциту людини, туберкульозу або хронічної інфекції гепатиту В або С.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Рак у минулому або поточному анамнезі, за винятком відповідно вилікуваної немеланомної карциноми шкіри за останніх 5 років. • Вагітні жінки або жінки, що годують груддю, або жінки, які планують завагітніти під час дослідження. • Участь у клінічному дослідженні нової хімічної сполуки або рецептурного лікарського засобу протягом 2 місяців до скринінгу (або протягом 3 місяців у випадку біологічних лікарських засобів, якщо періоду напіввиведення біологічного лікарського засобу був невідомим) або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що тривало довше, або поточна участь в іншому дослідженні ДЛЗ (або медичного пристрою). • Будь-яке попереднє застосування моноклонального антитіла, спрямованого на шлях CGRP (такого як AMG334, ALD304, LY2951742, або фреманезумабу). • Будь-який висновок вихідної ЕКГ у 12 відведеннях, який, на думку дослідника, вважалось клінічно значущим. • Будь-який висновок, який, на думку дослідника, вважалось клінічно значущою аномалією, включно з результатами біохімічного аналізу сироватки крові, гематологічного аналізу, аналізу на згортання крові та аналізу сечі (аналізи з відхиленнями могли бути повторені для підтвердження). • Рівень печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза та лужна фосфатаза) більш ніж у 1,5 рази вище верхнього значення нормального діапазону (ВЗНД) після підтвердження в ході повторного аналізу або підозрюване гепатоцелюлярне пошкодження, яке відповідало критеріям закону Хая при скринінгу. • Рівень сироваткового креатиніну більш ніж у 1,5 рази вище ВЗНД, клінічно значуща протеїнурія або докази захворювання нирок при скринінгу. • Зловживання алкоголем в анамнезі пацієнта в період протягом 2 років до моменту скринінгу. • Наркотична залежність в анамнезі пацієнта протягом 2 останніх років або залежність від лікарських засобів протягом останніх 5 років. • Пацієнт не міг брати участь у клінічному дослідженні або успішно завершити дослідження, на думку постачальника медичних послуг або дослідника, з будь-якої з таких причин: <ul style="list-style-type: none"> ○ психічно або юридично недієздатний або нездатний дати згоду з будь-якої причини ○ утримання під вартою за адміністративним або судовим рішенням, перебування під опікою, перебування в лікувальному закладі чи соціальній установі ○ неможливо зв'язатися з пацієнтом в екстрених випадках ○ мав будь-який інший стан, який, на думку дослідника, зробив пацієнта невідповідним для включення в дослідження • Пацієнт був співробітником центру проведення дослідження або спонсора та безпосередньо задіяний у проведенні дослідження, або був родичом такого співробітника. • Пацієнт раніше не пройшов скринінг для участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: Фреманезумаб, 225 мг, 675 мг, підшкірна ін'єкція</p> <p>Для хворих на ХМ: доза 675 мг фреманезумабу у вигляді 3 активних</p>

	<p>ін'єкцій (225 мг/1,5 мл) під час візиту 2 та 225 мг фреманезумабу у вигляді 1 активної ін'єкції (225 мг/1,5 мл) під час візитів 3 та 4 або доза 675 мг фреманезумабу у вигляді 3 активних ін'єкцій (225 мг/1,5 мл) під час візиту 2</p> <p>Для хворих на ЕМ: 225 мг фреманезумабу у вигляді 1 активної ін'єкції (225 мг/1,5 мл) під час візиту 2, 3 та 4 або доза 675 мг фреманезумабу у вигляді 3 активних ін'єкцій (225 мг/1,5 мл) під час візиту 2</p> <p>Плацебо: підшкірна ін'єкція</p> <p>Для хворих на ХМ: відсутність ін'єкції плацебо, одна ін'єкція плацебо об'ємом 1,5 мл під час візитів 3 та 4</p> <p>Для хворих на ЕМ: дві ін'єкції плацебо об'ємом 1,5 мл під час візиту 2, одна ін'єкція плацебо об'ємом 1,5 мл під час візитів 3 та 4</p> <p>Всі пацієнти (ХМ та ЕМ) у відкритому періоді отримували 225 мг фреманезумабу щомісячно.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти не повинні були застосовувати будь-які лікарські засоби для профілактики мігрені (визначені у протоколі) на момент скринінгу. Повинно було пройти щонайменше 5 періодів напіввиведення до скринінгового візиту. Не допускався початок застосування лікарських засобів для профілактики мігрені (визначених у протоколі) протягом ввідного періоду та періоду лікування.</p> <p>Лікарські засоби, визначені у протоколі, які приймалися з інших причин, окрім мігрені, також не допускалися протягом ввідного періоду та подвійного сліпого періоду.</p> <p>Пацієнтам дозволялося використовувати лікарські засоби для абортивної терапії нападів мігрені, за необхідності.</p> <p>Всі супутні лікарські засоби, що приймалися під час дослідження, включно з безрецептурними лікарськими засобами, вітамінами, фітопрепаратами або харчовими добавками, необхідно було зареєструвати разом з показаннями, добовою дозою й датами початку та завершення застосування.</p> <p>Під час дослідження, в тому числі протягом періоду спостереження, не допускалися ДЛЗ або вакцини, крім застосовуваних у цьому дослідженні.</p> <p>Допускалися рецептурні або безрецептурні лікарські засоби для лікування небажаних явищ.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинним критерієм ефективності для цього дослідження була середня зміна від вихідного рівня (28-денний ввідний період) щомісячної середньої кількості днів мігрені протягом 12-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу.</p> <p>Вторинні зміни та критерії оцінки ефективності включали таке:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частка пацієнтів, які досягли щонайменше 50% зниження середньомісячної кількості днів мігрені протягом 12-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу • середня зміна від вихідного рівня (28-денний ввідний період) середньомісячної кількості днів головного болю принаймні помірної тяжкості протягом 12-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу

	<ul style="list-style-type: none"> • середня зміна від вихідного рівня (28-денний ввідний період) середньомісячної кількості днів мігрени протягом 4-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу • частка пацієнтів, які досягли щонайменше 50% зниження середньомісячної кількості днів мігрени протягом 4-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу • середня зміна від вихідного рівня (28-денний ввідний період) середньомісячної кількості днів застосування будь-яких лікарських засобів для невідкладного лікування головного болю протягом 12-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу • середня зміна від вихідного рівня (28-денний ввідний період) середньомісячної кількості днів головного болю принаймні помірної тяжкості протягом 4-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпечність оцінювали за небажаними явищами (в тому числі смерть, серйозні небажані явища та припинення лікування через небажані явища), результатами клінічних лабораторних аналізів (біохімічного аналізу сироватки крові, гематологічного аналізу та аналізу сечі), життєво важливими показниками (артеріальний тиск і пульс), результатами ЕКГ, висновками фізичного обстеження, оцінками реакції/болю в місці ін'єкції та застосуванням супутніх лікарських засобів.</p> <p>Вторинні змінні та кінцеві критерії безпечності/переносимості включали таке:</p> <ul style="list-style-type: none"> • виникнення небажаних явищ протягом усього періоду дослідження • результати клінічних лабораторних аналізів (біохімічного аналізу сироватки крові, гематологічного аналізу, аналізу на згортання крові та аналізу сечі) у визначені моменти часу • вимірювання життєво важливих показників (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, температура в ротовій порожнині та частота пульсу) під час кожного візиту. Примітка: додатково вимірювали насичення киснем і частоту дихання у випадках підозри на анафілактичний шок і тяжку гіперчутливість. • висновки ЕКГ у 12 відведеннях у визначені моменти часу • застосування супутніх лікарських засобів проти небажаних явищ під час дослідження • кількість (%) пацієнтів, які не завершили участь у дослідженні через небажані явища • клінічно значущі зміни при фізичних обстеженнях, включно з масою тіла • виникнення тяжких реакцій гіперчутливості/анафілактичних реакцій • суїцидальні думки та поведінка, виміряні за eC-SSRS
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Описова статистика для безперервних змінних включає кількість, середнє значення, стандартне відхилення, стандартну похибку, медіану, мінімум і максимум. Описова статистика для категоріальних змінних включала кількість пацієнтів і відсоток; відсутня категорія буде відображена відповідно. Сукупності для аналізу були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сукупність усіх рандомізованих пацієнтів для аналізу (ITT)

	<p>включала всіх рандомізованих пацієнтів.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сукупність mITT для аналізу є підмножиною сукупності ITT для аналізу, що включає тільки пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу та мали принаймні 10 днів оцінки ефективності після вихідного рівня в первинній кінцевій точці. Відкрита сукупність mITT для аналізу – це підмножина сукупності ITT для аналізу, що включає тільки пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу протягом відкритого періоду лікування та мали принаймні 10 днів записів у щоденнику після вихідного рівня протягом відкритого періоду лікування. • Сукупність для подвійного сліпого аналізу безпечності включала всіх рандомізованих пацієнтів, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу протягом подвійного сліпого періоду лікування. Сукупність для відкритого аналізу безпечності включала всіх пацієнтів, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу протягом відкритого періоду лікування. У сукупностях для аналізу безпечності лікування було призначено виходячи з лікування, яке пацієнти фактично отримували, незалежно від лікування, до якого вони були рандомізовані, якщо не вказано інше. • Сукупність PP для аналізу – це підмножина сукупності для подвійного сліпого mITT аналізу, що включає тільки пацієнтів, які завершили подвійний сліпий період лікування без важливих відхилень від протоколу, які можуть вплинути на оцінки ефективності, або будь-яких відхилень/пропусків застосування досліджуваного лікарського засобу. Пацієнти, що менш ніж на 75% дотримувалися вимог щодо записів у щоденнику протягом подвійного сліпого періоду лікування, були виключені з сукупності PP для аналізу. Пацієнти, які отримували інакший досліджуваний лікарський засіб, ніж той, для якого вони були рандомізовані, були виключені з сукупності PP для аналізу. Перед тимчасовим блокуванням бази даних було проведено нараду з перегляду засліплених даних, щоб визначити виключення пацієнтів із сукупності PP для аналізу.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом 1028 хворих на ХМ або ЕМ пройшли скринінг для участі в цьому дослідженні. З 1028 обстежених пацієнтів 838 пацієнтів у 98 центрах проведення дослідження у Сполучених Штатах Америки та інших країнах відповідали критеріям включення та вважалися такими, що мають право на участь у дослідженні.</p> <p>Загалом 31 (4%) пацієнт припинив період подвійного сліпого лікування (6 [3%] отримували лікування фреманезумабом 675/225/225 мг, 5 [5%] отримували лікування фреманезумабом 225/225/225 мг, 5 [2%] отримували фреманезумаб 675 мг/плацебо/плацебо, а 15 [5%] отримували плацебо). Усі причини для припинення періоду подвійного сліпого лікування мали місце менш ніж в 1% від загальної досліджуваної популяції.</p> <p>Загалом 35 (4%) пацієнтів припинили відкрите лікування (10 [6%] у групі лікування фреманезумабом 675/225/225 мг, 2 [2%] у групі лікування фреманезумабом 225/225/225 мг, 12 [4%] у групі лікування фреманезумабом 675 мг/плацебо/плацебо та 11 [4%] у групі лікування плацебо). Усі причини для припинення відкритого періоду лікування спостерігалися менш ніж у 1% від загальної досліджуваної популяції, за винятком припинення лікування у пацієнтів, яке відбулося у 2% від загальної досліджуваної популяції.</p>

	<p>Загалом 105 (13%) пацієнтів припинили застосування досліджуваного лікарського засобу (26 [15 %] у групі лікування фреманезумабом 675/225/225 мг, 11 [10 %] у групі лікування фреманезумабом 225/225/225 мг, 29 [11] % у групі лікування фреманезумабом 675 мг/плацебо/плацебо та 39 [14 %] у групі лікування плацебо). Усі причини припинення участі в дослідженні мали місце у $\leq 2\%$ від загальної досліджуваної популяції, за винятком припинення лікування у пацієнтів, яке відбулося у 5% від загальної досліджуваної популяції. Загалом 733 (87%) пацієнтів завершили дослідження.</p> <p>Протягом подвійного сліпого періоду лікування групи лікування (фреманезумаб шоквартально, фреманезумаб щомісячно та групи лікування плацебо) були належним чином підібрані за віком (середній 45,8, 46,0 та 46,8 років відповідно), статтю (17%, 16% і 17% чоловіків, відповідно), расою (95%, 93% і 94% європейських пацієнтів, відповідно) і масою тіла (70,68, 70,89 і 71,51 кг відповідно).</p> <p>Демографічні характеристики пацієнтів протягом відкритого періоду лікування та періоду спостереження були подібними до таких протягом подвійного сліпого періоду лікування та представляють тих пацієнтів, які продовжили подвійний сліпий період лікування, мінус кілька пацієнтів, які припинили лікування. Групи лікування (фреманезумаб шоквартально, фреманезумаб щомісячно та групи плацебо подвійного сліпого лікування) були належним чином підібрані за віком (середній 46,0, 46,1 та 46,9 року відповідно), статтю (17%, 16% та 17% чоловіків), відповідно, расою (95%, 93% і 94% європейських пацієнтів, відповідно) і масою тіла (70,52, 71,06 і 71,30 кг відповідно).</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати ефективності цього дослідження продемонстрували суттєві відмінності від плацебо для всіх порівнянь первинних і вторинних кінцевих точок у всіх попередньо визначених порівняннях у плані статистичного аналізу на користь фреманезумабу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Значна відмінність понад 3 дні на користь фреманезумабу спостерігалася в кожному режимі дозування фреманезумабу порівняно з плацебо для первинної кінцевої точки середньої зміни від вихідного рівня середньомісячної кількості днів мігрені протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування після 1-ої дози фреманезумабу. Поліпшення були очевидними вже на 1-му тижні та зберігалися протягом 1, 2 і 3 місяців. Цей ефект зберігався і навіть дещо покращувався протягом відкритого періоду лікування в рамках дослідження, коли у пацієнтів спостерігалася приблизно на 5 днів мігрені менше на місяць. Ці результати свідчать про покращення ефективності фреманезумабу з часом, а також про швидкий початок ефективності у пацієнтів, які раніше отримували плацебо. • Значна відмінність на користь фреманезумабу спостерігалася в кожній групі лікування фреманезумабом порівняно з плацебо в аналізі 50% пацієнтів, які відповіли на лікування (вторинні кінцеві точки). У більшій кількості пацієнтів спостерігалася щонайменше 50% зменшення середньомісячної кількості днів мігрені протягом 4-тижневого періоду (38% і 36% пацієнтів у групах шоквартального та щомісячного застосування фреманезумабу відповідно проти 10% пацієнтів у групі плацебо) і 12-тижневого (34% пацієнтів в обох групах активного лікування проти 9% пацієнтів у групі плацебо) подвійного сліпого періоду лікування після 1-ої дози фреманезумабу порівняно з лікуванням плацебо для обох груп лікування. Частка пацієнтів, у яких спостерігалася щонайменше 50% зниження середньомісячної

	<p>кількості днів мігрени, зросла протягом 12-тижневого відкритого періоду лікування після 4-ої дози фреманезумабу (45%, 46% і 38% пацієнтів у групі фреманезумабу щоквартально, фреманезумабу щомісячно та групи плацебо подвійного сліпого періоду лікування, відповідно).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Значна відмінність, більше ніж 3 дні, на користь фреманезумабу спостерігалася в кожному режимі дозування фреманезумабу порівняно з плацебо для вторинних кінцевих точок середньої зміни від вихідного рівня середньомісячної кількості днів головного болю принаймні помірної тяжкості протягом 4-тижневого періоду та 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування після 1-ої дози фреманезумабу. Ця відмінність спостерігалася вже на першому тижні та зберігалася протягом 12-тижневого періоду. Цей ефект зберігався та покращувався протягом відкритого періоду лікування в рамках дослідження, при цьому у пацієнтів спостерігалася приблизно на 5 днів менше головного болю принаймні помірної тяжкості на місяць. Ці результати свідчать про покращення ефективності фреманезумабу з часом, а також швидкий початок ефективності у пацієнтів, які раніше отримували плацебо. • Значна відмінність на користь фреманезумабу спостерігалася в кожному режимі дозування фреманезумабу порівняно з плацебо для вторинної кінцевої точки середньої зміни від вихідного рівня середньомісячної кількості днів мігрени протягом 4-тижневого періоду після 1-ої дози фреманезумабу. Ця відмінність спостерігалася вже на першому тижні. • Значна відмінність на користь фреманезумабу спостерігалася в кожному режимі дозування фреманезумабу порівняно з плацебо для вторинної кінцевої точки середньої зміни від вихідного рівня середньомісячної кількості днів використання будь-яких лікарських засобів для невідкладного лікування головного болю протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування після 1-ої дози фреманезумабу. Ця відмінність спостерігалася вже на першому місяці та зберігалася протягом 12-тижневого періоду. Цей ефект зберігався та покращувався протягом відкритого періоду лікування, при цьому у пацієнтів спостерігалася приблизно на 5 днів менше використання будь-яких лікарських засобів для невідкладного лікування головного болю на місяць. Ці результати свідчать про покращення ефективності фреманезумабу з часом, а також швидкий початок ефективності у пацієнтів, які раніше отримували плацебо. • Значна відмінність на користь фреманезумабу спостерігалася в кожній групі лікування фреманезумабом порівняно з плацебо в аналізі 75% респондентів (пошукові кінцеві точки). У більшій кількості пацієнтів спостерігалася зниження на 75% середньомісячної кількості днів мігрени як протягом 4-тижневого періоду, так і протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування після 1-ої дози фреманезумабу в обох групах лікування, порівняно з лікуванням плацебо. Ця відмінність спостерігалася вже на першому місяці та зберігалася протягом 12-тижневого періоду. Під час відкритого періоду лікування відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася це зниження, збільшився, що свідчить про підвищення ефективності при тривалому лікуванні. • Аналіз пошукової змінної, заснований на профілактичному застосуванні лікарських засобів, показав значну зміну середньомісячної кількості днів мігрени протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування пацієнтів на користь
--	--

	<p>фреманезумабу порівняно з плацебо у порівнянні з початковим рівнем для обох груп активного лікування у пацієнтів, які мали досвід невдалого лікування 4 класами профілактичних лікарських засобів проти мігрені в минулому, за винятком вальпроєвої кислоти. Пошуковий аналіз також показав суттєву відмінність у кількості днів мігрені для пацієнтів, у яких 2-3 класи профілактичних лікарських засобів і вальпроєвої кислоти в минулому виявилися неефективними, на користь фреманезумабу в обох групах лікування порівняно з плацебо. Суттєвіше зменшення середньої кількості днів мігрені протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування в обох групах лікування фреманезумабом порівняно з плацебо також спостерігалось у пацієнтів, які раніше не отримували топірамат, онаботулотоксин А або вальпроєву кислоту для лікування мігрені. Це зниження зберігалось протягом 12-тижневого відкритого періоду лікування з додатковими покращеннями у пацієнтів у групах подвійного сліпого лікування фреманезумабом і швидким і значним покращенням у пацієнтів у групі подвійного сліпого лікування плацебо.</p> <ul style="list-style-type: none">• Пошуковий аналіз показав значне зменшення середньомісячної кількості днів, коли пацієнти відчували нудоту або блювання, світлобоязнь і фонофобію, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування. Це зниження зберігалось протягом 12-тижневого відкритого періоду лікування з покращенням у пацієнтів у групах подвійного сліпого лікування фреманезумабом і значним покращенням у пацієнтів у групі подвійного сліпого лікування плацебо.• Пошуковий аналіз також показав значне зменшення середньомісячної кількості днів, протягом яких пацієнти застосовували лікарські засоби проти гострого головного болю, спрямовані на мігрень (триптани та сполуки алкалоїдів ріжків), порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування. Це зниження зберігалось протягом 12-тижневого відкритого періоду лікування з покращенням у пацієнтів у групах подвійного сліпого лікування фреманезумабом і значним покращенням у пацієнтів у групі подвійного сліпого лікування плацебо.• Показники непрацездатності, пов'язані з мігренню, виміряні за допомогою шкали HIT-6 і MIDAS, продемонстрували значну відмінність на користь фреманезумабу в кожній групі лікування порівняно з плацебо. Пошуковий аналіз середньої зміни якості життя порівняно з початковим рівнем, виміряної за допомогою опитувальника MSQOL, оцінюваної через 4 тижні після введення 3-ої дози досліджуваного лікарського засобу, показав значущі результати на користь фреманезумабу порівняно з плацебо для обох груп лікування у всіх 3 доменах (тобто рольова функція – обмеження, рольова функція – запобігання виконанню та емоційний стан). Поліпшення показників непрацездатності та якості життя зберігалися протягом відкритого періоду лікування.• Додаткові аналізи стану здоров'я пацієнтів, статусу депресії, продуктивності праці та порушення активності, а також задоволеності, оцінені за допомогою опитувальника EQ-5D-5L, RHQ-9, опитувальника WPAI та шкали PGIC, загалом показали результати на користь фреманезумабу. Оцінка за шкалою EQ-5D-5L показала значні покращення порівняно з вихідним рівнем у всіх вимірюваних доменах (тобто мобільність, самообслуговування, повсякденна діяльність, біль/дискомфорт і
--	--

	<p>тривожність/депресія) для обох груп лікування. Оцінки за шкалою PHQ-9 через 4 тижні після введення 3-ої дози фреманезумабу показали покращення стану депресії у пацієнтів, які отримували активне лікування. Показники WPAI через 4 тижні після введення 3-ої дози фреманезумабу показали загальне покращення продуктивності праці для пацієнтів, які отримували активне лікування, а результати аналізу відповідей за опитувальником PGIC показали, що пацієнти в обох групах активного лікування більш імовірно реагували на лікування, ніж пацієнти, які отримували плацебо в усі моменти часу. Протягом відкритого періоду лікування зберігалися покращення стану здоров'я пацієнта, депресивного стану, продуктивності праці та активності, а також рівня задоволеності.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аналізи підгруп за віком, статтю, регіоном, країною, класифікацією мігрені, 4 класами лікарських засобів для профілактики мігрені в минулому, за винятком вальпроєвої кислоти, кількістю класів препаратів для профілактики мігрені в минулому, надмірним використанням препаратів для лікування гострих нападів і частотою днів головного болю на вихідному рівні для хворих на ЕМ узгоджувалися з первинним аналізом і показали суттєві зміни порівняно з вихідним рівнем на користь фреманезумабу для обох груп лікування в середній кількості днів мігрені протягом 12-тижневого подвійного сліпого періоду лікування.
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>Дані з безпечності демонструють, що всі режими дозування фреманезумабу (тобто підшкірне введення 675 мг/плацебо/плацебо [підтримуючий щоквартальний режим дозування] та підшкірне введення 675/225/225 мг і 225/225/225 мг [підтримуючий щомісячний режим дозування]) були безпечними й добре переносилися при введенні дорослим хворим на ХМ або ЕМ протягом 3 місяців.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна частота серйозних небажаних явищ була низькою та однаковою між групами лікування. Протягом подвійного сліпого періоду лікування 1 серйозне небажане явище, яке виникло в групі лікування фреманезумабом 675/225/225 мг (нефролітіаз), було оцінено дослідником як пов'язане з досліджуваним лікарським засобом, але спонсор не вважав це явище таким. Під час відкритого періоду лікування у групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 675/225/225 мг і групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 225/225/225 мг виникли 2 серйозні небажані явища у вигляді розриву сітківки. Подія в групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 675/225/225 мг була оцінена дослідником і спонсором як не пов'язана з досліджуваним лікуванням, оскільки лікуючий офтальмолог визначив, що вона є вторинною внаслідок вікових та пов'язаних із короткозорістю змін в оці. Явище в групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 225/225/225 мг було оцінено як дослідником, так і спонсором як не пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. Протягом періоду спостереження 1 серйозне небажане явище, яке виникло в групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 675 мг/плацебо/плацебо (внутрішньочерепна аневризма), було оцінено дослідником і спонсором як не пов'язане з досліджуваним лікарським засобом. Загальний рівень припинення участі в дослідженні через небажані явища в кожній групі лікування був низьким. • Небажані явища, що представляють особливий інтерес, нечасто виникали в групах лікування. Офтальмологічні явища принаймні

	<p>помірної тяжкості не виникали в жодній групі лікування протягом подвійного сліпого періоду лікування в рамках цього дослідження. Під час подвійного сліпого періоду лікування в рамках цього дослідження не спостерігалось жодних явищ, що відповідали критеріям закону Хая, випадків можливого ураження печінки, спричиненого застосуванням лікарських засобів, а також випадків анафілаксії та серйозних реакцій гіперчутливості. Під час відкритого періоду лікування та періоду спостереження в цьому дослідженні виник 1 епізод анафілактичної реакції, яку дослідник оцінив як не пов'язану з досліджуваним лікарським засобом. Крім того, виникли 4 офтальмологічні небажані явища принаймні помірної тяжкості (1 випадок неврити зорового нерва, 2 випадки розриву сітківки та 1 випадок папілоєдеми). Випадок неврити зорового нерва оцінювався дослідником як пов'язаний з досліджуваним лікарським засобом. Спонсор оцінив явище як не пов'язане з досліджуваним лікарським засобом. Явище розриву сітківки в групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 675/225/225 мг і групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 225/225/225 мг оцінювали як дослідник, так і спонсор як не пов'язане з досліджуваним лікарським засобом. Випадок папілоєдеми в групі плацебо був оцінений як дослідником, так і спонсором як не пов'язаний з досліджуваним лікарським засобом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не спостерігалось значних серцево-судинних небажаних явищ у групах лікування в рамках дослідження. Протягом періоду спостереження 1 серйозне небажане явище, яке виникло в групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 675 мг/плацебо/плацебо (внутрішньочерепна аневризма), і 1 небажане явище, що виникло в групі подвійного сліпого лікування фреманезумабом 675/225/225 мг (ішемічна хвороба серця) були оцінені дослідником і спонсором як не пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. • Більшість небажаних явищ були легкого або помірною ступеня інтенсивності. Протягом подвійного сліпого періоду лікування найчастішими небажаними явищами, які спостерігалися у пацієнтів, що отримували фреманезумаб, були еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції та назофарингіт; більшість із цих явищ (за винятком назофарингіту) дослідники вважали пов'язаними з лікуванням. Під час відкритого періоду лікування та періоду спостереження найчастішими небажаними явищами були назофарингіт, еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції, мігрень та біль у місці ін'єкції; більшість із цих явищ (за винятком назофарингіту) дослідники вважали пов'язаними з лікуванням. • Середні зміни біологічних параметрів сироватки крові були мінімальними та не мали клінічного значення. Жоден пацієнт не мав серйозних небажаних явищ або не припинив дослідження через небажані явища, пов'язані зі значеннями біохімічного аналізу сироватки крові. • Гематологічні параметри були загалом подібними на початковому етапі в усіх групах лікування та не продемонстрували жодних значущих змін під час лікування. Жоден пацієнт не мав серйозних небажаних явищ або не припинив дослідження через небажані явища, пов'язані з гематологічними показниками. • Не було значущих тенденцій у середніх змінах від вихідного
--	--

	<p>рівня до завершення лікування в результатах аналізу сечі, показниках життєво важливих функцій, результатах ЕКГ або результатах фізичного обстеження в групах лікування або між ними.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спостерігався низький рівень імуногенності (розвиток АЛЗ у 2,8% пацієнтів), і не було виявлено значущих наслідків розвитку АЛЗ з точки зору безпечності.
22. Резюме (висновок)	<p>Результати цього дослідження свідчать, що підшкірне введення фреманезумабу шляхом щоквартального або щомісячного введення протягом 3 місяців було ефективним і добре переносилося хворими на ЕМ і ХМ із задокументованою попередньою неефективністю 2-4 класів лікарських засобів для профілактики мігрені. У цій популяції лікування фреманезумабом зменшило кількість днів мігрені та головного болю принаймні помірної тяжкості протягом усього дослідження порівняно з плацебо. Використання лікарських засобів для abortивної терапії нападів мігрені, включно із триптанами та сполуками алкалоїдів ріжків, також зменшилося, і пацієнти повідомили про загальне покращення якості життя. Поліпшення зберігалися протягом 3-місячного подвійного сліпого етапу дослідження. Результати відкритого періоду лікування в рамках дослідження свідчать про покращення ефективності фреманезумабу з часом, а також про швидкий початок ефективності у пацієнтів, які раніше отримували лікування плацебо. Занепокоєнь щодо безпечності виявлено не було. Виходячи з оцінки профілю безпечності та ефективності, фреманезумаб міг би стати новим варіантом лікування для пацієнтів з мігренно, яка раніше важко піддавалася лікуванню.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>_____ (підпис) Пелешук Д.В. (П. І. Б.) «ТЕВА УКРАЇНА» (П. І. Б.) Менеджер по регуляторним проектам ТОВ «Тева Україна» (посада) Ідентифікаційний код 34770474 №2 _____ (підпис) Кухарська О.С. (П. І. Б.) Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна» (посада)</p>
--	---