DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №1

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження в паралельних групах з активним препаратом порівняння для оцінки ефективності та безпечності препаратів PF-06650833 (зимловісертиб), PF-06651600 (ритлецитиніб) і тофацитинібу при окремому та комбінованому застосуванні в учасників із помірним або тяжким активним ревматоїдним артритом і недостатньою відповіддю на лікування метотрексатом Протокол B7921023</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 2</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 29 липня 2020 р. до 7 лютого 2022 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Болгарія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Грузія, Угорщина, Польща, Словаччина, Іспанія, Україна</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>460</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>
<table>
<tr><th colspan="3">Цілі та кінцеві точки</th></tr>
<tr><th>Тип</th><th>Ціль</th><th>Кінцеві точки</th></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>Ефективність</td><td>Порівняти ефективність кожної з 2 комбінацій (PF-06650833 + PF-06651600, PF-06650833 + тофацитиніб) з</td><td>Зміна від вихідного рівня за шкалою активності захворювання (DAS)28 — С-реактивний білок (CRP) на 12-му тижні</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		окремим застосуванням тофацитинібу на 12-му тижні в учасників із РА помірного або високого ступеня тяжкості, які мали недостатню відповідь на лікування метотрексатом (МТХ)	
	Ключова вторинна		
	Ефективність	Порівняти частоту досягнення ремісії в разі застосування кожної з 2 комбінацій (PF-06650833 + PF-06651600, PF-06650833 + тофацитиніб) з ізольованим застосуванням тофацитинібу на 24-му тижні в учасників із РА помірного або високого ступеня тяжкості, які мали недостатню відповідь на лікування МТХ	Ремісія за шкалою DAS28-CRP (< 2,6) на 24-му тижні
	Вторинні		
	Безпечність	Оцінити безпечність препаратів PF-06650833, PF-06651600 та окремого застосування тофацитинібу й комбінацій препарату PF-06650833 з препаратом PF-06651600 і тофацитинібом в учасників із РА помірного або тяжкого ступеня, які мали недостатню відповідь на лікування МТХ	• Частота та тяжкість побічних реакцій (ПР), серйозних побічних реакцій (СПР) і припинення застосування досліджуваних препаратів через ПР. • Зміна показників клініко-лабораторних аналізів (біохімічного та клінічного аналізів крові) порівняно з вихідним рівнем. • Зміна основних показників життєдіяльності (артеріального тиску, частоти пульсу й температури) порівняно з вихідним рівнем. • Частота ПР «тяжкі й опортуністичні інфекції»; частота ПР «герпесвірусна інфекція»; клінічно значуще категорійне підвищення рівня печінкових ферментів

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і загального білірубіну, а також потенційні випадки, що відповідають критеріям закону Хая щодо підвищеного ризику медикаментозного ушкодження печінки (DILI); значні побічні реакції з боку серцево-судинної системи (MACE), включно з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) і тромбозом глибоких вен (ТГВ), порушенням мозкового кровообігу (ПМК); ПР «зниження функції нирок», «гостре пошкодження нирок», «клінічно значуще підвищення рівня сироваткового креатиніну» та «зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)»
	Ефективність	Оцінити інші ознаки клінічної ефективності всіх схем лікування в учасників із РА помірного або тяжкого ступеня, які мали недостатню відповідь на лікування МТХ	• Зміна від вихідного рівня за шкалою DAS28-CRP на 24-му тижні. • Частота відповіді на лікування за шкалами Американської колегії ревматологів (ACR), зокрема (ACR)20, ACR50, ACR70 та ACR90 на 12-му та 24-му тижнях. • Зміна від вихідного рівня за показником кількості болісних/болючих та набряклих суглобів на 12-му та 24-му тижнях дослідження. • Зміни порівняно з вихідним рівнем у Загальній оцінці лікарем (PhGA) артриту на 12-му та 24-му тижнях
	Пошукові*		
	Ефективність	Оцінити інші ознаки клінічної ефективності всіх схем лікування в учасників із РА помірного або тяжкого ступеня, які мали недостатню	• Ремісія відповідно до шкали DAS28-CRP (< 2,6) у всіх запланованих точках часу після рандомізації (крім 24-го тижня). • Ремісія відповідно до шкали DAS28 — швидкість осідання еритроцитів (ESR)** у всіх

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		відповідь на лікування МТХ	запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня за шкалами DAS28-CRP і DAS28-ESR у всіх запланованих точках часу після рандомізації (крім 12-го та 24-го тижнів для DAS28-CRP). • Частота відповідей за ACR20, ACR50, ACR70 та ACR90 у всіх запланованих точках часу після рандомізації (крім 12-го та 24-го тижнів). • Зміна від вихідного рівня високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) у всіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня за показником кількості болісних/болючих та набряклих суглобів у всіх запланованих точках часу після рандомізації (крім 12-го та 24-го тижнів). • Зміна від вихідного рівня PhGA артриту в усіх запланованих точках часу після рандомізації (крім 12-го та 24-го тижнів). • Зміна від вихідного рівня ESR в усіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня спрощеного індексу активності захворювання (SDAI) у всіх запланованих точках часу після рандомізації. • Показники досягнення низької активності захворювання (LDAS) за SDAI та ремісії за SDAI в усіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня індексу клінічної активності захворювання (CDAI) у всіх запланованих точках часу після рандомізації. • Досягнення LDAS за CDAI та ремісії за CDAI в усіх

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			запланованих точках часу після рандомізації. • LDAS за DAS28-CRP та DAS28-ESR у всіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня показників за Опитувальником оцінювання стану здоров'я та індексу непрацездатності (HAQ-DI) у всіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня оцінки болю в пацієнтів з артритом (PAAP) за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) і загальної оцінки пацієнтом (PtGA) за ВАШ для артриту в усіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня показників за опитувальником «Коротка форма-36 версії 2» (SF-36, в. 2) (для гострих станів) за окремими доменами та показниками фізичного компонента (PCS) і психічного компонента (MCS). • Зміна від вихідного рівня за Європейським опитувальником якості життя з 5 сферами та 5 рівнями (EQ-5D-5L) у всіх запланованих точках часу після рандомізації. • Зміна від вихідного рівня за Функціональною оцінкою терапії хронічних захворювань (FACIT) — загальний бал утомлюваності в усіх запланованих точках часу після рандомізації
	Фармако динаміка	To collect blood for potential exploratory analyses of pharmacodynamic activity of PF-06650833, PF-06651600, and tofacitinib alone and in	• Change from baseline: anti citrullinated protein antibody (ACPA), rheumatoid factor (RF) and immunoglobulin (Ig) levels. • Change from baseline of interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), if performed.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		combination with PF-06650833 in participants with moderately to severely active RA.	• Endpoints may also include circulating proteins and protein fragments.
	Фармакокінетика	To evaluate PK of PF-06650833, PF-06787899, PF-06787900, PF-06651600, and tofacitinib in participants with moderately – severely, active RA.	Plasma concentrations of PF-06650833, PF-06787899, PF-06787900, PF-06651600, and tofacitinib
	Збережені до банку біологічні зразки	Відібрати біологічні зразки з можливістю подальшого зберігання у відповідних банках зразків для пошукових досліджень, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики.	Відбір біологічних зразків із подальшим зберіганням у відповідних банках зразків, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики.
	Ефективність (не охоплено цим звітом)	To evaluate the effects of PF-06650833, PF-06651600, and tofacitinib alone and in combination on joint inflammation assessed by magnetic resonance imaging (MRI), in a subset of participants, if performed.	Change from baseline in Rheumatoid Arthritis MRI Score (RAMRIS) and exploratory measures of joint inflammation, if performed, in hand MRI at Weeks 12 and 24.
	* Оцінки ефективності, які були класифіковані в таблиці як первинні, ключові вторинні або вторинні, не розглядались як пошукові. ** Визначення граничного значення ремісії для DAS28-ESR було визначено в плані статистичного аналізу (ПСА)		
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було 24-тижневим багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим дослідженням фази 2 в паралельних групах із 5 групами та активним препаратом порівняння для оцінки ефективності та безпечності профілів 2 комбінацій досліджуваних препаратів: препарат PF-06650833 у комбінації з препаратом PF-06651600 (PF-06650833 + PF-06651600) і препарат PF-06650833 у комбінації з тофацитинібом (PF-06650833 + тофацитиніб), а також для оцінки ефективності та безпечності кожного досліджуваного препарату окремо за відсутності фонової терапії метотрексатом в учасників із РА помірного або тяжкого ступеня, які мали недостатню відповідь на лікування MTX (MTX-IR).		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>Первинна мета полягала в тому, аби продемонструвати більшу ефективність принаймні 1 комбінованої терапії порівняно з монотерапією тофацитинібом, причому первинною кінцевою точкою була зміна показника за DAS28-CRP порівняно з вихідним рівнем на 12-му тижні дослідження. Ключовою вторинною кінцевою точкою була частота ремісії в разі застосування комбінованої та окремої досліджуваної терапії на 24-му тижні дослідження, визначена за показником DAS28-CRP < 2,6. Дослідження продемонструвало статистично значущу вищу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією тофацитинібом на 12-му тижні.

Застосування MTX (а також фолатів/фолінової кислоти, призначуваних разом із MTX) припиняли під час рандомізації; вимивання відбувалося під час етапу активного лікування. Учасники, які після щонайменше 12-тижневого пробного застосування призначеного досліджуваного лікування не досягли хоча б мінімальної клінічної відповіді (згідно з визначенням ACR20), мали припинити досліджуване лікування та розпочати лікування РА відповідно до місцевих стандартів надання медичної допомоги.

Планувалося, що в дослідженні візьмуть участь близько 450 учасників по всьому світу.</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>Учасники чоловічої або жіночої статі із РА помірного або тяжкого ступеня віком від 18 до 70 років</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Таблиця S1 Досліджувані препарати, які застосовувалися
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування/вміст діючої речовини</th></tr>
<tr><td>PF-06650833 200 мг, таблетки з модифікованим вивільненням</td><td>20-002889</td><td>20-DP-00246</td><td>200 мг</td></tr>
<tr><td>PF-06650833 200 мг, таблетки з модифікованим вивільненням</td><td>20-DP-00136</td><td>20-000706</td><td>200 мг</td></tr>
<tr><td>PF-06650833 200 мг, таблетки з модифікованим вивільненням</td><td>EU2089160</td><td>20-002113</td><td>200 мг</td></tr>
<tr><td>PF-06650833 200 мг, таблетки з модифікованим вивільненням</td><td>Н/З</td><td>19-001815</td><td>200 мг</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	PF-06650833 200 мг, таблетки з модифікованим вивільненням	Н/З	19-003009	200 мг
	PF-06650833 200 мг, таблетки з модифікованим вивільненням	Н/З	19-003984	200 мг
	PF-06651600-15 50 мг, круглі таблетки білого або майже білого кольору	20-002775	20-DP-00236	50 мг
	PF-06651600-15 50 мг, круглі таблетки білого або майже білого кольору	Н/З	19-002935	50 мг
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, MCC : DCP)	Н/З	19-000047	0 мг
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, MCC : DCP)	Н/З	19-001033	0 мг
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, MCC : DCP)	Н/З	19-004090	0 мг
	Плацебо, яке відповідає PF-06650833, таблетки з модифікованим вивільненням	Н/З	19-001814	0 мг
	Плацебо, яке відповідає PF-06650833, таблетки з модифікованим вивільненням	Н/З	19-003008	0 мг
	Плацебо, яке відповідає PF-06650833, таблетки з модифікованим вивільненням	Н/З	19-003985	0 мг

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Плацебо, яке відповідає тофацитинібу цитрату, овальна рожева таблетка з просвердленим заглибленням і модифікованим вивільненням, вкрита плівковою оболонкою	ASP19060	19-001546	0 мг
	Тофацитинібу цитрат 11 мг, овальна рожева таблетка пролонгованої дії з просвердленим отвором, вкрита плівковою оболонкою	ASP19059	19-001545	11 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо 0 мг			
15. Супутня терапія	Не застосовується			
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності проводилася під час візитів у межах дослідження, як описано в таблиці «Цілі та кінцеві точки».			
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпечності охоплювала частоту виникнення ПР, СПР, припинення лікування через ПР, клініко-лабораторні аналізи та основні показники життєдіяльності, як описано в таблиці «Цілі та кінцеві точки».			
18. Статистичні методи	Для аналізу даних у цьому дослідженні були використані зазначені нижче оцінювані показники. **Первинна** <u>Ефективність</u> • E1. Оцінювали різницю між групами лікування в середніх значеннях зміни від вихідного рівня безперервної змінної щодо наслідків, яка становить інтерес. Ефект лікування оцінювали в популяції учасників дослідження, які були рандомізовані й отримували лікування незалежно від дотримання ними запланованого курсу лікування або застосування супутніх лікарських засобів. **Ключова вторинна** <u>Ефективність</u> • E2. Оцінювали співвідношення ймовірності відповіді в групі лікування, що становить інтерес, та ймовірності відповіді в групі лікування тофацитинібом. Ефект лікування оцінювали в популяції учасників дослідження, які були рандомізовані й отримували лікування незалежно від дотримання ними запланованого курсу лікування або застосування супутніх лікарських засобів. **Вторинні** <u>Безпечність</u>			

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	• Для цих кінцевих точок не було визначено оцінюваних показників. Їх аналізували з використанням стандартів даних компанії Pfizer, якщо це було застосовно. Ефективність • Оцінюваний показник E1 для безперервної змінної наслідків та оцінюваний показник E3 для бінарних значень наслідків щодо ефективності. Оцінювали відмінності в імовірності відповіді в групі лікування, що становить інтерес, порівняно з групою лікування тофацитинібом. Ефект лікування оцінювали в популяції учасників дослідження, які були рандомізовані й отримували лікування незалежно від дотримання ними запланованого курсу лікування або застосування супутніх лікарських засобів. **Пошукові** Ефективність • Аналіз решти безперервних кінцевих точок проводили за допомогою описової статистики. Могли бути проведені також інші аналізи, які були описані в ПСА. • Аналіз решти категорійних кінцевих точок проводили за допомогою описової статистики. Могли бути проведені також інші аналізи, які були описані в ПСА. **Статистичні методи** Для аналізу безперервних змінних щодо наслідків використовували метод моделі змішаних ефектів із повторними вимірюваннями (MMRM), для оцінювання частоти відповіді — метод Бліта — Стілла — Казелла, а для оцінювання відмінностей і співвідношень у частках відповідей між групою лікування тофацитинібом та іншими 4 групами лікування — метод Чана та Чжана. За винятком деяких аналізів чутливості, у всіх аналізах ефективності безперервних результатів використовувалася модифікована популяція всіх пацієнтів, яким було призначено лікування (mITT), а в аналізах бінарних змінних наслідків — набір даних NRI, заснований на підстановці даних пацієнтів, які не відповідають на лікування, замість відсутніх даних
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 104 Ч/356 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 52,9/54,0 (21/71) року Расова приналежність: Б/А/І: 457/1/2
20. Результати ефективності	**Первинна кінцева точка** Середня зміна від вихідного рівня за DAS28-CRP на 12-му тижні У кожній з груп лікування було досягнуто зниження показника за DAS28-CRP на 12-му тижні. Розрахована різниця в середніх значеннях середньої зміни від вихідного рівня (ЗВР) за DAS28-CRP між комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і тофацитинібом досягла статистичної значущості (за одностороннього рівня значущості 0,05) з різницею середніх значень (−0,35; 90%-й довірчий інтервал [ДІ]: −0,62; −0,08). Відповідна різниця для груп, які отримували PF-06650833 + PF-06651600 і тофацитиніб, була меншою (−0,04; 90%-й ДІ: −0,32; 0,23) і статистично

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	незначущою. **Ключова вторинна кінцева точка ефективності** Показники ремісії за DAS28-CRP на 24-му тижні Розраховане співвідношення частоти ремісії за DAS28-CRP між комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і тофацитинібом досягло статистичної значущості (за одностороннього рівня значущості 0,05) з різницею в 1,7 (90%-й ДІ: 1,2; 2,5). Розраховане співвідношення між комбінацією PF-06650833 + PF-06651600 і тофацитинібом було меншим (1,3; 90%-й ДІ: 0,9; 2,0) і статистично незначущим. **Вторинні та пошукові кінцеві точки** Зміна від вихідного рівня за DAS28-CRP Середнє значення середньої ЗВР за DAS28-CRP швидко знижувалося для всіх схем лікування протягом початкової частини періоду лікування (приблизно до візитів з 12-го по 16-й тиждень), залишалося майже незмінним протягом решти періоду лікування та збільшилося після закінчення лікування. Зниження середнього балу за шкалою DAS28-CRP було найбільшим у групі лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і найменшим — у групі монотерапії препаратом PF-06650833. Номінально статистично значуща гранична різниця між оцінками ЗВР за DAS28-CRP для груп лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і тофацитинібом спостерігалося під час кількох візитів у межах лікування. Попередньо визначене порівняння на 12-му тижні підтвердило статистичну значущість відмінностей за одностороннього рівня значущості 0,05. Розходження між показниками ЗВР за DAS28-CRP для груп PF-06650833 + PF-06651600 і тофацитинібу на 12-му тижні було дуже незначним, з часом воно збільшувалося, але не досягало номінальної статистичної значущості ні на 12-му, ні на 24-му тижні. Зміна від вихідного рівня кількості болісних/болючих та набряклих суглобів Середня кількість болісних і набряклих суглобів зменшувалась із часом у всіх групах лікування. Швидкість зниження кожного з показників зменшилася через 12–16 тижнів. Середні значення показників зросли після закінчення лікування. Середнє зменшення кількості болісних та набряклих суглобів у групі лікування препаратом PF-06650833 було меншим, ніж в інших групах лікування під час більшості візитів протягом періоду лікування, але стало порівнянним з відповіддю в інших групах лікування на 24-му тижні лікування. Зміна від вихідного рівня для PhGA, PAAP, PtGA та HAQ-DI Середнє значення балів знизилось у всіх групах лікування. Єдиною помітною відмінністю між профілями була менша величина зниження середнього бала (що відповідає найбільшому балу) в групі лікування препаратом PF-06650833. Середня зміна від вихідного рівня для EQ-VAS, PCS-SF36, MCS-SF36 і FACIT-F За всіма цими показниками вищі значення вказують на нижчий рівень порушення життєдіяльності. Усі методи лікування продемонстрували

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	позитивну динаміку показників Європейського опитувальника якості життя, SF-36 і FACIT-F. Усі методи лікування мали порівнянний ефект, за винятком групи препарату PF-06650833, у якій було виявлено менший вплив на більшість із цих наслідків. Середня ЗВР за DAS28-ESR, CDAI та SDAI Профілі цих кінцевих точок були якісно подібними до профілів інших наслідків, демонструючи зниження середніх значень із часом без чіткого розмежування між групами лікування, за винятком групи монотерапії препаратом PF-06650833, у якій, як виявилося, спостерігався менший ефект. Частота відповіді на лікування за шкалою Американської колегії ревматологів (ACR): ACR20, ACR50, ACR70 та ACR90 Частота відповіді за ACR20 досягла піку на 12-му або 16-му тижні візиту, а потім знизилася. Частота відповіді за ACR50/70/90 у групах комбінованої терапії та лікування тофацитинібом була подібною. Частота ремісії: DAS28-CRP Частота ремісії за DAS28-CRP майже лінійно зростала в динаміці протягом періоду лікування в усіх групах лікування та знижувалася після закінчення лікування. Показники ремісії в групах лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і PF-06650833 + PF-06651600 були дуже схожими до візиту на 24-му тижні з невеликим зниженням розрахованого показника ремісії в групі лікування комбінацією PF-06650833 + PF-06651600 між візитами на 20-му та 24-му тижнях. Показник ремісії за DAS28-CRP був найнижчим у групі лікування препаратом PF-06650833. Відображення ДІ для різниці в показниках між іншими групами лікування та групою лікування тофацитинібом свідчить про те, що на 24-му тижні було досягнуто розділення (на номінальному статистичному рівні значущості) для групи лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб, але не для групи лікування комбінацією PF-06650833 + PF-06651600. Попередньо визначений критерій щодо рівності показників в окремих групах комбінованого лікування та співвідношення показників ремісії в групах комбінованого лікування й тофацитинібу на 24-му тижні підтвердив статистичну значущість різниці в показниках (за одностороннього рівня значущості 0,05). Аналогічне порівняння показників у групах лікування комбінацією PF-06650833 + PF-06651600 і тофацитинібом не продемонструвало статистичної значущості спостережуваної різниці в показниках ремісії. Показники ремісії (REM) і низької активності захворювання (LDAS) Розрахований показник ремісії за DAS28-ESR майже лінійно зростав протягом періоду лікування з невеликим зниженням між 20-м та 24-м тижнями, що може бути випадковим ефектом. Подібні особливості спостерігалися також для частоти ремісії за DAS28-CRP. Номінальна статистична значущість між розрахованими показниками ремісії в групах комбінованого лікування та лікування тофацитинібом спостерігається на 20-му тижні для обох груп комбінованого лікування та на 24-му тижні для груп лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і тофацитинібом. Номінальна статистична гранична різниця на 24-му тижні також спостерігається для показників ремісії на основі SDAI в групах лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і тофацитинібом. Найнижчий

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	показник ремісії спостерігався в групі препарату PF-06650833 з-поміж усіх груп лікування без тофацитинібу. Частки учасників із LDAS були якісно подібними як для комбінованого лікування, так і для лікування тофацитинібом під час більшості візитів. У деяких точках часу (наприклад, на 16-му та 20-му тижнях) відмінності між комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб і тофацитинібом для LDAS за DAS28-CRP і LDAS за DAS28-ESR досягали номінальної статистичної значущості
21. Результати безпеки	З 460 рандомізованих учасників у 246 (53,5 %) повідомлялося про загалом 469 побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), будь-якої причинної обумовленості, з яких у 90 (19,6 %) учасників 138 ПРВППЛ були визнані такими, що пов'язані з лікуванням. У 9 (2,0 %) учасників повідомлялося про тяжкі ПРВППЛ. Чотири (0,9 %) учасники припинили участь у дослідженні, а 22 (4,8 %) учасники припинили досліджуване лікування через ПРВППЛ. У 44 (9,6 %) учасників доза препарату була зменшена або лікування було тимчасово припинено через ПР. У 10 (2,2 %) учасників повідомлялося про випадки СПР, які виникли після початку лікування, жодна з яких не вважалася такою, що пов'язана з лікуванням. Частота ПРВППЛ була подібною в 5 групах лікування (~ 50 %). Найбільша кількість ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, про які повідомлялося в учасників, належала до системно-органного класів (СОК) «Інфекції та інвазії» (82 [17,8 %] учасники) і «Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини» (53 [11,5 %] учасники). ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, про які повідомлялося найчастіше, за переважним терміном: позитивний результат тесту на тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2 (SARS-CoV-2) (22 [4,8 %] учасники), головний біль (20 [4,3 %] учасників), інфекція сечовивідних шляхів (17 [3,7 %] учасників), нудота (15 [3,3 %] учасників) і назофарингіт (15 [3,3 %] учасників). Частота виникнення ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості була подібною в усіх групах лікування. Більшість ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості були легкого ступеня тяжкості в усіх групах лікування, за винятком групи PF-06650833, у якій ПРВППЛ легкого та помірного ступенів тяжкості реєструвалися з однаковою частотою (19 [24,7 %] учасників). Найбільша кількість ПР, пов'язаних із лікуванням, про які повідомлялося в учасників, належала до СОК «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (22 [4,8 %] учасники) та «Інфекції та інвазії» (19 [4,1 %] учасників). Про ПР, пов'язані з лікуванням, повідомлялося найчастіше за переважними термінами «нудота» (9 [2,0 %] учасників) і головний біль (8 [1,7 %] учасників). Частота виникнення ПР, пов'язаних із лікуванням, була подібною в усіх групах лікування. Більшість ПР, пов'язаних із лікуванням, були легкого ступеня тяжкості в усіх групах лікування, за винятком групи PF-06650833, у якій пов'язані з лікуванням ПР з однаковою частотою належали до легкого (6 [7,8 %] учасників) і помірного (7 [9,1 %] учасників) ступенів тяжкості. Один учасник групи, який отримувала тофацитиніб 11 мг із модифікованим вивільненням (МВ), помер через тяжкий перебіг COVID-19. Спостерігалися поодинокі випадки підвищення рівня печінкових

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	трансаміназ, які відповідали категорійним граничним значенням > 3 × ВМН (верхня межа норми) для АЛТ чи АСТ або > 2 × ВМН для білірубіну, переважно в групах монотерапії та комбінованої терапії препаратом PF-06650833. Жоден учасник не відповідав вимогам закону Хая (АСТ або АЛТ > 3 × ВМН і білірубін > 2 × ВМН). Не було виявлено тимчасових або пов'язаних із лікуванням змін швидкості клубочкової фільтрації (CKD-EPI) і креатиніну. Клінічно значущих тенденцій в основних показниках життєдіяльності не спостерігалося. Жодне з відхилень від норми показників ЕКГ не вважалося клінічно значущим і не було зареєстроване дослідниками як ПР.
22. Висновок (заключення)	**Ефективність** • Під час аналізу первинної кінцевої точки розрахована різниця в середніх значеннях ЗВР (DAS28-CRP) між групами комбінованого лікування та групою лікування тофацитинібом на 12-му тижні досягла статистичної значущості (за одностороннього рівня значущості 0,05) для групи лікування комбінацією PF-06650833 + тофацитиніб (−0,35; 90%-й ДІ: −0,62; −0,08). Відповідна різниця між комбінацією PF-06650833 + PF-06651600 і монотерапією тофацитинібом була меншою (−0,04; 90%-й ДІ: −0,32; 0,23) і статистично незначущою. • Під час аналізу ключової вторинної кінцевої точки розраховане співвідношення ремісії за DAS28-CRP між групами комбінованого лікування та лікування тофацитинібом на 24-му тижні досягло статистичної значущості (за одностороннього рівня значущості 0,05) для групи PF-06650833 + тофацитиніб (1,7; 90%-й ДІ: 1,2; 2,5). Розраховане співвідношення для груп комбінації PF-06650833 + PF-06651600 і тофацитинібу було меншим (1,3; 90%-й ДІ: 0,9; 2,0) і статистично незначущим. • Усі методи лікування принесли переваги учасникам за всіма первинними, вторинними та пошуковими кінцевими точками, зокрема за більшістю показників щодо наслідків, повідомлюваних пацієнтами (PRO). Відмінність комбінованої терапії від тофацитинібу не була однорідною між усіма наслідками. **Безпечність** • Комбінована терапія препаратом PF-06650833 загалом добре переносилася учасниками з РА помірного або тяжкого ступеня з прийнятним профілем безпеки, що відповідає потенційно сприятливому загальному профілю співвідношення користі та ризику. Профілі безпечності комбінованої терапії були подібними до профілів безпечності монотерапії без доказів відмінностей, залежних від схеми лікування. • Один учасник групи тофацитинібу 11 мг із модифікованим вивільненням помер через коронавірусну інфекцію, яка вважалася такою, що не пов'язана з лікуванням у межах дослідження. У 10 (2,2 %) учасників повідомлялося про СПР, які виникли після початку лікування, і жодна СПР не була пов'язана з лікуванням. У 9 (2,0 %) учасників виникли тяжкі ПРВППЛ. Чотирьох (0,9 %)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	учасників остаточно виключили з дослідження через ПРВППЛ, а у 22 (4,8 %) учасників припинили лікування досліджуваним препаратом через ПРВППЛ, але вони продовжили участь у дослідженні. • Усі ПР, крім однієї, пов'язані з показниками печінкових проб, стосувалися підвищення рівня печінкових трансаміназ (АСТ та (або) АЛТ). Про більшість ПРВППЛ повідомлялось як про реакції легкого або помірного ступеня тяжкості. Жоден з учасників не відповідав критеріям закону Хая щодо підвищеного ризику медикаментозного ураження печінки. • У дослідженні не спостерігалося клінічно значущих змін функції нирок. Жоден з учасників не мав відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, таких як атипова кристалурія. **ФК** • The mean pre-dose PF-06650833 concentrations across treatment arms (PF-06650833 400 mg MR, PF-06650833 400 mg MR + PF-06651600 100 mg and PF-06650833 400 mg MR + tofacitinib 11 mg MR) were not meaningfully different. • The mean post-dose PF-06650833 concentrations in PF-06650833 400 mg MR + tofacitinib 11 mg MR arm were not meaningfully different than those in PF 06650833 400 mg MR arm. • The mean post-dose PF-06650833 concentrations in PF-06650833 400 mg MR + PF 06651600 100 mg arm were approximately 2-fold higher than those in PF 06650833 400 mg MR arm. • Pre-dose PF-06651600 concentrations in most participants across treatment arms (PF 06651600 100 mg, PF-06650833 400 mg MR + PF-06651600 100 mg) were below limit of quantification. The post-dose PF-06651600 concentrations were comparable across treatment arms. • The mean pre- and post-dose tofacitinib concentrations were comparable across treatment arms (tofacitinib 11 mg MR, PF-06650833 400 mg MR + tofacitinib 11 mg MR). **ФД** • Decreases from baseline in hsCRP, ESR, ACPC, RF, and IP-10 were generally observed through Week 24 for PF-06650833 combination therapy arms.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

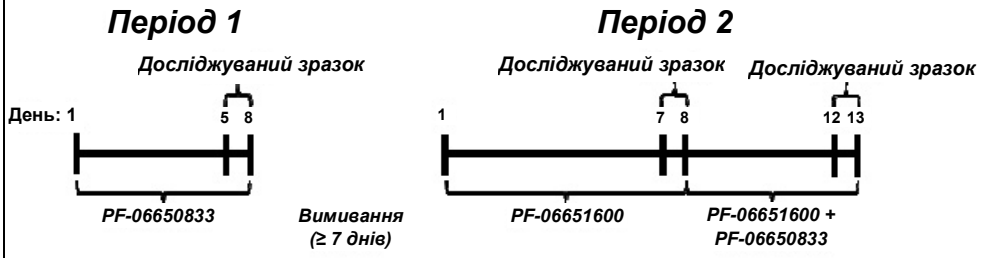
DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження з фіксованою послідовністю фази 1 для оцінювання фармакокінетичної взаємодії в стаціонарному стані між препаратами PF-06650833 та ритлецитинібом у здорових дорослих учасників, протокол B7921028
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Із 7 лютого 2019 р. до 29 квітня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість - 15 (усі учасники отримали всі дози препарату в усіх періодах лікування)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Таблиця 1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження

Тип	Мета	Кінцеві точки
Первинна		
ФК	• Оцінити вплив повторних пероральних доз препарату PF-06651600 на фармакокінетику (ФК) повторних доз препарату PF-06650833 у здорових дорослих учасників.	ФК-параметри експозиції PF-06650833, отримані в зразках плазми (період 1/день 5 і період 2/день 12): • C_{max}, AUC_{tau} (де tau = 24 год для дозування один (1) раз на добу).

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		• Оцінити вплив повторних пероральних доз препарату PF-06650833 на ФК повторних доз препарату PF-06651600 у здорових дорослих учасників	ФК-параметри експозиції PF-06651600, отримані в зразках плазми (період 2/день 7 і період 2/день 12): • C_{max}, AUC_{tau}
	Вторинні		
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість повторних пероральних доз препаратів PF-06650833 та PF-06651600 у разі ізольованого й комбінованого застосування в здорових дорослих учасників	Оцінювання ПРВППЛ, результатів клініко-лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності та ЕКГ у 12 відведеннях
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим дослідженням фази 1 із фіксованою послідовністю дозування для оцінювання фармакокінетичної (ФК) взаємодії між препаратами PF-06650833 та PF-06651600, яке проводилося за участю здорових учасників. Між 2 періодами лікування був 7-денний період вимивання. У періоді 1 лікування складалося з препарату PF-06650833 в дозі 400 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. У періоді 2 лікування складалося з препарату PF-06651600 у дозі 100 мг 1 раз на добу протягом 7 днів із подальшим одночасним застосуванням препарату PF-06650833 в дозі 400 мг 1 раз на добу та препарату PF-06651600 у дозі 100 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. Загальний дизайн представлений на рис. 1. **Рисунок 1. Загальний дизайн дослідження**  	
12. Основні критерії включення	Для участі в дослідженні залучали чоловіків і жінок віком від 18 до 55 років. Вони мали бути визнані здоровими за результатами медичного обстеження, що охоплювало збір анамнезу, фізикальне обстеження, електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях і лабораторні аналізи. Індекс маси тіла (ІМТ) учасників становив від 17,5 до 30,5 кг/м^2, загальна маса тіла — понад 50 кг (110 фунтів)		
13. Досліджуваний лікарський засіб,	Досліджуваний препарат PF-06651600 був наданий компанією Pfizer нерозфасованим у формі таблеток дозуванням 50 мг. Аналогічно, досліджуваний препарат PF-06650833 постачався компанією Pfizer		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>спосіб застосування, сила дії</td><td>нерозфасованим у формі таблеток по 200 мг до відділення клінічних досліджень компанії Пфайзер (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU) (табл. 2).
Таблиця 2. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>№ партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Пфайзер</th><th>Дозування / вміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>PF-06650833, 200 мг, овальні таблетки з контрольованим вивільненням від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою (ультрадисперсні частинки)</td><td>GR-SDM</td><td>17-002919</td><td>200 мг</td><td>ТАБЛЕТКИ</td></tr>
<tr><td>PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>17-001171</td><td>50 мг</td><td>ТАБЛЕТКИ</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало основні показники життєдіяльності (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск [АТ]), ЕКГ у 12 відведеннях, моніторинг побічних реакцій (ПР) і лабораторні аналізи для оцінювання безпеки</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td><u>Фармакокінетичний аналіз</u>
Популяція для оцінювання концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі учасники, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату в плазмі принаймні в 1 періоді дослідження. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату та в яких визначався принаймні 1 з параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес, щонайменше в 1 періоді дослідження.

Для площі під фармакокінетичною кривою залежності концентрації в плазмі від часу з моменту часу 0 до часу tau (AUC_{tau}) і максимальної спостережуваної концентрації (C_{max}) були побудовані графіки індивідуальних параметрів учасників за групами лікування. Концентрації препаратів у плазмі зазначалися й узагальнювалися в термінах описової статистики за часом відбору зразків для ФК та групою лікування. На основі індивідуальних профілів учасників і профілів медіанних значень концентрації в плазмі залежно від часу були побудовані графіки за групами лікування з використанням фактичного та номінального часу відповідно. Медіанні профілі були представлені як на лінійно-лінійній, так і на логарифмічно-лінійній діаграмах.

Для оцінювання будь-якого впливу препарату PF-06651600 на експозицію препарату PF-06650833 або навпаки, перетворені за допомогою натурального логарифма значення AUC_{tau} і C_{max} для препаратів PF-06650833 та PF-06651600 було проаналізовано за допомогою моделі зі змішаними ефектами, де схема лікування була фіксованим ефектом, а учасники — випадковим ефектом. Оцінки</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	скоригованих середніх різниць (досліджуване лікування – контрольне лікування) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуване лікування/контрольне лікування) і 90%-х ДІ для співвідношень. Аналіз безпеки Усі аналізи безпеки були проведені на популяції для оцінювання безпеки. Побічні реакції (ПР), електрокардіограми (ЕКГ), артеріальний тиск (АТ), частота пульсу та лабораторні показники безпеки розглядалися та узагальнювалися на постійній основі протягом дослідження для оцінювання безпеки учасників. Описувались будь-які відхилення від норми результатів клініко-лабораторних досліджень, ЕКГ, АТ і частоти пульсу, що викликали потенційне клінічне занепокоєння. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 11 Ч/04 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 33,2/33,0 (24/50) року Раса (Б/Ч/інші): 9/5/1
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні були незастосовними
21. Результати безпеки	Короткий огляд побічних реакцій Зведені дані щодо кількості учасників із побічними реакціями, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), наведені в табл. 7 (ПР будь-якої причинної обумовленості) та табл. 8 (пов'язані з лікуванням). Окремі учасники враховувалися лише один раз у кожній групі лікування. Серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких ПР, припинення застосування препарату через ПР, а також зниження дози або тимчасового припинення застосування препарату через ПР не було зареєстровано. П'ять (5) випадків ПРВППЛ були зареєстровані в 5 (33,3 %) учасників після ізольованого застосування препарату PF-06650833 в дозі 400 мг 1 раз на добу. Дві (2) з цих ПРВППЛ, про які повідомлялось у 2 (13,3 %) учасників, уважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Чотирнадцять (14) випадків ПРВППЛ були зареєстровані у 8 (53,3 %) учасників після застосування препарату PF-06651600 у дозі 100 мг 1 раз на добу в режимі монотерапії. Чотири (4) із цих ПРВППЛ, про які повідомлялося в 4 (26,7 %) учасників, уважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Одинадцять (11) ПРВППЛ були зареєстровані в 4 (26,7 %) учасників після одночасного застосування препарату PF-06650833 в дозі 400 мг 1 раз на добу та препарату PF-06651600 у дозі 100 мг 1 раз на добу. Одна (1) із цих ПРВППЛ була пов'язана з лікуванням. Усі вищезгадані ПРВППЛ були оцінені як легкі за ступенем тяжкості. **Таблиця 7. Побічні реакції, що виникли після початку лікування (будь-якої причинної обумовленості), протокол B7921028** **PF-06650833 400 мг 1 раз на добу** / **PF-06651600 100 мг 1 раз на добу** / **PF-06650833 400 мг 1 раз на добу + PF-06651600 100 мг 1 раз на добу**

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Кількість (%) пацієнтів	n (%)	n (%)	n (%)
Пацієнти, яких оцінювали на побічні реакції	15	15	15
Кількість побічних реакцій	5	14	11
Пацієнти з побічними реакціями	5 (33,3)	8 (53,3)	4 (26,7)
Пацієнти із серйозними побічними реакціями	0	0	0
Пацієнти з тяжкими побічними реакціями	0	0	0
Пацієнти, які припинили участь у дослідженні через побічні реакції (а)	0	0	0
Пацієнти, які припинили застосування препарату дослідження через ПР і продовжили участь у дослідженні (б)	0	0	0
Пацієнти, яким було зменшено дозу або які тимчасово припинили застосування препарату через побічні реакції	0	0	0

Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.
Пацієнтів рахували лише один раз на кожну групу лікування в кожному рядку, за винятком кількості побічних реакцій.
Серйозні побічні реакції зазначені згідно з оцінкою дослідника.
Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 22.0).
(а) Пацієнти, для яких є запис про ПР із зазначенням, що ПР спричинила вихід пацієнта з дослідження.
(б) Пацієнти, для яких є запис про ПР із зазначенням, що заходом, який було вжито щодо досліджуваного лікування, було припинення застосування препарату, але ПР не спричинила виходу пацієнта з дослідження.
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 20 травня 2019 р. (03:12) Вихідні дані: Таблиця 16.2.7 Файл вихідних даних: ./ndal_cdisc/B7921028/adae_s010 Дата створення: 30 травня 2019 р. (01:44)

Таблиця 8. Побічні реакції, що виникли після початку лікування (пов'язані з лікуванням), протокол B7921028

Кількість (%) пацієнтів	PF-06650833 400 мг 1 раз на добу n (%)	PF-06651600 100 мг 1 раз на добу n (%)	PF-06650833 400 мг 1 раз на добу + PF-06651600 100 мг 1 раз на добу n (%)
Пацієнти, яких оцінювали на побічні реакції	15	15	15
Кількість побічних реакцій	2	4	1
Пацієнти з побічними реакціями	2 (13,3)	4 (26,7)	1 (6,7)
Пацієнти із серйозними побічними реакціями	0	0	0
Пацієнти з тяжкими побічними реакціями	0	0	0

Таблиця 8. Побічні реакції, що виникли після початку лікування (пов'язані з лікуванням), протокол B7921028

Кількість (%) пацієнтів	PF-06650833 400 мг 1 раз на добу n (%)	PF-06651600 100 мг 1 раз на добу n (%)	PF-06650833 400 мг 1 раз на добу + PF-06651600 100 мг 1 раз на добу n (%)
Пацієнти, які припинили участь у дослідженні через побічні реакції (а)	0	0	0
Пацієнти, які припинили застосування препарату дослідження через ПР і продовжили участь у дослідженні (б)	0	0	0
Пацієнти, яким було зменшено дозу або які тимчасово припинили застосування препарату через побічні реакції	0	0	0

Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.
Пацієнтів рахували лише один раз на кожну групу лікування в кожному рядку, за винятком кількості побічних реакцій.
Серйозні побічні реакції зазначені згідно з оцінкою дослідника.
Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 22.0).
(а) Пацієнти, для яких є запис про ПР із зазначенням, що ПР спричинила вихід пацієнта з дослідження.
(б) Пацієнти, для яких є запис про ПР із зазначенням, що заходом, який було вжито щодо досліджуваного лікування, було припинення застосування препарату, але ПР не спричинила вихід пацієнта з дослідження.
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 20 травня 2019 р. (03:12) Вихідні дані: Таблиця 16.2.7 Файл вихідних даних: ./ndal cdisc/B7921028/adae s011 Дата створення: 30 травня 2019 р. (01:55)
Таблиця 14.3.1.3.1 призначена для службового використання в компанії Pfizer.

Короткий огляд лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності й ЕКГ

Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	не вважалося клінічно значущим. У жодного з учасників не було виявлено клінічно значущих основних показників життєдіяльності. Жодна зі змін основних показників життєдіяльності не була зареєстрована дослідником як ПР. Клінічно значущих змін на ЕКГ не спостерігалося
22. Висновок (заключення)	• Загальна експозиція (AUC_{tau}) і пікова експозиція (C_{max}) препарату PF-06650833 зростали приблизно на 79 і 192 % відповідно в разі застосування препарату PF-06650833 400 мг із модифікованим вивільненням (modified release, MR) 1 раз на добу з препаратом PF-06651600 100 мг із негайним вивільненням (immediate release, IR) 1 раз на добу порівняно з такими в разі ізольованого застосування препарату PF-06650833 400 мг MR 1 раз на добу. • 90%-ві співвідношення скоригованих геометричних середніх значень AUC_{tau} і C_{max} препарату PF-06651600 (досліджуване лікування/контрольне лікування) були в межах від 80 до 125 %, що свідчить про відсутність лікарської взаємодії в разі його одночасного застосування з препаратом PF-06650833. • Повторне ізольоване пероральне застосування препаратів PF-06650833 400 мг 1 раз на добу та PF-06651600 100 мг 1 раз на добу, а також одночасне застосування препаратів PF-06650833 400 мг 1 раз на добу та PF-06651600 100 мг 1 раз на добу загалом добре переносилися здоровими учасниками з прийнятними загальними профілями безпеки, які відповідають профілям, що спостерігалися в попередніх дослідженнях зазначених досліджуваних препаратів. • Усі ПР, про які повідомлялося в цьому дослідженні (будь-якої причинної обумовленості), були оцінені як легкі за ступенем тяжкості. • Клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності або лабораторних показників не спостерігалося. • Невелике збільшення середніх значень частоти пульсу та частоти серцевих скорочень порівняно з вихідним рівнем спостерігалося в разі одночасного застосування препаратів PF-06650833 та PF-06651600; воно не було чітко пов'язане з паралельними змінами експозиції препаратів PF-06650833 та PF-06651600 порівняно з експозицією кожного досліджуваного препарату в разі ізольованого застосування. Зміни були безсимптомними, не були клінічно значущими та не вважалися побічними реакціями
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko (підпис) C252AF904E4A4... Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження фази 2а для оцінки профілю ефективності та безпечності препаратів PF-06651600 (ритлецитиніб) і PF-06700841 (брепоцитиніб) в учасників з вогнищевою алопецією помірного й тяжкого ступенів із періодом додаткового одностороннього сліпого лікування та періодом додаткового перехресного відкритого лікування, протокол B7931005
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 грудня 2016 р. до 15 травня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Австралія, Канада
9. Кількість досліджуваних	Загалом N = 142 (48 у групі ритлецитинібу, 24 у групі плацебо, відповідного ритлецитинібу; 47 у групі брепоцитинібу, 23 у групі плацебо, відповідного брепоцитинібу)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Таблиця S1. Цілі та кінцеві точки дослідження**

Тип	**Ціль**	**Кінцева точка**
Початковий 24-тижневий подвійний сліпий період лікування		
Первинна		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Ефективність	Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 порівняно з плацебо на 24-му тижні в дорослих учасників з вогнищевою алопецією (ВА) помірного й тяжкого ступенів	Зміна від вихідного рівня за шкалою ступенів тяжкості алопеції (SALT) на 24-му тижні
	Вторинні		
	Ефективність (ключова вторинні)	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на ≥ 30 % покращення стану від вихідного рівня за шкалою SALT (SALT 30) на 24-му тижні в дорослих учасників з ВА помірного й тяжкого ступенів	Відсоток учасників, які досягли SALT 30 на 24-му тижні
	Ефективність (інші вторинні)	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на додаткові кінцеві точки ефективності в динаміці в дорослих учасників з ВА помірного й тяжкого ступенів у межах початкового 24-тижневого періоду лікування	- Зміна від вихідного рівня за шкалою Загальної оцінки дослідника (IGA) у всіх попередньо визначених часових точках до 24-го тижня. - Зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT у попередньо визначених проміжних часових точках до 24-го тижня. - Частка учасників, які досягли SALT 30 у попередньо визначених проміжних часових точках до 24-го тижня, за винятком 24-го тижня. - Частка учасників, які досягли покращення ≥ 50 %, ≥ 75 %, ≥ 90 % та 100 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 50, SALT 75, SALT 90 і

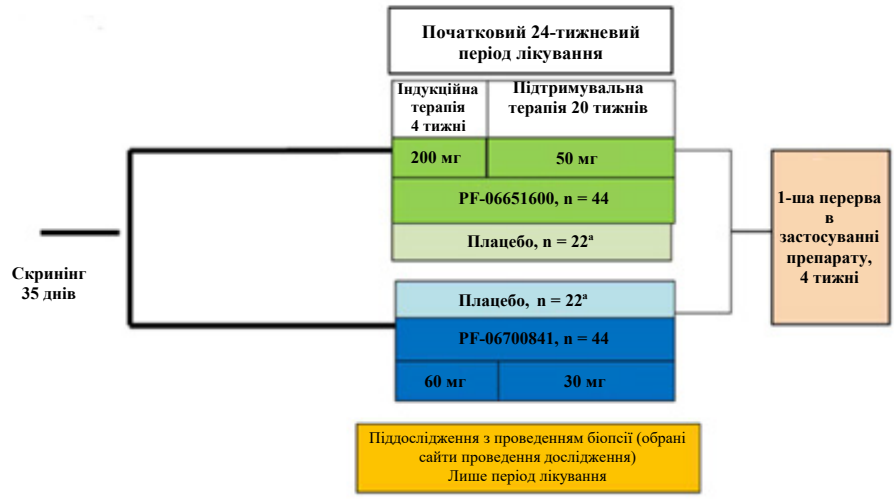
DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			SALT 100) у всіх попередньо визначених часових точках до 24-го тижня. - Відсоткова зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT у попередньо визначених проміжних часових точках до 24-го тижня
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість препаратів PF-06651600 і PF-06700841 у динаміці в дорослих учасників з ВА помірного й тяжкого ступенів у межах початкового 24-тижневого періоду лікування	- Частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), до 24-го тижня. - Частота відхилень специфічних клініко-лабораторних показників від норми, зокрема анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, зміни ліпідного профілю та функціональних проб печінки (ФПП) до 24-го тижня
	Період додаткового одностороннього сліпого лікування (ДОСЛ)		
	Первинна		
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість препаратів PF-06651600 і PF-06700841 у динаміці в дорослих учасників з ВА помірного й тяжкого ступенів упродовж періоду ДОСЛ	- Частота ПРВППЛ упродовж періоду ДОСЛ. - Частота відхилень специфічних клініко-лабораторних показників від норми, зокрема анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, зміни ліпідного профілю та ФПП упродовж періоду ДОСЛ
	Третинна/пошукова		
	Ефективність	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на кінцеві точки ефективності в динаміці в дорослих учасників з ВА помірного й тяжкого ступенів протягом періоду ДОСЛ	- Зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT у всіх попередньо визначених часових точках упродовж періоду ДОСЛ. - Частка учасників, які досягли SALT 30 у всіх попередньо визначених часових точках упродовж періоду ДОСЛ. - Частка учасників, які досягли SALT 50, SALT 75, SALT 90 і SALT 100 у всіх

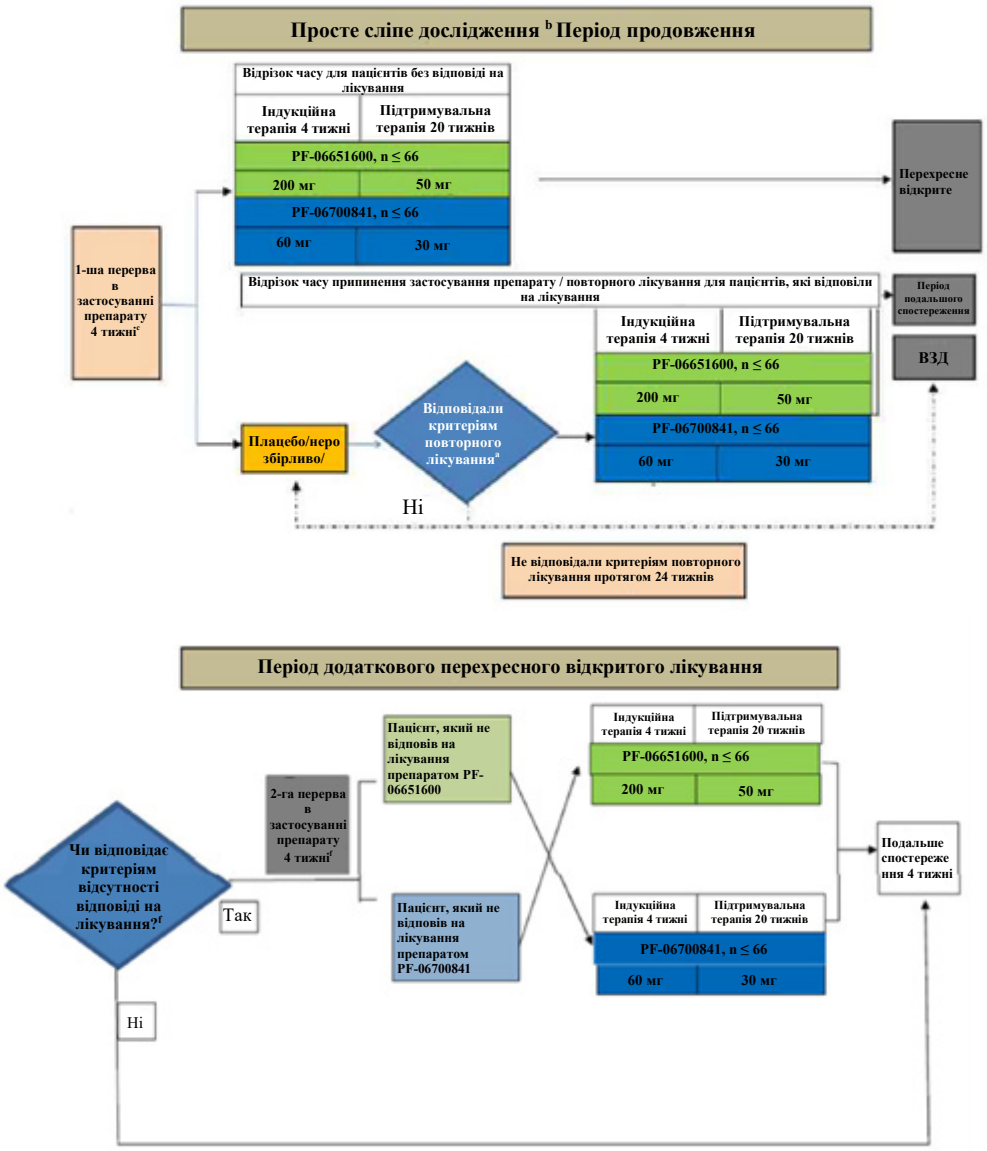
DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			попередньо визначених часових точках упродовж періоду ДОСЛ. - Зміна від вихідного рівня відповідно до оцінки відповіді за шкалою IGA в усіх попередньо визначених часових точках упродовж періоду ДОСЛ. - Час досягнення критерію повторного лікування протягом відрізка часу припинення застосування препарату під час періоду додаткового лікування серед учасників, які досягли первинної кінцевої точки на 24-му тижні
	Період додаткового перехресного лікування (ДПЛ)		
	Первинна		
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість препаратів PF-06651600 і PF-06700841 у динаміці в пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратами PF-06651600 і PF-06700841 відповідно упродовж періоду ДПЛ	- Частота ПРВППЛ упродовж періоду ДПЛ. - Частота відхилень специфічних клініко-лабораторних показників від норми, зокрема анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, зміни ліпідного профілю та ФПП упродовж періоду ДПЛ
	Третинна/пошукова		
	Ефективність	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на кінцеві точки ефективності в динаміці в пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратами PF-06651600 і PF-06700841 (як визначено наприкінці періоду ДОСЛ) відповідно впродовж періоду ДПЛ.	- Зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT упродовж періоду ДПЛ у пацієнтів, які не відповіли на лікування (як визначено наприкінці періоду ДОСЛ), у всіх попередньо визначених часових точках. - Частка учасників, які досягли SALT 30, SALT 50, SALT 75, SALT 90, SALT 100 впродовж періоду ДПЛ серед учасників, які не відповіли на лікування (як визначено наприкінці періоду ДОСЛ), у всіх попередньо визначених часових точках.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			- Зміна від вихідного рівня відповідно до оцінки відповіді за шкалою IGA впродовж періоду ДПЛ в учасників, які не відповіли на лікування (як визначено наприкінці періоду ДОСЛ), у всіх попередньо визначених часових точках
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим подвійним сліпим багатоцентровим дослідженням фази 2a в паралельних групах із вивчення інгібітора янус-кінази 3 (JAK3) PF-06651600 та інгібітора тирозин-протеїнкінази 2 (TYK2)/JAK1 PF-06700841 у пацієнтів з вогнищевою алопецією (ВА). Дослідження тривало приблизно 113 тижнів і складалося з 3 періодів: 24-тижневого подвійного сліпого лікування, додаткового одностороннього сліпого лікування (ДОСЛ) тривалістю до 48 тижнів і 24-тижневого додаткового перехресного лікування (ДПЛ). Дизайн дослідження проілюстровано на рисунку S1. **Рисунок S1. Дизайн дослідження**  	

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121



a. Під час аналізу даних групи плацебо були об’єднані впродовж початкового 24-тижневого періоду лікування.
b. Відкрите для спонсора та дослідника, але засліплене для учасників.
c. Усіх учасників, які завершили початковий 24-тижневий період лікування, оцінювали на предмет потенційного переходу до періоду ДОСЛ під час 1-ї перерви в застосуванні препарату. Учасники допускалися до періоду ДОСЛ за умови, що вони не відповідали жодному з попередньо визначених критеріїв виключення, а результат їхніх аудіограм не перешкоджав їхньому переходу до періоду ДОСЛ. Учасники отримували або лікування активним препаратом (PF-06651600 чи PF-06700841) для початку відрізка часу для учасників без відповіді на лікування, або плацебо на 28-му тижні (після 1-ї 4-тижневої перерви в застосуванні препарату) для початку відрізка часу припинення застосування препарату для тих, хто відповів на лікування.
d. Учасники, які були розподілені в групу плацебо, отримували плацебо протягом 24 тижнів, поки не досягали попередньо визначеного критерію повторного лікування (тобто відсоткової зміни від вихідного рівня (ЗВР) у балі за шкалою SALT на 24-му тижні — відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT після 24-го тижня > 30 %). Учасники, які відповідали критерію, отримували те саме відповідне лікування активним препаратом (PF-06651600 або PF-06700841). Доза й тривалість лікування були такими самими, як і для початкового лікування, що складалося з 4-тижневого періоду індукційної терапії та 20-тижневого періоду підтримувальної

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	терапії, за умови, що пацієнти не відповідали жодному з попередньо визначених критеріїв виключення, а результат їхніх аудіограм не перешкоджав отриманню ними лікування (результат аудіограми, отриманий протягом 8 тижнів, був прийнятним). Учасники, які не відповідали критерію повторного лікування протягом 24 тижнів, переходили безпосередньо до візиту завершення дослідження (ВЗД). Учасники, які завершили відрізок часу повторного лікування, переходили безпосередньо до періоду подальшого спостереження та не мали права брати участь у періоді ДПЛ. e. Уповноважені особи замовника, незалежні від дослідницької групи, інформували місце проведення випробування, якщо пацієнт відповідав критерію повторного лікування (тобто відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT на 24-му тижні – відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT після 24-го тижня ≥ 30 %), щоб розпочати лікування активним препаратом, за умови, що пацієнт не відповідав жодному з попередньо визначених критеріїв виключення, а результат його аудіограми не перешкоджав отриманню ним лікування (результат аудіограми, отриманий протягом 8 тижнів, був прийнятним). f. Усі учасники, яким було призначено лікування активним препаратом (PF-06651600 або PF-06700841) та які завершили відрізок часу для учасників без відповіді на лікування, упродовж періоду ДОСЛ, були оцінені на предмет потенційного переходу до періоду ДПЛ під час 2-ї перерви в застосуванні препарату. Учасникам дозволялося переходити до періоду ДПЛ за умови, що вони не відповідали жодному з попередньо визначених критеріїв виключення, а результат їхніх аудіограм не перешкоджав їхньому переходу до періоду ДПЛ, а також за умови, що вони відповідали критеріям відсутності відповіді на лікування (тобто [бал за шкалою SALT на вихідному рівні – бал за шкалою SALT на 52-му тижні]/бал за шкалою SALT на вихідному рівні × 100 % < 30 %) на 52-му тижні.
12. Основні критерії включення	До дослідження залучали учасників віком від 18 до 75 років, які мали вогнищеву алопецію помірного й тяжкого ступенів (≥ 50 % втрати волосся волосистої частини голови [бал за шкалою SALT ≥ 50] і без ознак відростання волосся протягом попередніх 6 місяців; поточний епізод фіксованого випадіння волосся ≤ 7 років), виявлений під час скринінгу та візитів на вихідному рівні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Учасники отримували досліджувані препарати перорально в амбулаторних умовах. Учасників інструктували ковтати таблетки, запиваючи їх водою кімнатної температури загальним об'ємом близько 240 мл. Протягом початкового 24-тижневого періоду лікування замасковані PF-06651600, PF-06700841 і відповідні плацебо надавались у формі таблеток для перорального використання. Засліплення відбувалося в межах груп досліджуваних препаратів, а не між групами досліджуваних препаратів. Період ДОСЛ став одностороннім сліпим (відкритим для дослідника та спонсора, але засліпленим для пацієнта) після затвердження Поправки 4 до Протоколу. Період ДПЛ був відкритим. Опис досліджуваного препарату наведено в таблиці S2. **Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату** **Опис досліджуваного препарату** / **Номер партії постачальника** / **Номер партії компанії Pfizer** / **Дозування/вміст діючої речовини** / **Лікарська форма** Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: лактоза) / GR-SDM / 14-001667 / 0 мг / Таблетки Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: лактоза) / GR-SDM / 16-001360 / 0 мг / Таблетки

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: лактоза)	GR-SDM	16-004787	0 мг	Таблетки
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: дикальцію фосфат)	SW-SDM	16-002787	0 мг	Таблетки
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: дикальцію фосфат)	SW-SDM	16-005310	0 мг	Таблетки
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: дикальцію фосфат)	SW-SDM	16-001454	0 мг	Таблетки
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм (2 : 1, целюлоза мікрокристалічна: дикальцію фосфат)	SW-SDM	17-000620	0 мг	Таблетки
	PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	SW-SDM	16-005308	50 мг	Таблетки
	PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	SW-SDM	16-002785	50 мг	Таблетки
	PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	SW-SDM	17-000639	50 мг	Таблетки
	PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	SW-SDM	17-004590	50 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 5 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	GR SDM	16-005556	5 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 5 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	GR-SDM	16-001475	5 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 5 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	GR-SDM	17-000402	5 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 25 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	GR-SDM	16-001476	25 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 25 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	GR-SDM	17-000403	25 мг	Таблетки

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, 0 мг, таблетки для перорального застосування
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності охоплюють, зокрема наведене нижче. <u>Ступінь тяжкості алопеції (SALT)</u> SALT — це кількісна оцінка ступеня тяжкості вогнищевої алопеції (ВА) на основі втрати волосся на голові. Наочне представлення даних відобразило поділ волосся на голові на 4 квадранти: потилицю, верхню частину голови, ліву та праву сторони, причому для кожного з 4 квадрантів було точно визначено відсоток охопленої поверхні шкіри голови, що становило 24 %, 40 %, 18 % і 18 % від загальної площі поверхні шкіри голови відповідно. Вищий бал указує на більш тяжкий перебіг захворювання. <u>Загальна оцінка дослідника (IGA)</u> Клінічний експерт провів оцінку загального покращення ВА та призначив оцінку за шкалою IGA й категорію, як описано в таблиці S3. **Таблиця S3. Шкала загальної оцінки дослідником** **Бал** — **Опис** 0 — Без змін або подальшого випадіння волосся 1 — Відростання на 1–24 % 2 — Відростання на 25–49 % 3 — Відростання на 50–74 % 4 — Відростання на 75–99 % 5 — Відростання на 100 %

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання параметрів безпеки охоплювало, зокрема, фізикальні обстеження, моніторинг побічних реакцій (ПР), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, основні показники життєдіяльності та клініко-лабораторні аналізи щодо параметрів безпеки
18. Статистичні методи	**Аналіз ефективності** Для аналізу ефективності використовувалася повна вибірка для аналізу (FAS), яка охоплювала всіх рандомізованих учасників із призначеним рандомізованим лікуванням, незалежно від того, яке саме лікування, за наявності такого, вони отримували. Бінарні та категорійні дані (ЗВР за IGA) були представлені у формі значень частоти й відсотків. Поздовжні бінарні дані (SALT 30; 50; 75; 90 і 100) були проаналізовані за допомогою узагальненої лінійної змішаної моделі (GLMM). Якщо в моделі GLMM не спостерігалася конвергенція, було представлено оцінки за допомогою точного методу Чана та Чжана, що ґрунтується на підстановці даних учасників, які не відповідають на лікування, замість відсутніх даних (NRI). Безперервні дані (ЗВР і відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT) оцінювалися за допомогою моделей змішаних ефектів із повторними вимірюваннями (MMRM). Первинна кінцева точка (ЗВР у балі за шкалою SALT) була проаналізована на основі даних множинної імплікації (МІ) з використанням моделі MMRM і даних спостережуваних випадків (СВ) з використанням моделі випадкових коефіцієнтів. **Аналіз параметрів безпеки.** Для аналізу параметрів безпеки використовувалася відповідна вибірка, що складалася з усіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Усі дані з безпеки учасників за 3 періоди (початковий 24-тижневий період лікування, період ДОСЛ і період ДПЛ) були узагальнені описово за допомогою відповідних таблиць даних, описової статистики, категорійних узагальнень та (або) графічних презентацій
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 44 Ч/98 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 36,33/НД (18/68) років Расова приналежність: Б/А/І: 119/08/15
20. Результати ефективності	**Початковий 24-тижневий період лікування** <u>Первинна кінцева точка ефективності — зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT на 24-му тижні початкового 24-тижневого періоду лікування</u> Як у межах первинного аналізу (дані спостережень, MMRM), так і за результатами аналізу чутливості (дані множинної імплікації, MMRM, і дані СВ, модель випадкових коефіцієнтів) обидві групи лікування препаратами PF-06651600 і PF-06700841 досягли статистичної значущості в різниці з групою плацебо за ЗВР у балі за шкалою SALT на 24-му тижні. За результатами первинного аналізу різниця за методом найменших квадратів (МНК) з групою плацебо становила 31,14 % (95%-й довірчий інтервал [ДІ] = [18,78 %; 43,50 %]; p-значення Хохберга < 0,0001) для групи лікування препаратом PF-06651600 і 49,18 % (95%-й ДІ = [36,62 %; 61,74 %]; p-значення Хохберга < 0,0001) — для групи лікування препаратом PF-06700841. ЗВР за МНК в балі за шкалою SALT у групі

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	плацебо становило 1,41 % (стандартне відхилення [СВ] = 4,49 %), що є майже незначущим. Первинна кінцева точка (тобто ЗВР у балі за шкалою SALT на 24-му тижні) також була проаналізована для учасників із тотальною алопецією (ТА)/універсальною алопецією (УА). У популяції FAS було 20; 22 та 20 учасників з ТА/УА у групах PF-06651600, PF-06700841 і плацебо відповідно. На 24-му тижні статистично значуща різниця з групою плацебо за ЗВР у балі за шкалою SALT спостерігалася в обох групах лікування препаратом PF-06651600 (різниця за МНК з плацебо — 25,78 %; 90%-й ДІ = [7,98 %; 43,58 %]; p-значення = 0,0094) і PF-06700841 (різниця за МНК з плацебо — 46,61 %; 90%-й ДІ = [29,02 %; 64,20 %]; p-значення < 0,0001). ЗВР за МНК в балі за шкалою SALT у групі плацебо на 24-му тижні становила 1,81 % (СВ = 7,66 %), що є майже незначущим. <u>Ключова вторинна кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30) на 24-му тижні початкового 24-тижневого періоду лікування</u> На 24-му тижні частка (90%-й ДІ) учасників, які досягли SALT 30, становила 50,0 % (37,6 %; 62,4 %) у групі лікування препаратом PF-06651600 і 63,8 % (51,3 %; 74,9 %) — у групі лікування препаратом PF-06700841, порівняно з 2,1 % (0,2 %; 8,8 %) у групі плацебо (за методом Чана та Чжана, NRI). Збільшення частки учасників, які досягли SALT 30, було значущим в обох групах лікування, PF-06651600 (різниця з плацебо — 47,9 %; 90%-й ДІ = [34,2 %; 60,7 %]; p-значення < 0,0001) і PF-06700841 (різниця з плацебо — 61,7 %; 90%-й ДІ = [48,2 %; 73,6 %]; p-значення < 0,0001), порівняно з групою плацебо на 24-му тижні (за методом Чана та Чжана, NRI). Аналогічний результат дало використання методу GLMM на основі даних СВ. Серед учасників із ТА/УА на 24-му тижні спостерігалася значуща різниця в частці учасників із ТА/УА, які досягли SALT 30, як у групі лікування препаратом PF-06651600 (різниця з плацебо — 40,0 %; 90%-й ДІ = [21,4 %; 60,6 %]; p-значення = 0,0011), так і в групі лікування препаратом PF-06700841 (різниця з плацебо — 54,5 %; 90%-й ДІ = [35,2 %; 72,9 %]; p-значення < 0,0001) порівняно з групою плацебо (за методом Чана та Чжана, NRI). На 24-му тижні в групі плацебо не було жодного учасника з ТА/УА, який досягнув би SALT 30. <u>Інша вторинна кінцева точка — зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування</u> ЗВР у балі за шкалою SALT в обох групах лікування активним препаратом покращувалася й надалі, причому показники в групі лікування препаратом PF-06651600 достовірно відрізнялися від показників у групі плацебо вже на 6-му тижні (різниця за МНК з плацебо — 12,44 %, 90%-й ДІ = [5,42 %; 19,45 %], p-значення = 0,0019), а в групі лікування препаратом PF-06700841 — на 4-му тижні (різниця за МНК відносно плацебо — 7,70 %, 90%-й ДІ = [3,43 %; 11,97 %], p-значення = 0,0017) (ММРМ, дані СВ). Подібні результати спостерігалися серед учасників із ТА/УА (ММРМ, дані СВ). <u>Інша вторинна кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення</u>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30) упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування Частка учасників, які досягли SALT 30 в обох групах лікування активним препаратом, надалі збільшувалась, причому показники в групі лікування препаратом PF-06651600 достовірно відрізнялися від показників у групі плацебо вже на 6-му тижні (різниця з плацебо — 18,7 %, 90%-й ДІ = [7,0 %; 31,0 %], p-значення = 0,0022), а в групі лікування препаратом PF-06700841 — на 4-му тижні (різниця з плацебо — 12,8 %, 90%-й ДІ = [3,0 %; 24,0 %], p-значення = 0,0154) (за методом Чана та Чжана, NRI). Відповідь у групі плацебо була незначущою. Подібний результат спостерігався також серед учасників із ТА/УА (за методом Чана та Чжана, NRI). Інша вторинна кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 50 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 50) упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування Частка учасників, які досягли SALT 50 в обох групах лікування активним препаратом, надалі збільшувалась: показники в групі лікування препаратом PF-06651600 достовірно відрізнялися від показників у групі плацебо вже на 6-му тижні (різниця з плацебо — 10,4 %, 90%-й ДІ = [1,1 %; 21,1 %], p-значення = 0,0323), а в групі препарату PF-06700841 — уже на 4-му тижні (різниця з плацебо — 10,6 %, 90%-й ДІ = [3,6 %; 21,1 %], p-значення = 0,0117) (за методом Чана та Чжана, NRI). Відповідь у групі плацебо була незначущою. На 24-му тижні у групах лікування препаратом PF-06651600 (19; 39,6 %) і PF-06700841 (25; 53,2 %) спостерігалася більша частка учасників, які досягли SALT 50, порівняно з групою плацебо (1; 2,1 %); різниця з групою плацебо становила 37,5 % (90%-й ДІ = [24,5 %; 50,6 %]; p-значення < 0,0001) для групи лікування препаратом PF-06651600 і 51,1 % (90%-й ДІ = [37,9 %; 63,8 %]; p-значення < 0,0001) — для групи лікування препаратом PF-06700841 (за методом Чана та Чжана, NRI). Подібний результат спостерігався також серед учасників із ТА/УА (за методом Чана та Чжана, NRI). Інша вторинна кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 75 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 75) упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування Частка учасників, які досягли SALT 75 в обох групах лікування активним препаратом, значущою мірою надалі збільшувалася з 6-го по 24-й тиждень порівняно з групою плацебо, водночас відповідь у групі плацебо була незначущою (за методом Чана та Чжана, NRI). На 24-му тижні в групах лікування препаратами PF-06651600 (14; 29,2 %) і PF-06700841 (20; 42,6 %) спостерігалася більша частка учасників, які досягли SALT 75, порівняно з групою плацебо (1; 2,1 %); різниця (90%-й ДІ) з групою плацебо становила 27,0 % (90%-й ДІ = [15,0 %; 39,6 %]; p-значення = 0,0001) для групи лікування препаратом PF-06651600 і 40,4 %

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	(90%-й ДІ = [27,8 %; 53,5 %]; p-значення < 0,0001) — для групи лікування препаратом PF-06700841 (за методом Чана та Чжана, NRI). Подібний результат спостерігався також серед учасників із ТА/УА (за методом Чана та Чжана, NRI). <u>Інша вторинна кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 90 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 90) упродовж початкового</u> <u>24-тижневого періоду лікування</u> Частка учасників, які досягли SALT 90 в обох групах лікування активним препаратом, значущою мірою надалі збільшувалась, причому показники в групі лікування препаратом PF-06651600 достовірно відрізнялися від показників у групі плацебо вже на 12-му тижні (різниця з плацебо — 10,4 %, 90%-й ДІ = [3,4 %; 20,7 %], p-значення = 0,0123), а в групі лікування препаратом PF-06700841 — уже на 6-му тижні (різниця з плацебо — 6,4 %, 90%-й ДІ = [0,2 %; 15,7 %], p-значення = 0,046), водночас жоден пацієнт із групи плацебо не досягнув SALT 90 ні на 6-му, ні на 12-му тижнях (за методом Чана та Чжана, NRI). На 24-му тижні різниця з групою плацебо в частці учасників, які досягли SALT 90, становила 25,0 % (90%-й ДІ = [15,1 %; 37,3 %]; p-значення = 0,0001) для групи лікування препаратом PF-06651600 і 34,0 % (90%-й ДІ = [22,7 %; 47,0 %]; p-значення < 0,0001) — для групи лікування препаратом PF-06700841 (за методом Чана та Чжана, NRI). Подібний результат спостерігався також серед учасників із ТА/УА (за методом Чана та Чжана, NRI). <u>Інша вторинна кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення 100 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 100) упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування</u> Жоден учасник із груп лікування активним препаратом не досягнув SALT 100 до 8-го тижня, водночас значуще покращення спостерігалося в групі лікування препаратом PF-06651600 на 24-му тижні та в групі лікування препаратом PF-06700841 починаючи з 12-го тижня, порівняно з групою плацебо, а жоден учасник із групи плацебо не досягнув SALT 100 впродовж усього початкового 24-тижневого періоду лікування (за методом Чана та Чжана, NRI). На 24-му тижні різниця (90%-й ДІ) з групою плацебо у частці учасників, які досягли SALT 100, становила 12,5 % (90%-й ДІ = [5,1 %; 23,2 %]; p-значення = 0,0067) у групі лікування препаратом PF-06651600 і 12,8 % (90%-й ДІ = [5,2 %; 23,6 %]; p-значення = 0,0058) — у групі лікування препаратом PF-06700841 (за методом Чана та Чжана, NRI). <u>Інша вторинна кінцева точка — оцінка за шкалою IGA впродовж початкового</u> <u>24-тижневого періоду лікування</u> Усі 142 пацієнти на вихідному рівні належали до категорії «без змін або подальшого випадіння волосся» за шкалою IGA. Починаючи з 4-го тижня в групах лікування активним препаратом спостерігалося чисельне зменшення частки учасників «без змін або подальшого випадіння волосся» (60,4 % і 44,7 % для груп лікування препаратами PF-06651600 і PF-06700841 відповідно) порівняно з групою плацебо (83,7 %); 31,3 %;

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	40,4 % і 14,0 % учасників досягли «відростання на 1–24 %» у групах PF-06651600, PF-06700841 і плацебо відповідно. З 4-го по 24-й тиждень частка учасників з відростанням волосся на 25–100 % надалі зростала у 2 групах лікування активним препаратом порівняно зі стабільно низьким відсотком у групі плацебо. На 24-му тижні 29,5 % (13/44); 45,0 % (18/40) і 2,9 % (1/35) учасників досягли «відростання на 50–99 %» у групах лікування препаратами PF-06651600, PF-06700841 і плацебо відповідно; 13,6 % (6/44) і 17,5 % (7/40) учасників досягли «відростання на 100%» у групах лікування препаратами PF-06651600 і PF-06700841 відповідно, водночас жоден пацієнт у групі плацебо «відростання на 100 %» не досягнув. <u>Інша вторинна кінцева точка — відсоткова зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування</u> Відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT в обох групах лікування активним препаратом надалі зростала, причому показники в групі лікування препаратом PF-06651600 значущою мірою відрізнялися від показників у групі плацебо вже на 6-му тижні, а в групі лікування препаратом PF-06700841 — на 4-му тижні; відповідь у групі плацебо була майже незначущою (MMRM, дані СВ). На 24-му тижні оцінена за МНК відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT була вищою в групах лікування препаратами PF-06651600 (40,10 %; 90%-й ДІ = [31,75 %; 48,46 %]) і PF-06700841 (60,14 %; 90%-й ДІ = [51,51 %; 68,77 %]) порівняно з групою плацебо (0,43 %; 90%-й ДІ = [–8,20 %; 9,06 %]); різниця за МНК з групою плацебо у відсотковому ЗВР у балі за шкалою SALT становила 39,67 % (90%-й ДІ = [27,66 %; 51,68 %]; p-значення < 0,0001) для групи лікування препаратом PF-06651600 і 59,71 % (90%-й ДІ = [47,51 %; 71,92 %]; p-значення < 0,0001) — для групи лікування препаратом PF-06700841 (MMRM, дані СВ). **Період додаткового одностороннього сліпого лікування (ДОСЛ)** Щодо відрізка часу для пацієнтів без відповіді на лікування та відрізка часу припинення застосування препарату, то 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й і 24-й тижні відповідають 30-му, 32-му, 34-му, 36-му, 40-му, 44-му, 48-му і 52-му тижням дослідження відповідно. Загалом візити в межах дослідження (тобто 30-й, 32-й, 34-й, 36-й, 40-й, 44-й, 48-й і 52-й тижні) описано в наступних розділах стислого огляду звіту з клінічного дослідження (ЗКД). Щодо відрізка часу повторного лікування, то візити впродовж лікування активним препаратом (ЛАП) (тобто, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й і 24-й тижні ЛАП) описано в наступних відповідних розділах стислого огляду ЗКД. Наприклад, 2-й тиждень ЛАП означає другий тиждень після того, як пацієнт відновив лікування активним препаратом упродовж відрізка часу повторного лікування. <u>Кінцева точка дослідження — час досягнення критерію повторного лікування впродовж періоду ДОСЛ</u> Медіана часу (зокрема 4-тижнева перерва в застосуванні препарату) до повторного лікування становила 16,1 тижня в пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06651600 і 24,1 тижня — у пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06700841. У межах аналізу Каплана — Меєра для досягнення

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

критерію повторного лікування використовувався календарний час, і тому, станом на 28 календарних тижнів (зокрема 4-тижневу перерву в застосуванні препарату) після візиту на
24-му тижні (кінець початкового 24-тижневого періоду лікування),
4 пацієнти з відповіддю на препарат PF-06651600 і 10 пацієнтів із відповіддю на препарат
PF-06700841 не досягли критерію повторного лікування. Однак, за даними запланованого візиту, на 24-му тижні відрізка часу припинення застосування препарату 4 (8,3 %) пацієнти з відповіддю на препарат PF-06651600 і 9 (19,1 %) пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06700841 не досягли критерію повторного лікування та завершили відрізок часу припинення застосування препарату.

Пошукова кінцева точка — зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT упродовж періоду ДОСЛ

- Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 → PF-06651600; PF-06700841 → PF-06700841)

  Для пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, середнє значення (середнє відхилення, СВ) ЗВР у балі за шкалою SALT на вихідному рівні періоду ДОСЛ (28-й тиждень) становила 3,3 % (8,91 %). На 52-му тижні після чергового 24-тижневого курсу лікування препаратом PF-06651600 ЗВР за МНК (90%-й ДІ) у балі за шкалою SALT становила 8,94 % (3,57 %; 14,31 %); різниця за МНК з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 7,06 % (90%-й ДІ = [0,75 %; 13,38 %]; p-значення = 0,0332).

  Для пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, середнє значення (середнє відхилення, СВ) ЗВР у балі за шкалою SALT на вихідному рівні періоду ДОСЛ (28-й тиждень) становила 3,0 % (5,83 %). На 52-му тижні після чергового 24-тижневого курсу лікування препаратом PF-06700841 ЗВР за МНК (90%-й ДІ) у балі за шкалою SALT становила 4,89 % (-5,04 %; 14,82 %); різниця за МНК з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 3,01 % (90%-й ДІ = [-7,47 %; 13,49 %]; p-значення = 0,3173).

- Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 → PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 → PF-06700841)

  Щодо пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групах PF-06651600 і PF-06700841, то в обох випадках спостерігалося зниження в балі за шкалою SALT упродовж періоду ДОСЛ. На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) середнє значення (СВ) ЗВР у балі за шкалою SALT становило 0,4 % (9,31 %) для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, і 0,3 % (6,83 %) — для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841. На 52-му тижні ЗВР за МНК (90%-м ДІ) у балі за шкалою SALT становила 30,79 % (22,62 %; 38,96 %) для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, і 60,43 % (51,82 %; 69,05 %) — для пацієнтів,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841. ЗВР у балі за шкалою SALT на 52-му тижні було значущим для пацієнтів, які не відповіли на плацебо як у групі препарату PF-06651600 (різниця за МНК з плацебо — 28,88 %; 90%-й ДІ = [20,20 %; 37,56 %]; p-значення < 0,0001), так і в групі препарату PF-06700841 (різниця за МНК з плацебо — 58,53 %; 90%-й ДІ = [49,42 %; 67,63 %]; p-значення < 0,0001), порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування.

- Пацієнти, які відповіли на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600; PF-06700841 → плацебо → PF-06700841)

Загалом як пацієнти з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600, так і пацієнти з відповіддю на повторне лікування препаратом
PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування постійно демонстрували зниження в балі за шкалою SALT у межах періоду ДОСЛ порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування.

Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) середнє значення (СВ) ЗВР у балі за шкалою SALT становило 23,8 % (25,64 %). На 24-му тижні ЛАП ЗВР за МНК (90%-й ДІ) у балі за шкалою SALT становило 57,64 % (48,32 %; 66,96 %); різниця за МНК (90%-й ДІ) з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні лікування становила 55,94 % (45,42 %; 66,46 %), що було значущим (p-значення < 0,0001).

Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) середнє значення (СВ) ЗВР у балі за шкалою SALT становило 26,0 % (24,99 %). На 24-му тижні ЛАП ЗВР за МНК (90%-й ДІ) у балі за шкалою SALT становило 60,07 % (51,04 %; 69,11 %); різниця за МНК (90%-й ДІ) з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні лікування становила 58,37 % (48,11 %; 68,64 %), що було значущим (p-значення < 0,0001).

Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30) упродовж періоду ДОСЛ

- Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 → PF-06651600; PF-06700841 PF-06700841)

Щодо пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, то спостерігалося вкрай незначне збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 30 у межах періоду ДОСЛ, порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування. На вихідному рівні ДОСЛ (28-й

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, не досягнув SALT 30. На 52-му тижні частка учасників, які досягли SALT 30, становила 12,5 % (2/16; 90%-й ДІ = [3,4 %; 33,3 %]); різниця з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 10,4 % (90%-й ДІ = [–1,5 %; 31,8 %]; p-значення = 0,1247).

Жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, не досягнув SALT 30 ні на вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень), ні впродовж періоду ДОСЛ.

- Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 PF-06700841)

Щодо пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групах препаратів PF-06651600 і PF-06700841, то в обох випадках спостерігалося збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 30 у межах періоду ДОСЛ, порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування. На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на плацебо у групах препаратів PF-06651600 або PF-06700841, не досягнув SALT 30. На 52-му тижні частка пацієнтів, які досягли SALT 30, становила 29,4 % (5/17; 90%-й ДІ = [14,0 %; 50,0 %]) серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, і 66,7 % (8/12; 90%-й ДІ = [39,8 %; 84,6 %]) — серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, порівняно з 2,1 % (1/47; 90%-й ДІ = [0,2 %; 8,8 %]) у групі плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні. Збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 30 на 52-му тижні, було значущим як для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600 (різниця з плацебо — 27,3 %; 90%-й ДІ = [8,5 %; 49,6 %]; p-значення = 0,0020), так і для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841 (різниця з плацебо — 64,5 %; 90%-й ДІ = [38,4 %; 84,5 %]; p-значення < 0,0001), порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого курсу лікування на 24-му тижні.

- Пацієнти з відповіддю на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо PF-06651600; PF-06700841 плацебо → PF-06700841)

Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування частка пацієнтів, які досягли SALT 30, становила 50,0 % (7/14) на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) і 57,1 % (8/14; 90%-й ДІ = [35,5 %; 77,6 %]) на 24-му тижні ЛАП; різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 у періоді ДОСЛ і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні ЛАП / 24-му тижні становила 55,0 % (90%-й ДІ = [31,6 %; 76,0 %]; p-значення < 0,0001).

Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування частка

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

пацієнтів, які досягли SALT 30, становила 40 % (6/15) на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) і 53,3 % (8/15; 90%-й ДІ = [32,5 %; 75,3 %]) на 24-му тижні ЛАП; різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 у періоді ДОСЛ і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні ЛАП / 24-му тижні становила 51,2 % (90%-й ДІ = [28,9 %; 72,2 %]; p-значення < 0,0001).

Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 50 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 50) упродовж періоду ДОСЛ

- Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 PF-06651600; PF-06700841 → PF-06700841)

  Щодо пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі PF-06651600, то спостерігалося вкрай незначне (ледь помітне) збільшення частки учасників, які досягли SALT 50 упродовж періоду ДОСЛ. На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, не досягнув SALT 50. На 52-му тижні частка учасників, які досягли SALT 50, становила 6,3 % (1/16; 90%-й ДІ = [0,7 %; 23,5 %]); різниця в частці учасників, які досягли SALT 50, з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 4,1 % (90%-й ДІ = [–5,3 %; 23,0 %]; p-значення = 0,3061).

  Жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, не досягнув SALT 50 ні на вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень), ні впродовж періоду ДОСЛ.

- Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 PF-06700841)

  Щодо пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групах препаратів PF-06651600 і PF-06700841, то з 34-го по 52-й тиждень в обох випадках частка учасників, які досягли SALT 50, збільшилася порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування.

  На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на плацебо у групах препаратів PF-06651600 або PF-06700841, не досягнув SALT 50.

  На 52-му тижні частка пацієнтів, які досягли SALT 50, становила 29,4 % (5/17; 90%-й ДІ = [14,0 %; 50,0 %]) серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, і 66,7 % (8/12; 90%-й ДІ = [39,8 %; 84,6 %]). Збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 50 на 52-му тижні, було значущим як серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600 (різниця з плацебо — 27,3 %; 90%-й ДІ = [8,5 %; 49,6 %]; p-значення = 0,0020), так серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841 (різниця з плацебо — 64,5 %; 90%-й ДІ = [38,4 %; 84,5 %]; p-значення < 0,0001), порівняно з групою плацебо в межах початкового

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	24-тижневого періоду лікування. - Пацієнти з відповіддю на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600; PF-06700841 плацебо → PF-06700841) Серед пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування частка учасників, які досягли SALT 50, становила 35,7 % (5/14) на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) і зменшилася до 14,3 % (2/14) на 2-му тижні ЛАП. На 24-му тижні ЛАП частка учасників, які досягли SALT 50, становила 50,0 % (7/14; 90%-й ДІ = [26,4 %; 73,6 %]); різниця з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні ЛАП/24-му тижні становила 47,9 % (90%-й ДІ = [25,3 %; 70,0 %]; p-значення < 0,0001). Серед пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування частка учасників, які досягли SALT 50, становила 33,3 % (5/15) на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) і зменшилася до 20,0 % (3/15) на 2-му тижні ЛАП. На 24-му тижні ЛАП частка учасників, які досягли SALT 50, становила 46,7 % (7/15; 90%-й ДІ = [24,7 %; 67,5 %]); різниця з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні ЛАП/24-му тижні становила 44,5 % (90%-й ДІ = [23,2 %; 66,5 %]; p-значення < 0,0001). Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 75 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 75) упродовж періоду ДОСЛ - Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 → PF-06651600; PF-06700841 → PF-06700841) Серед пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, спостерігалося вкрай незначне (ледь помітне) збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 75 упродовж періоду ДОСЛ. На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, не досягнув SALT 75. На 52-му тижні частка учасників, які досягли SALT 75, становила 6,3 % (1/16; 90%-й ДІ = [0,7 %; 23,5 %]); різниця в частці учасників, які досягли SALT 75, з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 4,1 % (90%-й ДІ = [–5,3 %; 23,0 %]; p-значення = 0,3061). Жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, не досягнув SALT 75 ні на вихідному рівні ДОСЛ, ні впродовж періоду ДОСЛ. - Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 PF-06700841)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Щодо пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групах препаратів PF-06700841 і PF-06651600, то в обох випадках спостерігалося збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 75, порівняно з групою плацебо під час початкового 24-тижневого періоду лікування.

На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на плацебо у групах препаратів PF-06651600 або PF-06700841, не досягнув SALT 75.

На 52-му тижні частка учасників, які досягли SALT 75, становила 29,4 % (5/17; 90%-й ДІ = [14,0 %; 50,0 %]) серед учасників, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, і 66,7 % (8/12; 90%-й ДІ = [39,8 %; 84,6 %]) — серед учасників, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841. Збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 75 на 52-му тижні, було значущим як для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600 (різниця з плацебо — 27,3 %; 90%-й ДІ = [8,5 %; 49,6 %]; p-значення = 0,0020), так і для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841 (різниця з плацебо — 64,5 %; 90%-й ДІ = [38,4 %; 84,5 %]; p-значення < 0,0001), порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні.

- Пацієнти, які відповіли на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600; PF-06700841 → плацебо → PF-06700841)

Значуще збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 75, спостерігалося впродовж відрізка часу повторного лікування періоду ДОСЛ починаючи з 6-го тижня ЛАП для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 і 8-го тижня ЛАП — для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841, порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування.

На вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) жоден із пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 або препаратом PF-06700841 не досягнув SALT 75.

Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування частка пацієнтів, які досягли SALT 75, становила 35,7 % (5/14; 90%-й ДІ = [16,3 %; 59,4 %]) на 24-му тижні ЛАП; різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 на 24-му тижні ЛАП і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні становила 33,6 % (90%-й ДІ = [14,1 %; 57,2 %]; p-значення = 0,0008).

Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування частка пацієнтів, які досягли SALT 75 на 24-му тижні ЛАП, становила 40,0 % (6/15; 90%-й ДІ = [20,5 %; 64,0 %]); різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 на 24-му

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	тижні ЛАП і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування на 24-му тижні становила 37,9 % (90%-й ДІ = [17,9 %; 60,3 %]; p-значення = 0,0002). Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 90 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 90) упродовж періоду ДОСЛ - Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 → PF-06651600; PF-06700841 → PF-06700841) Жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600 або PF-06700841, не досягнув SALT 90 ні на вихідному рівні ДОСЛ, ні впродовж періоду ДОСЛ. - Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 PF-06700841) Значущого збільшення частки учасників, які досягли SALT 90, серед учасників, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, у періоді ДОСЛ порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування до 52-го тижня не спостерігалося; водночас серед учасників, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, із 40-го по 52-й тиждень періоду ДОСЛ спостерігалися значущі покращення порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування. На вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень) жоден із пацієнтів, які не відповіли на плацебо, не досягнув SALT 90. На 52-му тижні частка пацієнтів, які досягли SALT 90, серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, становила 17,6 % (3/17; 90%-й ДІ = [6,7 %; 36,4 %]), водночас частка пацієнтів, які досягли SALT 90, серед пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, становила 50,0 % (6/12; 90%-й ДІ = [27,1 %; 72,9 %]). На 52-му тижні збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 90, було значущим як для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600 (різниця з плацебо — 17,6 %; 90%-й ДІ = [5,0 %; 39,6 %]; p-значення = 0,0048), так і для пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841 (різниця з плацебо — 50,0%; 90%-й ДІ = [24,5 %; 75,5 %]; p-значення < 0,0001), порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування. - Пацієнти, які відповіли на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600; PF-06700841 → плацебо → PF-06700841) Як пацієнти з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600, так і пацієнти з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізку часу повторного лікування

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	послідовно демонстрували значуще збільшення частки учасників, які досягли SALT 90 з 12-го до 24-го тижня ЛАП у періоді ДОСЛ, порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування. На вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП) жоден із пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 або препаратом PF-06700841 не досягнув SALT 90. Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування частка учасників, які досягли SALT 90 на 24-му тижні ЛАП, становила 28,6 % (4/14; 90%-й ДІ = [13,1 %; 54,0 %]), а різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 28,6 % (90%-й ДІ = [10,4 %; 54,0 %]; p-значення = 0,0005) на 24-му тижні ЛАП / 24-му тижні. Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування частка пацієнтів, які досягли SALT 90 на 24-му тижні ЛАП, становила 40,0 % (6/15; 90%-й ДІ = [20,5 %; 64,0 %]), а різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 40,0 % (90%-й ДІ = [19,1 %; 64,0 %]; p-значення < 0,0001) на 24-му тижні ЛАП / 24-му тижні. Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення 100 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 100) упродовж періоду ДОСЛ - Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 PF-06651600; PF-06700841 → PF-06700841) Жоден із пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600 або PF-06700841, не досягнув SALT 100 ні на вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень), ні впродовж періоду ДОСЛ. - Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 PF-06700841) Жоден із пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, не досягнув SALT 100 ні на вихідному рівні ДОСЛ (28-й тиждень), ні впродовж періоду ДОСЛ. Жоден із пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, не досягнув SALT 100 на вихідному рівні ДОСЛ; водночас 1 (8,3 %; 90%-й ДІ = [0,9 %; 31,5 %]) пацієнт, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06700841, досягнув SALT 100 на 52-му тижні.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	- Пацієнти, які відповіли на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600; PF-06700841 → плацебо → PF-06700841) Жоден із пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратами PF-06651600 або PF-06700841 не досягнув SALT 100 на вихідному рівні ДОСЛ (1-й день ЛАП). Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування частка учасників, які досягли SALT 100 на 24-му тижні ЛАП, становила 14,3 % (2/14; 90%-й ДІ = [3,9 %; 36,5 %]), а різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600 і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 14,3 % (90%-й ДІ = [2,4 %; 38,5 %]; p-значення = 0,0166) на 24-му тижні ЛАП / 24-му тижні. Для пацієнтів із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу повторного лікування частка учасників, які досягли SALT 100 на 24-му тижні ЛАП, становила 20,0 % (3/15; 90%-й ДІ = [7,6 %; 42,3 %]), а різниця між пацієнтами з відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 і групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 20,0 % (90%-й ДІ = [5,7 %; 44,0 %]; p-значення = 0,0035) на 24-му тижні ЛАП / 24-му тижні. Пошукова кінцева точка — зміна від вихідного рівня за шкалою IGA впродовж періоду ДОСЛ - Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом (PF-06651600 PF-06651600; PF-06700841 → PF-06700841) На 52-му тижні частка учасників, які досягли ≥ 50 % відростання волосся серед учасників, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, становила 0 (відростання на 50–74 %), 7,7 % (1/13, відростання на 75–99 %) і 0 (відростання на 100 %); жоден із учасників, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, не досягнув ≥ 50 % відростання волосся впродовж періоду ДОСЛ; частка в групі плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 0 (відростання на 50–74 %), 2,9 % (1/35, відростання на 75–99 %) і 0 (відростання на 100 %). - Пацієнти, які не відповіли на плацебо (плацебо, відповідне препарату PF-06651600 PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 PF-06700841) На 52-му тижні частка учасників, які досягли ≥ 50 % відростання волосся серед учасників, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06651600, становила 0 (відростання на 50–74 %), 41,7 % (5/12, відростання на 75–99 %) і 0 (відростання на 100 %); частка учасників, які досягли ≥ 50 % відростання волосся серед учасників, які не

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, становила 0 (відростання на 50–74 %), 63,6 % (7/11, відростання на 75–99 %) і 9,1 % (1/11, відростання на 100 %); частка в групі плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування становила 0 (відростання на 50–74 %), 2,9 % (1/35, 75-99% відростання) і 0 (відростання на 100 %). - Відрізок часу припинення застосування препарату Щодо пацієнтів із відповіддю на препарати PF-06651600 і PF-06700841, які отримували плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату, то майже жоден пацієнт не потрапив до категорії «без змін або подальшого випадіння волосся»; водночас у групі плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування більшість учасників перебували в категорії «без змін або подальшого випадіння волосся» у всіх часових точках. Частки учасників з відростанням волосся ≥ 50 % як серед учасників із відповіддю на лікування препаратом PF-06651600, так і серед учасників із відповіддю на лікування препаратом PF-06700841, які отримували плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату, були стабільними протягом усього відрізка часу припинення застосування препарату та стабільно вищими порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування. - Пацієнти з відповіддю на повторне лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600; PF-06700841 плацебо → PF-06700841) Починаючи з 6-го тижня відрізка часу повторного лікування (тобто з 6-го тижня ЛАП) майже жоден пацієнт не потрапив до категорії «без змін або подальшого випадіння волосся»; водночас у групі плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування більшість учасників перебували в категорії «без змін або подальшого випадіння волосся» у всіх часових точках. Частка учасників з відростанням волосся ≥ 50 % як серед учасників із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06651600, так і серед учасників із відповіддю на повторне лікування препаратом PF-06700841 збільшилася, після чого залишалася стабільною впродовж відрізка часу повторного лікування. На 24-му тижні періоду лікування (тобто на 24-му тижні ЛАП) більшість учасників із відповіддю як на лікування препаратом PF-06651600, так і на лікування препаратом PF-06700841 належали до таких категорій відростання волосся ≥ 50 %: 22,2 % (2/9, відростання на 50–74 %), 33,3 % (3/9, відростання на 75–99 %) і 22,2 % (2/9, відростання на 100 %) серед пацієнтів із відповіддю на лікування препаратом PF-06651600; 10,0 % (1/10, відростання на 50–74 %), 30,0 % (3/10, відростання на 75–99 %) та 30,0 % (3/10, відростання на 100 %) серед пацієнтів із відповіддю на лікування препаратом PF-06700841, водночас частка в групі плацебо на 24-му тижні початкового 24-тижневого періоду лікування становила 0 (відростання на 50–74 %),

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

2,9 % (1/35, відростання на 75–99 %) і 0 (відростання на 100 %).

Період додаткового перехресного лікування (ДПЛ)

Показником вихідного рівня для періоду ДПЛ було визначено останнє вимірювання на 52-му тижні.

Лікування учасників у періоді ДПЛ підлягало взаємній заміні (тобто пацієнти, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841 на 52-му тижні, упродовж періоду ДПЛ отримували лікування препаратом PF-06651600; пацієнти, які не відповіли на лікування препаратом PF-06651600 на 52-му тижні, упродовж періоду ДПЛ отримували лікування препаратом PF-06700841). Візити в межах дослідження впродовж періоду ДПЛ позначаються як 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й і 24-й тижні перехресного лікування (ПЛ), що означає кінець 2-го, 4-го, 6-го, 8-го, 12-го, 16-го, 20-го і 24-го тижнів лікування активним препаратом упродовж періоду ДПЛ відповідно.

Пошукова кінцева точка — зміна від вихідного рівня в балі за шкалою SALT упродовж періоду ДПЛ

[redacted]

Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30) упродовж періоду ДПЛ

[redacted]

Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення ≥ 50 %, ≥ 75 % і ≥ 90 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 50, SALT 75 та SALT 90) упродовж періоду ДПЛ

[redacted]

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	[redacted] Пошукова кінцева точка — частка учасників, які досягли покращення 100 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 100) упродовж періоду ДПЛ [redacted] Пошукова кінцева точка — зміна від вихідного рівня за шкалою IGA впродовж періоду ДПЛ [redacted]
21. Результати безпеки	**Початковий 24-тижневий період лікування** Побічні реакції Протягом початкового 24-тижневого періоду лікування випадків смерті зареєстровано не було. Загалом у 103 учасників зареєстровано 311 побічних реакцій, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), з яких 84 ПРВППЛ, про які повідомлялося в 47 учасників, вважалися такими, що пов’язані з лікуванням. Кількість (відсоткова частка) учасників із пов’язаними з лікуванням ПРВППЛ у групі лікування препаратом PF-06651600, групі лікування препаратом PF-06700841 і групі плацебо становила 13 (27,1 %), 20 (42,6 %) і 14 (29,8 %) відповідно. Загалом у 2 учасників (група лікування препаратом PF-06700841) виникли серйозні ПР (СПР), пов’язані з лікуванням (рабдоміоліз, в обох випадках не пов’язані з досліджуваним препаратом, як визначив дослідник), і в 3 учасників (1 у групі плацебо та 2 у групі лікування препаратом PF-06700841) виникли тяжкі ПРВППЛ (пов’язані з лікуванням в 1 пацієнта в групі лікування препаратом PF-06700841). Більшість зареєстрованих ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Системно-органними класами (СОК) з найбільшим відсотком учасників були «Інфекції та інвазії» (44,4 %), «Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин» (24,6 %), «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (21,1 %) і «Порушення з боку нервової системи» (16,2 %) для ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, а також «Інфекції та інвазії» (12,0 %), «Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин» (10,6 %) і «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (10,6 %) для ПРВППЛ, пов'язаних із лікуванням.

Найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості за такими переважними термінами в порядку зменшення частоти: інфекція верхніх дихальних шляхів (14,1 %), назофарингіт (11,3 %), головний біль (10,6 %) та акне (8,5 %). Найчастіше повідомлялося про такі пов'язані з лікуванням ПРВППЛ, як інфекція верхніх дихальних шляхів (4,9 %), акне (4,2 %), нудота (4,2 %) і головний біль (3,5 %).

Загалом 4 (2,8 %) пацієнти припинили участь у дослідженні через ПР: по 2 (4,3 %) пацієнти в групі плацебо (помірний нефролітіаз, не пов'язаний із застосуванням досліджуваного препарату; легка нейросенсорна глухота, пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату) і в групі препарату PF-06700841 (помірний і тяжкий рабдоміоліз відповідно, не пов'язаний із застосуванням досліджуваного препарату). Загалом 5 (3,5 %) учасників припинили застосування досліджуваного препарату через ПР і продовжили участь у дослідженні: 1 учасник із групи плацебо (ОА тяжкого ступеню, не пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату) і по 2 учасника з груп лікування препаратами PF-06651600 (помірний ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням досліджуваного препарату; помірне підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, не пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату) та PF-06700841 (помірне підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату; тяжка нейтропенія, пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату).

<u>Клініко-лабораторні дослідження</u>
Без урахування відхилень показників від норми на вихідному рівні в 103 (73,0 %) з 141 учасників, які підлягали лабораторним дослідженням, були виявлені відхилення лабораторних показників від норми: 32 (69,6 %) учасників із групи плацебо, 35 (72,9 %) учасника в групі лікування препаратом PF-06651600 і 36 (76,6 %) учасників у групі лікування препаратом PF-06700841. Загалом найчастіші відхилення лабораторних показників від норми стосувалися лейкоцитарної естерази (≥ 1) (44 [31,2 %] пацієнти) і гемоглобіну в сечі (≥ 1) (42 [29,8 %] пацієнти) в аналізі сечі.

Найчастішим критерієм повторного проведення аналізів було загальне число нейтрофілів (абсолютне) < 2×10^3/мм^3, про що повідомлялось у 20 (14,2 %) учасників: 9 (19,6 %) учасників із групи плацебо, 3 (6,3 %) учасника в групі лікування препаратом PF-06651600 і 8 (17,0 %) учасників у групі лікування препаратом PF-06700841.

У початковому 24-тижневому періоді лікування в 1 учасника в групі

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	лікування препаратом PF-06651600 спостерігалося зниження рівня лімфоцитів 3-го ступеня на 29-й день дослідження, а в 2 учасників у групі лікування препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження рівня нейтрофілів 3-го ступеня на 182-й та 29-й день дослідження відповідно. *Ліпіди.* Клінічно значущих змін ліпідного профілю в жодній групі лікування не спостерігалося. *Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ).* У двох (2) учасників у групі плацебо та 13 учасників у групі лікування препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну на ≥ 30 % від вихідного рівня впродовж початкового 24-тижневого періоду лікування, але жодне з таких знижень не супроводжувалося супутнім зниженням рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С на ≥ 30 %. У жодного учасника з групи лікування препаратом PF-06651600 не було зареєстровано зниження рШКФ ні за рівнем сироваткового креатиніну, ні за рівнем сироваткового цистатину С на ≥ 30 % від вихідного рівня. Незначне зниження рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну спостерігалося в групі лікування препаратом PF-06700841 із середнім [90%-й ДІ] відсотковим ЗВР –15,98 % (–18,97 %; –12,98 %) на 24-му тижні, водночас у групах плацебо та PF-06651600 цей показник залишався аналогічним значенню на вихідному рівні. У кожній групі (тобто в групі лікування препаратом PF-06651600, групі лікування препаратом PF-06700841 і групі плацебо) показник рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С впродовж початкового 24-тижневого періоду лікування залишався аналогічним значенню на вихідному рівні. *Сироватковий креатинін і цистатин С.* Рівень сироваткового креатиніну як у групі плацебо, так і в групі лікування препаратом PF-06651600 залишався аналогічним значенню на вихідному рівні протягом усього початкового 24-тижневого періоду лікування. У групі лікування препаратом PF-06700841 спостерігалося незначне підвищення рівня сироваткового креатиніну протягом усього початкового 24-тижневого періоду лікування із середнім (90%-й ДІ) відсотковим ЗВР 21,00 % (17,79 %; 24,20 %) і 19,65 % (15,82 %; 23,47 %) на 2-му та 24-му тижнях відповідно. Запропонована гіпотеза щодо спостережуваного підвищення рівня сироваткового креатиніну пов’язана з пригніченням транспорту креатиніну в нирках (тобто транспортно опосередкованою, а не нефротоксичною дією), що ґрунтується на здатності PF-06700841 пригнічувати нирковий транспортер органічних катіонів 2-го типу (OCT2), для якого креатинін є субстратом. У кожній групі рівень цистатину С протягом початкового 24-тижневого періоду лікування залишався аналогічним значенню на вихідному рівні. *Креатинфосфокіназа (КФК).* У групі плацебо рівень КФК залишався аналогічним значенню на вихідному рівні. В обох групах лікування активним препаратом спостерігалося підвищення рівня КФК протягом початкового 24-тижневого періоду лікування. Середня (90%-й ДІ) відсоткова ЗВР у групі лікування препаратом PF-06651600 на 2-му та 24-

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	му тижнях становила 17,79 % (2,32 %; 33,25 %) і 21,38 % (10,68 %; 32,09 %) відповідно; ці значення в групі лікування препаратом PF-06700841 під час зазначених 2 візитів становили 81,73 % (64,32 %; 99,13 %) і 157,37 % (–5,89 %; 320,64 %) відповідно. Підвищені рівні КФК, які щонайменше в 3 рази перевищували верхню межу норми (ВМН), були зареєстровані в 1 пацієнта в групі лікування препаратом PF-06651600 і в 9 учасників у групі лікування препаратом PF-06700841. Повідомлялося про ПРВППЛ підвищення креатинфосфокінази в крові в 1 (2,1 %) пацієнта в групі лікування препаратом PF-06651600 (помірного ступеня тяжкості, не пов'язаного з досліджуваним препаратом) і 2 (4,3 %) учасників у групі лікування препаратом PF-06700841 (легкого ступеня тяжкості, не пов'язаного з досліджуваним препаратом; помірного ступеня тяжкості, пов'язаного з досліджуваним препаратом). *Функціональні проби печінки (ФПП).* У кожній групі рівні білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) залишалися аналогічними значенням на вихідному рівні під час більшості візитів. В 1 (2,1 %) учасника в групі лікування препаратом PF-06651600 було зареєстровано ПРВППЛ, пов'язану з підвищенням показників ФПП (легкого ступеня тяжкості, пов'язану із застосуванням досліджуваного препарату). В 1 (2,1 %) учасника в групі лікування препаратом PF-06700841 повідомлялося про ПРВППЛ підвищення рівня трансаміназ (легкого ступеня тяжкості, не пов'язаного із застосуванням досліджуваного препарату). *Клінічний аналіз крові.* Загалом показники клінічного аналізу крові залишалися аналогічними значенням на вихідному рівні. Повідомлялося про ПРВППЛ нейтропенії в 1 учасника в групі лікування препаратом PF-06700841 (тяжка, пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату). Повідомлялося про ПРВППЛ зниження кількості нейтрофілів: в 1 пацієнта в групі плацебо (легкого ступеня тяжкості, не пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату) і в 3 учасників у групі лікування препаратом PF-06700841 (усі випадки були легкого ступеня тяжкості, причому у 2 з 3 учасників такі випадки вважалися пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату). <u>Основні показники життєдіяльності, ЕКГ, фізикальні обстеження та інші пов'язані з безпекою спостереження</u> Загалом у 3 (2,1 %) учасників (по 1 учаснику в кожній групі лікування) діастолічний артеріальний тиск (АТ) мав значення, що викликало клінічне занепокоєння: підвищення > 20 мм рт. ст. від вихідного рівня. Інших клінічно значущих відхилень в основних показниках життєдіяльності виявлено не було. Клінічно значущих змін на ЕКГ не виявлено. В 1 пацієнта з групи плацебо на 83-й день дослідження погіршились показники гостроти слуху на праве вухо. Того ж дня було повідомлено про 1 ПР нейросенсорної глухоти легкого ступеня тяжкості, що призвело

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

до припинення застосування досліджуваного препарату й участі в дослідженні. ПР нейросенсорної глухоти не минула та вважалася такою, що пов'язана з досліджуваним препаратом.

Період додаткового одностороннього сліпого лікування (ДОСЛ)
Щодо відрізка часу для учасників без відповіді на лікування та відрізка часу припинення застосування препарату, то тижні 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 і 24 цих 2 відрізків часу відповідають тижням 30, 32, 34, 36, 40, 44, 48 і 52 дослідження. Загалом у стислому огляді дослідження описано візити в межах дослідження (тижні 30, 32, 34, 36, 40, 44, 48 і 52). Для відрізка часу повторного лікування в стислому огляді дослідження описано візити лікування активним препаратом (ЛАП) (тобто тижні 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 і 24 ЛАП). Наприклад, 2-й тиждень ЛАП означає другий тиждень після того, як пацієнт відновив лікування активним препаратом упродовж відрізка часу повторного лікування.

Побічні реакції

Пацієнти без відповіді на PF-06651600 (PF-06651600 → PF-06651600; плацебо, відповідне препарату PF-06651600 → PF-06651600)

Серед 33 пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06651600 упродовж періоду ДОСЛ, було зареєстровано 17 і 22 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості у 8 (50,0 %) і 12 (70,6 %) пацієнтів без відповіді на лікування активним препаратом і плацебо відповідно. З них 7 та 1 ПРВППЛ, які дослідник вважав такими, що пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 5 (31,3 %) і в 1 (5,9 %) учасника без відповіді на лікування активним препаратом і плацебо відповідно (частота реєстрації ПРВППЛ, пов'язаних з лікуванням, у учасників, які отримували препарат PF-06651600 у межах початкового 24-тижневого періоду лікування, становила 27,1 %). Більшість ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості були легкого ступеня тяжкості; усі ПРВППЛ, пов'язані з лікуванням, були легкого ступеня тяжкості.

У пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06651600, не було зафіксовано жодного випадку СПР упродовж періоду ДОСЛ. Один (1; 6,3 %) пацієнт, який не відповів на лікування активним препаратом PF-06651600, припинив участь у дослідженні через ПР, пов'язану з лікуванням (легке відхилення показників ФПП від норми).

Серед 33 пацієнтів, які не відповіли на препарат PF-06651600, найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, які належали до СОК «Інфекції та інвазії» (6 [37,5 %] пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом, і 5 [29,4 %] пацієнтів, які не відповіли на плацебо); ПРВППЛ, про які повідомлялося найчастіше (≥ 2 пацієнтів, які не відповіли на препарат PF-06651600), незалежно від причинного зв'язку, охоплювали головний біль, бронхіт, назофарингіт, інфекцію верхніх дихальних шляхів, біль у кінцівках і кашель, більшість із яких були визначені дослідником як такі, що не пов'язані з лікуванням. Найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, пов'язані з лікуванням, які належали до СОК «Інфекції та інвазії», і всі вони були зареєстровані в пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом (3; 18,8 %).

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Пацієнти, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841 (PF-06700841 → PF-06700841; плацебо, відповідне препарату PF-06700841 → PF-06700841) Серед 17 пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841 упродовж періоду ДОСЛ, було зареєстровано 12 і 32 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості у 4 (80,0 %) і 10 (83,3 %) пацієнтів без відповіді на лікування активним препаратом і плацебо відповідно. З них 2 ПРВППЛ (закреп і дисгевзія, обидві легкого ступеня тяжкості), про які повідомлялося в 1 (8,3 %) пацієнта, який не відповів на плацебо, дослідник уважав такими, що пов'язані з лікуванням; у пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом, не повідомлялося про жодну пов'язану з лікуванням ПРВППЛ (частота пов'язаних з лікуванням ПРВППЛ у учасників, які отримували лікування препаратом PF-06700841 у початковому 24-тижневому періоді лікування, становила 42,6 %). Більшість ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості були легкого ступеня тяжкості. У пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841, не було зафіксовано жодного випадку СПР упродовж періоду ДОСЛ. В одного (1; 20,0 %) пацієнта, який не відповів на лікування активним препаратом PF-06700841, виникла тяжка ПР (нефролітіаз), яка, на думку дослідника, не була пов'язана з лікуванням. Один (1; 20,0 %) пацієнт, який не відповів на лікування активним препаратом PF-06700841, припинив лікування у зв'язку з ПР (помірна протеїнурія), але продовжив участь у дослідженні; дослідник уважав, що ця ПР не була пов'язана з лікуванням. Серед 17 пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841, найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, які належали до СОК «Інфекції та інвазії» (2 [40,0 %] пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом, і 7 [58,3 %] пацієнтів, які не відповіли на плацебо); ПРВППЛ, про які повідомлялося найчастіше (≥ 2 пацієнтів, які не відповіли на препарат PF-06700841), незалежно від причинного зв'язку, охоплювали грип, назофарингіт, синусит, інфекцію верхніх дихальних шляхів, підвищення рівня креатиніну в крові, дерматит і свербіж, жодна з яких не була визначена дослідником як така, що пов'язана з лікуванням. Про 2 пов'язані з лікуванням ПРВППЛ, які належали до СОК «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (закреп) і «Порушення з боку нервової системи» (дисгевзія), повідомлялося в 1 (8,3 %) пацієнта, який не відповів на плацебо. *Пацієнти, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 і перейшли на плацебо — відрізок часу припинення застосування препарату (PF-06651600 → плацебо)* Серед 22 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 і перейшли на плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату періоду ДОСЛ, було зареєстровано 5 і 7 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості в 4 (50,0 %) і 3 (21,4 %) пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06651600 без потреби в повторному лікуванні та під час повторного лікування відповідно. З них 1 ПРВППЛ у 1 (7,1 %) пацієнта,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	який відповів на препарат PF-06651600 під час повторного лікування, була визначена дослідником як така, що пов'язана з лікуванням; жодна ПРВППЛ у пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06651600 без потреби в повторному лікуванні, не була визначена дослідником як така, що пов'язана з лікуванням. Більшість ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості були легкого ступеня тяжкості. Пов'язана з лікуванням ПРВППЛ в 1 (7,1 %) пацієнта, який відповів на препарат PF-06651600 під час повторного лікування, була легкого ступеня тяжкості. Не було зареєстровано жодних СПР або переривань лікування чи припинення дослідження через ПР. В 1 пацієнта, який відповів на препарат PF-06651600 без потреби в повторному лікуванні, виникла тяжка ПР (рана шкіри голови внаслідок падіння), яка, на думку дослідника, не була пов'язана з лікуванням. Серед 22 пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06651600 упродовж відрізка часу припинення застосування препарату, найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, які належали до СОК «Інфекції та інвазії» (2 [25,0 %] пацієнти, які відповіли на препарат без потреби в повторному лікуванні, і 2 [14,3 %] пацієнти, які відповіли на препарат PF-06651600 під час повторного лікування). У ≥ 2 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 (під час повторного лікування або без потреби в ньому) не було виявлено жодної ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості впродовж відрізка часу припинення застосування препарату. Про 1 пов'язану з лікуванням ПРВППЛ «оральний герпес», яка належала до СОК «Інфекції та інвазії», повідомив 1 (7,1 %) пацієнт, який відповів на препарат PF-06651600 під час повторного лікування. *Пацієнти, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 і перейшли на плацебо — відрізок часу припинення застосування препарату (PF-06700841 → плацебо)* Серед 23 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 і перейшли на плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату періоду ДОСЛ, було зареєстровано 11 і 17 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості в 6 (66,7 %) і 9 (64,3 %) пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06700841 без потреби в повторному лікуванні та під час повторного лікування відповідно. З них 10 ПРВППЛ були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням, про що повідомлялось у 3 (21,4 %) пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06700841 під час повторного лікування; у пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06700841 без потреби в повторному лікуванні, не було виявлено жодної ПРВППЛ, пов'язаної з лікуванням. Більшість ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості були легкого ступеня тяжкості; 9 із 10 ПРВППЛ, пов'язаних із лікуванням і зареєстрованих у 3 (21,4 %) учасників, які відповіли на препарат PF-06700841 під час повторного лікування, були легкого ступеня тяжкості. Не було зареєстровано жодних СПР, тяжких ПР або випадків припинення лікування чи участі в дослідженні через ПР.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Серед 23 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 упродовж відрізка часу припинення застосування препарату, найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, які належали до СОК «Інфекції та інвазії» (4 [44,4 %] пацієнти, що відповіли на лікування препаратом без потреби в повторному лікуванні, і 8 [57,1 %] учасників, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування); ПРВППЛ, про які повідомлялося найчастіше (≥ 2 учасників, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841), незалежно від причинного зв'язку, охоплювали інфекцію верхніх дихальних шляхів, утомлюваність і синусит, жодну з яких дослідник не вважав такою, що пов'язана з лікуванням. Найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, пов'язані з лікуванням, які належали до СОК «Інфекції та інвазії», і всі вони були зареєстровані в пацієнтів, які відповіли на повторне лікування (3; 21,4 %). *Пацієнти, які відповіли на PF-06651600 під час повторного лікування — відрізок часу повторного лікування (PF-06651600 → плацебо → PF-06651600)* В 11 (78,6 %) пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06651600 під час повторного лікування, було зареєстровано 22 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості впродовж відрізка часу повторного лікування. З них 2 ПРВППЛ (назофарингіт та інфекція сечовивідних шляхів) уважалися такими, що пов'язані з лікуванням, і були зареєстровані у 2 (14,3 %) пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 під час повторного лікування. Більшість цих ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості; усі ПРВППЛ, пов'язані з лікуванням, були легкого ступеня тяжкості. Не було зареєстровано жодних СПР, тяжких ПР або випадків припинення лікування чи участі в дослідженні через ПР. Щодо 14 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування періоду ДОСЛ, то найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, які належали до СОК «Інфекції та інвазії» (8 [57,1 %]); ПРВППЛ, про які повідомлялося найчастіше (≥ 2 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 упродовж відрізка часу повторного лікування), охоплювали назофарингіт, інфекцію верхніх дихальних шляхів, підвищення показників ФПП і запаморочення. Було зареєстровано 2 пов'язані з лікуванням ПРВППЛ (назофарингіт та інфекція сечовивідних шляхів у 1 [7,1 %] пацієнта, який відповів на лікування препаратом PF-06651600 під час повторного лікування відповідно), обидва з яких належали до СОК «Інфекції та інвазії». *Пацієнти, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування — відрізок часу повторного лікування (PF-06700841 → плацебо → PF-06700841)* В 9 (60,0 %) пацієнтів, які відповіли на препарат PF-06700841 під час повторного лікування, було зареєстровано 17 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості впродовж відрізка часу повторного лікування. З них 3 ПРВППЛ, які дослідник уважав такими, що пов'язані з лікуванням,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

були зареєстровані у 2 (13,3 %) пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування. Більшість цих ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості; усі ПРВППЛ, пов'язані з лікуванням, були легкого ступеня тяжкості.

В одного (1; 6,7 %) пацієнта, який відповів на препарат PF-06700841 під час повторного лікування, виникла тяжка СПР (перелом нижньої кінцівки), і він припинив лікування та участь у дослідженні через цю СПР; дослідник уважав, що ця СПР не була пов'язана з лікуванням.

Серед 15 учасників, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування упродовж відрізка часу повторного лікування, найчастіше повідомлялося про ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, які належали до СОК «Інфекції та інвазії» (3 [20,0 %] пацієнти, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування). Найпоширенішою ПРВППЛ, незалежно від причинного зв'язку, був головний біль, про що повідомлялось у 2 (13,3 %) пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування упродовж відрізка часу повторного лікування.

<u>Клініко-лабораторні дослідження</u>

Незалежно від відхилень показників від норми на вихідному рівні, відхилення від норми результатів лабораторних аналізів були зареєстровані у 24 з 33 пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06651600; 15 із 17 пацієнтів, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841; 15 з 22 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 і перейшли на плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату; 17 з 23 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 і перейшли на плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату; 11 з 14 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 під час повторного лікування упродовж відрізка часу повторного лікування, і 14 з 15 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування впродовж відрізка часу повторного лікування.

Найчастішим критерієм повторного проведення аналізів було загальне число нейтрофілів (абсолютне) $< 2 \times 10^3/мм^3$, про що повідомлялося в 5 учасників, які отримували препарат PF-06651600, 11 учасників, які отримували препарат PF-06700841, і 3 учасників, які отримували плацебо.

Упродовж періоду ДОСЛ в 1 пацієнта, який не відповів на плацебо, з групи препарату PF-06651600, спостерігалося зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня на 197-й день дослідження, а в 1 пацієнта, який не відповів на плацебо, з групи препарату PF-06651600, спостерігалося зниження кількості лімфоцитів 3-го ступеня на 211-й день дослідження.

Ліпіди. Клінічно значущих змін ліпідного профілю в жодній групі лікування не спостерігалося.

Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ). У дев'ятнадцяти (19) учасників спостерігалося зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну, але жодне з

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	таких знижень не супроводжувалося супутнім зниженням на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С. В одного (1) пацієнта, який відповів на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування, спостерігалося зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С без супутнього зниження на ≥ 30 % рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну. Незначне зниження рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну спостерігалося в учасників, які отримували лікування препаратом PF-06700841 (пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом і плацебо в групі препарату PF-06700841, і пацієнти, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування), із середнім відсотком зниження під час більшості візитів від 10 % до 20 %. У учасників, які отримували лікування препаратом PF-06651600 або плацебо, рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну залишалася аналогічною значенню на вихідному рівні. У кожній групі рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С залишалася аналогічною значенню на вихідному рівні. *Сироватковий креатинін і цистатин С.* Упродовж періоду ДОСЛ рівень сироваткового креатиніну був аналогічним значенню на вихідному рівні, за винятком підвищення в учасників, які не відповіли на лікування активним препаратом і плацебо в групі препарату PF-06700841 під час більшості візитів. У пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, середня (90%-й ДІ) відсоткова ЗВР на 30-му та 52-му тижнях становила 16,93 % (1,26 %; 32,60 %) і 13,69 % (–10,46 %; 37,84 %) відповідно; відповідні значення в пацієнтів, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, становили 24,76 % (18,41 %; 31,11 %) і 15,30 % (7,36 %; 23,23 %) відповідно. Упродовж періоду ДОСЛ рівень сироваткового цистатину С був аналогічним значенню на вихідному рівні в кожній із груп. *Креатинфосфокіназа (КФК).* Упродовж відрізка часу для учасників без відповіді на лікування, рівень КФК у учасників, які не відповіли на лікування препаратом PF-06651600, був аналогічним значенню на вихідному рівні під час більшості візитів. Підвищення порівняно з вихідним рівнем спостерігалося в учасників, які не відповіли на лікування активним препаратом і плацебо в групі препарату PF-06700841. У учасників, які не відповіли на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, середнє (90%-й ДІ) відсоткова ЗВР на 30-му та 52-му тижнях становило 82,11 % (–23,51 %; 187,74 %) і 109,57 % (16,71 %; 202,42 %) відповідно; відповідні значення в учасників, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-06700841, становили 45,58 % (17,11 %; 74,05 %) і 99,26 % (46,63 %; 151,89 %) відповідно. Упродовж відрізка часу припинення застосування препарату чіткої тенденції щодо рівня креатинфосфокінази через високу варіабельність виявити не вдалося. Упродовж відрізка часу повторного лікування в учасників, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування, під

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	час кожного візиту спостерігалося підвищення порівняно з вихідним рівнем, а середня (90%-й ДІ) відсоткова ЗВР на 2-му та 24-му тижнях ЛАП становило 51,24 % (30,86 %; 71,62 %) і 41,62 % (11,02 %; 72,22 %) відповідно. Повідомлялося про підвищення рівня КФК щонайменше в 3 × ВМН у 6 учасників, які отримували препарат PF-06651600, 2 учасників, які отримували препарат PF-06700841, і 3 учасників, які отримували плацебо. Повідомлялося про ПРВППЛ підвищення рівня креатинфосфокінази в крові в 1 (5,9 %) пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06651600 (легкого ступеня тяжкості), 1 (8,3 %) пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06700841 (легкого ступеня тяжкості, застосування досліджуваного препарату було перервано), та 1 (6,7 %) пацієнта, який відповів на препарат PF-06700841 під час повторного лікування (помірного ступеня тяжкості, застосування досліджуваного препарату було перервано); жоден із цих випадків дослідник не пов’язував із лікуванням. *Функціональні проби печінки (ФПП).* Упродовж періоду ДОСЛ рівні білірубіну, АСТ та АЛТ загалом були аналогічними значенням на вихідному рівні як у учасників із відповіддю, так і в учасників без відповіді на лікування. Повідомлялося про ПРВППЛ підвищення АЛТ в 1 пацієнта, який відповів на препарат PF-06700841 під час повторного лікування та перейшов на плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату (помірного ступеня тяжкості, не пов’язане з досліджуваним препаратом); повідомлялося про ПРВППЛ відхилення показників ФПП від норми в 1 пацієнта, який не відповів на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600 (помірного ступеня тяжкості, пов’язане з досліджуваним препаратом); повідомлялося про ПРВППЛ підвищення показників ФПП в 1 пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06700841 (помірного ступеня тяжкості, не пов’язане з досліджуваним препаратом), а також у 2 учасників, які відповіли на препарат PF-06651600 під час повторного лікування (помірного ступеня тяжкості, обидва не пов’язані з досліджуваним препаратом). *Клінічний аналіз крові.* Загалом показники клінічного аналізу крові залишалися аналогічними значенням на вихідному рівні. <u>Основні показники життєдіяльності, ЕКГ, фізикальні обстеження та інші пов’язані з безпекою спостереження</u> Упродовж періоду ДОСЛ у 4 учасників спостерігалося підвищення діастолічного АТ від вихідного рівня > 20 мм рт. ст., однак у жодного з 4 учасників не було зареєстровано ПРВППЛ, пов’язаної з основними показниками життєдіяльності. Клінічно значущих відхилень результатів ЕКГ і фізикального обстеження не виявлено. Погіршення, однак не клінічно значущі відхилення в показниках гостроти

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	слуху, були зареєстровані в 1 пацієнта, який не відповів на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841; 1 пацієнта, який відповів на лікування препаратом PF-06651600 без потреби в повторному лікуванні, та 1 пацієнта, який відповів на лікування препаратом PF-06651600 під час повторного лікування. **Період додаткового перехресного лікування (ДПЛ)** Оскільки лікування учасників упродовж періоду ДПЛ підлягало взаємній заміні (тобто пацієнти, які не відповіли на лікування препаратом PF-06700841 на 52-му тижні, упродовж періоду ДПЛ отримували препарат PF-06651600; пацієнти, які не відповіли на лікування препаратом PF-06651600 на 52-му тижні, упродовж періоду ДПЛ отримували препарат PF-06700841), візити в межах дослідження упродовж періоду ДПЛ позначаються як 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й і 24-й тижні ПЛ, що означає кінець 2-го, 4-го, 6-го, 8-го, 12-го, 16-го, 20-го та 24-го тижнів лікування активним препаратом упродовж періоду ДПЛ відповідно. <u>Побічні реакції</u> Упродовж періоду ДПЛ випадків смерті зареєстровано не було. Загалом у 13 учасників було зареєстровано 26 ПРВППЛ, з яких 6 реакцій, про які повідомлялося в 5 учасників, були пов’язані з лікуванням. В одного (1) учасника з групи ПЛ препаратом PF-06700841 спостерігалася СПР, що виникла під час лікування (сальмонельозний гастроентерит), яка не була пов’язана із застосуванням досліджуваного препарату. Жоден учасник не припинив участі в дослідженні та не припинив застосування досліджуваного препарату через ПРВППЛ. У двох (2) учасників (бронхіт помірного ступеня тяжкості в 1 пацієнта з групи ПЛ препаратом PF-06700841, пов’язаний із застосуванням досліджуваного препарату; грипоподібне захворювання помірного ступеня тяжкості та кривошия помірного ступеня тяжкості в 1 пацієнта з групи ПЛ препаратом PF-06651600, обидві реакції не пов’язані із застосуванням досліджуваного препарату) спостерігалося тимчасове припинення застосування препарату через ПРВППЛ. СОК із найбільшим відсотком учасників — це «Інфекції та інвазії» (39,1 %), «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» (17,4 %) і «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (13,0 %). У 4 (17,4 %) учасників (1 у групі ПЛ препаратом PF-06651600 і 3 в групі ПЛ препаратом PF-06700841) повідомлялося про ПРВППЛ інфекції верхніх дихальних шляхів. Усі інші реакції були зареєстровані лише в 1 учасника. Повідомлялося про ПРВППЛ, пов’язані з лікуванням, за такими СОК: «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (1 пацієнт), «Інфекції та інвазії» (4 пацієнти) і «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» (1 пацієнт). <u>Клініко-лабораторні дослідження</u> Без урахування відхилень показників від норми на вихідному рівні в 16 (69,6 %) з 23 учасників, які підлягали лабораторним дослідженням, були виявлені відхилення лабораторних показників від норми: 5 (100,0 %)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	учасників у групі ПЛ препаратом PF-06651600 та 11 (61,1 %) учасників у групі ПЛ препаратом PF-06700841. Загалом найчастішими відхиленнями лабораторних показників від норми були лейкоцитарна естераза (≥ 1) (6 [26,1 %] учасників) і гемоглобін сечі (≥ 1) (5 [21,7 %] учасників) в аналізі сечі. Найчастішим критерієм для повторного проведення аналізів було загальне число нейтрофілів (абсолютне) < 2 × 10^3/$мм^3$, про що повідомлялося в 6 (26,1 %) учасників: 1 (20,0 %) пацієнт у групі ПЛ препаратом PF-06651600 і 5 (27,8 %) учасників у групі ПЛ препаратом PF-06700841. В одного (1) учасника з групи ПЛ препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня на 590-й день дослідження (121-й день періоду). *Ліпіди.* Клінічно значущих змін ліпідного профілю в обох групах лікування не спостерігалося. *Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ).* В одного (1) учасника з групи ПЛ препаратом PF-06651600 спостерігалося зниження рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С на ≥ 30 % без супутнього зниження на ≥ 30 % рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну. У 4 учасників із групи ПЛ препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну, але жодне з таких знижень не супроводжувалося супутнім зниженням на ≥ 30 % рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С. Іншими словами, у жодного учасника не спостерігалося одночасного зниження на ≥ 30 % рШКФ ні за рівнем сироваткового креатиніну, ні за рівнем сироваткового цистатину С. Під час більшості візитів у групі ПЛ препаратом PF-06651600 спостерігалося незначне збільшення рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну, водночас у групі ПЛ препаратом PF-06700841 спостерігалося незначне її зменшення. В обох групах лікування впродовж періоду ДПЛ рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С залишалася аналогічною значенню на вихідному рівні. *Сироватковий креатинін і цистатин С.* Протягом періоду ДПЛ рівень сироваткового креатиніну в групі ПЛ препаратом PF-06651600 залишався дещо нижчим за значення на вихідному рівні, а в групі ПЛ препаратом PF-06700841 — дещо вищим за значення на вихідному рівні. На 24-му тижні ПЛ середня (90%-й ДІ) відсоткова ЗВР у групі ПЛ препаратом PF-06651600 і групі ПЛ препаратом PF-06700841 становила –22,22 % (–22,22 %; –22,22 %) і 21,71 % (13,62 %; 29,80 %) відповідно. Рівень цистатину С залишався аналогічним значенню на вихідному рівні впродовж усього періоду ДПЛ в обох групах лікування. *Креатинфосфокіназа (КФК).* Рівень КФК у групі ПЛ препаратом PF-06651600 залишався нижчим за значення на вихідному рівні, а в групі ПЛ препаратом PF-06700841 — вищим за значення на вихідному рівні. На 24-

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	му тижні ПЛ середня (90%-й ДІ) відсоткова ЗВР у групі ПЛ препаратом PF-06651600 і групі ПЛ препаратом PF-06700841 становила –56,95 % (–99,18 %; –14,72 %) і 39,67 % (13,23 %; 66,11 %) відповідно. Підвищення рівня КФК щонайменше на 3 × ВМН було зареєстровано в 1 пацієнта з групи ПЛ препаратом PF-06700841. *Функціональні проби печінки (ФПП).* У жодній з груп лікування значущих змін у рівнях білірубіну, АСТ та АЛТ порівняно з вихідним рівнем не спостерігалося. *Клінічний аналіз крові.* Загалом показники клінічного аналізу крові залишалися аналогічними значенням на вихідному рівні. <u>Основні показники життєдіяльності, ЕКГ, фізикальні обстеження та інші пов'язані з безпекою спостереження</u> В 1 учасника з групи ПЛ препаратом PF-06700841 діастолічний АТ мав значення, що викликало клінічне занепокоєння, — підвищення > 20 мм рт. ст. від вихідного рівня. Клінічно значущих відхилень результатів ЕКГ і фізикального обстеження не виявлено. Погіршення показників гостроти слуху спостерігалось у 2 учасників із групи ПЛ препаратом PF-06700841. Жоден із цих показників не вважався клінічно значущим і не був зареєстрований як ПР.
22. Висновок (заключення)	**Початковий 24-тижневий період лікування** <u>Ефективність</u> - На 24-му тижні як PF-06651600, так і PF-06700841 були ефективними порівняно з плацебо, що вимірювалося за ЗВР і відсотковим ЗВР у балі за шкалою SALT. Різниця за МНК з групою плацебо в балі за шкалою SALT на 24-му тижні становила 31,14 % (95%-й ДІ = [18,78 %; 43,50 %]; p-значення Хохберга < 0,0001) для групи лікування препаратом PF-06651600 і 49,18 % (95%-й ДІ = [36,62 %; 61,74 %]; p-значення Хохберга < 0,0001) — для групи лікування препаратом PF-06700841. - На 24-му тижні як PF-06651600, так і PF-06700841 були ефективними порівняно з плацебо, що вимірювалося за часткою учасників, які досягли покращення ≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30). Різниця з групою плацебо в частці учасників, які досягли SALT 30 на 24-му тижні, становила 47,9 % (90%-й ДІ = [34,2 %; 60,7 %]; p-значення < 0,0001) у групі лікування препаратом PF-06651600 і 61,7 % (90%-й ДІ = [48,2 %; 73,6 %]; p-значення < 0,0001) — у групі лікування препаратом PF-06700841. - На 24-му тижні як PF-06651600, так і PF-06700841 були ефективними порівняно з плацебо, що вимірювалося за часткою учасників, які досягли покращення ≥ 90 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 90). Різниця з групою плацебо в частці учасників, які досягли

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	SALT 90 на 24-му тижні, становила 25,0 % (90%-й ДІ = [15,1 %; 37,3 %]; p-значення = 0,0001) у групі лікування препаратом PF-06651600 і 34,0 % (90%-й ДІ = [22,7 %; 47,0 %]; p-значення < 0,0001) — у групі лікування препаратом PF-06700841. - Як препарат PF-06651600, так і препарат PF-06700841 продемонстрували тривале покращення протягом початкового 24-тижневого періоду лікування, що вимірювалося за ЗВР і відсотковим ЗВР у балі за шкалою SALT, а також часткою учасників, які досягли покращення ≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30), причому препарат PF-06651600 за ефективністю достовірно відрізнявся від плацебо на 6-му тижні, а препарат PF-06700841 — уже на 4-му тижні лікування. - Як препарат PF-06651600, так і препарат PF-06700841 продемонстрували тривале збільшення частки учасників, які досягли покращення різних відсотків від початкового рівня в балі за шкалою SALT (SALT 50, SALT 75, SALT 90 та SALT 100) протягом початкового 24-тижневого періоду лікування. У групі препарату PF-06651600 спостерігалися значущі відповіді на лікування порівняно з групою плацебо починаючи з 6-го тижня за шкалами SALT 50 і SALT 75, 12-го тижня за шкалою SALT 90 і на 24-му тижні за шкалою SALT 100; у групі препарату PF-06700841 спостерігалися значущі відповіді на лікування порівняно з групою плацебо починаючи із 4-го тижня за шкалою SALT 50, 6-го тижня за шкалою SALT 75 і SALT 90 і 12-го тижня за шкалою SALT 100. - В учасників з ТА/УА спостерігалася така ж ефективність, як і в усіх учасників у обох групах лікування препаратами PF-06651600 і PF-06700841 в цілому, що вимірювалася за ЗВР у балі за шкалами SALT, SALT 30, SALT 50, SALT 75 і SALT 90. - Як препарат PF-06651600, так і препарат PF-06700841 продемонстрували чисельно більшу частку пацієнтів, у яких відросло ≥ 50 % волосся починаючи з 6-го тижня для препарату PF-06651600 та з 4-го тижня для препарату PF-06700841 до 24-го тижня включно, порівняно з плацебо, що вимірювалося за шкалою IGA. <u>Безпечність</u> - Упродовж початкового 24-тижневого періоду лікування випадків смерті зареєстровано не було. - Загалом 4 учасника припинили участь у дослідженні через ПРВППЛ, і ще 5 учасників припинили застосування досліджуваного препарату через ПРВППЛ, але продовжили участь у дослідженні. - У двох (2) учасників із групи лікування препаратом PF-06700841 виникли СПР рабдоміолізу, що призвело до остаточного припинення їхньої участі в дослідженні. - Найчастішим відхиленням від норми результатів лабораторних аналізів, яке відповідало критерію повторного проведення аналізів,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	було загальне число нейтрофілів (абсолютне) < 2 × 10³/мм³ у 20 (14,2 %) учасників: 9 (19,6 %) учасників із групи плацебо, 3 (6,3 %) учасника в групі лікування препаратом PF-06651600 і 8 (17,0 %) учасників у групі лікування препаратом PF-06700841. - В 1 учасника з групи лікування препаратом PF-06651600 спостерігалося зниження кількості лімфоцитів 3-го ступеня. У 2 учасників із групи лікування препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня. - Клінічно значущих змін ліпідного профілю не спостерігалося. - У 2 учасників із групи плацебо та 13 учасників із групи лікування препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ за рівнем сироваткового креатиніну протягом початкового 24-тижневого періоду лікування, але жодне з таких знижень не супроводжувалося супутнім зниженням на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ за рівнем сироваткового цистатину С. У жодного учасника з групи лікування препаратом PF-06651600 не було зафіксовано зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня рШКФ як за рівнем сироваткового креатиніну, так і за рівнем сироваткового цистатину С. - Підвищення рівня КФК щонайменше на 3 × ВМН було зареєстровано в 1 учасника з групи лікування препаратом PF-06651600 і 9 учасників із групи лікування препаратом PF-06700841. - Клінічно значущих змін на ЕКГ та основних показників життєдіяльності, крім підвищення діастолічного АТ в 3 учасників (по одному в кожній групі), виявлено не було. - Клінічно значущих змін слуху в групах лікування активним препаратом не спостерігалося. В 1 пацієнта в групі плацебо повідомлялося про легку ПРВППЛ нейросенсорної глухоти. - Препарати PF-06651600 і PF-06700841 мали прийнятний профіль безпечності та переносимості в дорослих учасників з ОА помірного й тяжкого ступенів. **Період ДОСЛ** <u>Безпечність</u> - Впродовж ДОСЛ випадків смерті зареєстровано не було. - Два (2) учасника припинили участь у дослідженні через ПРВППЛ (відхилення від норми показників печінкових проб в 1 учасника, який не відповів на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06651600, і перелом нижньої кінцівки в 1 пацієнта, який відповів на лікування препаратом PF-06700841 під час додаткового лікування). Один (1) пацієнт, який не відповів на лікування активним препаратом у групі препарату PF-06700841, припинив застосування PF-06700841 через ПР протеїнурії, але завершив дослідження. П'ять (5) учасників (2 пацієнти, які не відповіли на плацебо в групі препарату PF-

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	06700841; 1 пацієнт, який відповів на препарат PF-06651600 без потреби в повторному лікуванні; 1 пацієнт, який відповів на лікування препаратом PF-06700841 без потреби в повторному лікуванні, і 1 пацієнт, який відповів на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування) тимчасово припинили застосування препарату через ПРВППЛ (підвищення рівня креатинфосфокінази в крові у 2 учасників, підвищення рівня креатиніну в крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації в 1 пацієнта, відчуття серцебиття в 1 учасника та рабдоміоліз в 1 учасника). - В 1 пацієнта, який відповів на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування, спостерігалася СПР перелому нижньої кінцівки, яка виникла під час лікування та не була пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату. - Найчастішим критерієм повторного проведення аналізів було загальне число нейтрофілів (абсолютне) < 2 × 10^3/$мм^3$, про що повідомлялося в 5 учасників, які отримували препарат PF-06651600, 11 учасників, які отримували препарат PF-06700841, і 3 учасників, які отримували плацебо. - В 1 пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06651600, спостерігалося зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня. В 1 пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06651600, спостерігалося зниження кількості лімфоцитів 3-го ступеня. - Клінічно значущих змін ліпідного профілю не спостерігалося. - Повідомлялося про підвищення рівня КФК щонайменше в 3 × ВМН у 6 учасників, які отримували препарат PF-06651600, 2 учасників, які отримували препарат PF-06700841, і 3 учасників, які отримували плацебо. Повідомлялося про ПРВППЛ підвищення рівня креатинфосфокінази в крові в 1 пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06651600, 1 пацієнта, який не відповів на плацебо в групі препарату PF-06700841, та 1 пацієнта, який відповів на препарат PF-06700841 під час повторного лікування; жодна з цих ПРВППЛ не розглядалася дослідником як така, що пов'язана з лікуванням. - Клінічно значущих змін на ЕКГ та основних показників життєдіяльності, крім підвищення діастолічного АТ в 4 учасників, виявлено не було. - Клінічно значущих змін у показниках гостроти слуху порівняно з вихідним рівнем виявлено не було. - Препарати PF-06651600 і PF-06700841 мали прийнятний профіль безпечності та переносимості в дорослих учасників з ВА помірного й тяжкого ступенів. - Підвищених ризиків у разі повторного застосування як препарату PF-06651600, так і препарату PF-06700841, виявлено не було. <u>Ефективність</u>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Пацієнти, які відповіли на повторне лікування - Серед 22 пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06651600 і 23 пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06700841, які ввійшли до відрізка часу припинення застосування препарату в межах періоду ДОСЛ, 4 пацієнти з відповіддю на препарат PF-06651600 і 9 пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06700841 завершили відрізок часу припинення застосування препарату без потреби в повторному лікуванні; 4 пацієнти з відповіддю на препарат PF-06651600 припинили застосування плацебо впродовж відрізка часу припинення застосування препарату; 14 пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06651600 і 14 пацієнтів із відповіддю на препарат PF-06700841 задовольнили критерій повторного лікування та ввійшли до відрізка часу повторного лікування в межах періоду ДОСЛ. - З огляду на 4-тижневу перерву в застосуванні препарату, спостережуваний мінімальний час до досягнення критерію повторного лікування (тобто відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT на 24-му тижні — відсоткова ЗВР у балі за шкалою SALT після 24-го тижня > 30 %) становив 4,29 тижня для пацієнтів із відповіддю на лікування препаратом PF-06651600 і 4,14 тижня — для пацієнтів із відповіддю на лікування препаратом PF-06700841; спостережуваний медіанний час (95%-й ДІ) до повторного лікування становив 16,1 (10,1; 20,3) тижня для пацієнтів із відповіддю на лікування препаратом PF-06651600 і 24,1 (14,6; не оцінено [НО]) тижня — для пацієнтів із відповіддю на лікування препаратом PF-06700841. - Після додаткового 24-тижневого лікування активним препаратом протягом відрізку часу повторного лікування спостерігалися значущі та зіставні ефекти лікування в обох пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 і препарат PF-06700841 під час повторного лікування, порівняно з групою плацебо в межах початкового 24-тижневого періоду лікування, що вимірювалося за ЗВР у балі за шкалою SALT. - У 5 з 14 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 під час повторного лікування, і 5 з 15 пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06700841 під час повторного лікування, наприкінці відрізка часу повторного лікування бракувало даних щодо SALT 30. За даними NRI, 57,1 % (8/14) пацієнта з відповіддю на препарат PF-06651600 і 53,3 % (8/15) пацієнта з відповіддю на лікування препаратом PF-06700841 (тобто ті, що досягли SALT 30 у початковому 24-тижневому періоді лікування), які згодом задовольнили критерій повторного лікування, знову відповіли на лікування (досягли SALT 30) після додаткового 24-тижневого лікування активним препаратом упродовж відрізка часу повторного лікування в межах періоду ДОСЛ. - Значуще збільшення частки пацієнтів, які досягли SALT 90, спостерігалося в пацієнтів, які відповіли на лікування препаратом PF-06651600 (різниця з плацебо на 24-му тижні лікування — 28,6 %; 90%-й ДІ = [10,4 %; 54,0 %]) і PF-06700841 (різниця з плацебо на 24-му тижні лікування — 40,0 %; 90%-й ДІ = [19,1 %; 64,0 %]) під час

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

повторного лікування, порівняно з групою плацебо впродовж початкового 24-тижневого періоду лікування. Аналогічні результати спостерігалися для SALT 50 і SALT 75.

Пацієнти, які не відповіли на плацебо

- Для пацієнтів, які не відповіли на плацебо й отримали перше 24-тижневе лікування активним препаратом (PF-06651600 або PF-06700841) у періоді ДОСЛ, ефект лікування виявився зіставним із тим, що спостерігався в початковому 24-тижневому періоді лікування, який вимірювався за ЗВР у балі за шкалою SALT і часткою пацієнтів, які досягли покращення ≥ 30 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 30). Аналогічні результати спостерігалися в частці учасників, які досягли покращення ≥ 50 %, ≥ 75 % та ≥ 90 % від вихідного рівня в балі за шкалою SALT (SALT 50, 75 і 90).

Пацієнти, які не відповіли на лікування активним препаратом

- Для пацієнтів, які не відповіли на лікування активним препаратом, ще одне 24-тижневе лікування із застосуванням того самого активного препарату виявилося обмеженим за ефективністю, що вимірювалося за ЗВР у балі за шкалою SALT і часткою учасників, які досягли SALT 30, 50, 75 і 90.

Період ДПЛ
Безпечність

- Упродовж періоду ДПЛ випадків смерті зареєстровано не було.

- Жоден учасник не припинив участі в дослідженні та не припинив застосування досліджуваного препарату через ПРВППЛ. Двоє (2) учасників (по 1 пацієнту в кожній групі лікування) тимчасово припинили застосування препарату через ПРВППЛ (бронхіт помірного ступеня тяжкості в групі ПЛ препаратом PF-06700841; грипоподібне захворювання помірного ступеня тяжкості та кривошия помірного ступеня тяжкості в групі ПЛ препаратом PF-06651600).

- В одного (1) пацієнта з групи ПЛ препаратом PF-06700841 спостерігалася СПР сальмонельозного гастроентериту, яка виникла під час лікування та вважалася такою, що не пов’язана із застосуванням досліджуваного препарату.

- Найчастішим критерієм для повторного проведення аналізів було загальне число нейтрофілів (абсолютне) < 2 × 10^3/$мм^3$, про що повідомлялося в 6 (26,1 %) учасників: 1 (20,0 %) учасник у групі ПЛ препаратом PF-06651600 і 5 (27,8 %) учасників у групі ПЛ препаратом PF-06700841.

- В одного (1) учасника з групи ПЛ препаратом PF-06700841 спостерігалося зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня.

- Клінічно значущих змін ліпідного профілю не спостерігалося.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

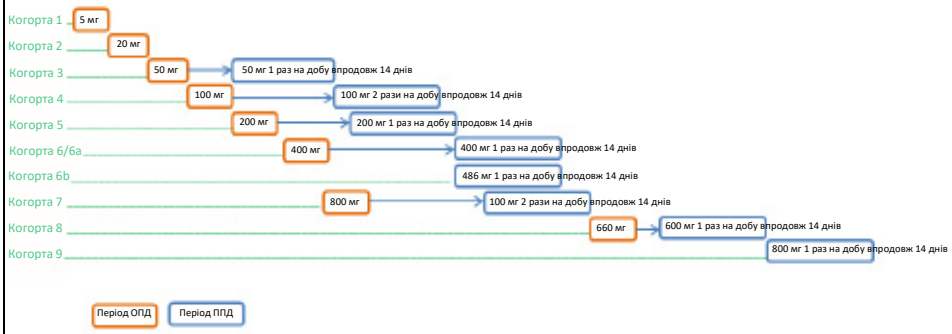
	- Підвищення рівня КФК щонайменше на 3 × ВМН було зареєстровано в 1 пацієнта з групи ПЛ препаратом PF-06700841. - Клінічно значущих змін на ЕКГ та основних показників життєдіяльності, крім підвищення діастолічного АТ в 1 пацієнта, виявлено не було. - Клінічно значущих змін у показниках гостроти слуху порівняно з вихідним рівнем виявлено не було. - Препарати PF-06651600 і PF-06700841 мали прийнятний профіль безпечності та переносимості в дорослих учасників з ОА помірного й тяжкого ступенів. - Після переходу на лікування препаратами PF-06651600 або PF-06700841 підвищених ризиків не спостерігалося [redacted] - [redacted]
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, відкрите для третьої сторони, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 із застосуванням однієї дози та повторних доз у режимі підвищення, яке проводиться в паралельних групах для оцінки безпечності, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки ритлецитинібу (PF-00651600) у здорових учасників. Протокол B7981001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 грудня 2014 р. до 7 квітня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 80 Кількість осіб, яким призначено ОПД, - 64 Кількість осіб, яким призначено ППД, - 51
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Первинна мета** • Первинна мета цього дослідження — визначити безпечність і переносимість одноразових та повторних пероральних доз PF-06651600, що підвищуються, які призначаються здоровим особам.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Вторинна мета • Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) препарату PF-06651600 у плазмі та сечі (тільки для повторних доз) після перорального застосування одноразових та повторних доз препарату, що підвищуються, в здорових осіб. • Охарактеризувати фармакодинаміку (ФД) щодо селективного інгібування янус-кінази (JAK) 3 препаратом PF-06651600 у здорових осіб. **Пошукова мета** • Оцінити біомаркери, які можуть бути інформативними для демонстрації фармакологічного ефекту препарату PF-06651600 у здорових осіб. • Оцінити параметри, що вказують на потенційну імуносупресію після призначення препарату PF-06651600 здоровим особам. • Ретроспективно дослідити зміни в циркулюючих генах і білках, пов'язаних з інгібуванням янус-кінази, спричинених препаратом PF-06651600, у досліджуваній популяції
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням фази 1, відкритим для третьої сторони, із застосуванням однієї дози та повторних доз у режимі підвищення, яке проводилось в паралельних групах за участю здорових дорослих людей. Дизайн дослідження схематично описаний на рис. S1. **Рисунок S1. Схема дослідження**  Зверніть увагу, що когорти 8 і 9 не були набрані. Когорта 6 не отримувала повторних доз досліджуваного препарату, як було заплановано, і брала участь лише в періоді ОПД. 2 рази на добу — двічі на добу; ППД — повторні дози, що підвищуються ; 1 раз на добу — один раз на добу; ОПД — одноразові дози, що підвищуються. У кожній когорті було приблизно по 8 пацієнтів, за винятком групи дозування 400 мг (когорта 6/6a/6b), яка мала налічувати приблизно 32 пацієнти, оскільки когорта 6 була замінена на когорту 6a, а період застосування повторних доз, що підвищуються (ППД), був повторений/подовжений (когорта 6b). Пацієнти в когорті 6 не змогли завершити період отримання повторних доз через перерву в дозуванні для повного аналізу серйозних побічних реакцій (СПР), тому було залучено ще 8 пацієнтів (когорта 6a). Було заплановано залучити шістнадцять (16) пацієнтів до когорти 6b, яка отримувала препарат у дозі 400 мг один (1) раз на добу з метою збирання додаткових даних щодо безпеки для цього рівня дозування. Згідно зі схемою на рис. S1, у дослідженні мали взяти участь приблизно 96 пацієнтів. Однак когорта 8 і факультативна когорта 9 не були набрані. У кожній когорті 6 пацієнтів отримували препарат PF-06651600, а 2 пацієнти — плацебо, за винятком когорти 6/6a/6b, у якій 24 пацієнти

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	отримували препарат PF-06651600, а 8 пацієнтів — плацебо. Пацієнти в когортах 1 і 2 брали участь у дослідженні тільки в періоді 1 (період застосування одноразових доз, що підвищуються [ОПД]), а пацієнти в когортах 3–7 брали участь у дослідженні впродовж періодів 1 і 2 (періоди ОПД і ППД відповідно), за винятком когорти 6b, яка брала участь тільки в періоді ППД. Примітка. Когорта 6 не отримувала повторних доз досліджуваного препарату, як було заплановано, і брала участь лише в періоді ОПД. Пацієнти мали повернутися у відділення в день 7 ± 1 день для завершення оцінювання періоду застосування однієї дози. Для когорт, які брали участь у дослідженні в періоді ППД, періодам застосування одноразових та повторних доз, що підвищуються, в межах когорти передував період тривалістю приблизно 14 днів (мінімальний період виведення); учасники отримували дози 50; 200 або 400 мг 1 раз на добу або 100 чи 200 мг двічі (2 рази) на добу протягом 14 днів (ранкова доза тільки на 14-й день) і поверталися для останнього амбулаторного візиту завершення дослідження у день 28 ± 1 день
12. Основні критерії включення	До участі в дослідженні були допущені здорові чоловіки та жінки, що не мають дітородного потенціалу, у віці від 18 до 55 років включно. Індекс маси тіла (ІМТ) учасників мав становити від 17,5 до 30,5 кг/м^2, загальна маса тіла — > 50 кг (110 фунтів)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Співробітники дослідницького центру давали пацієнтам досліджуваний препарат протягом кожного періоду з водою кімнатної температури загальним об’ємом 240 мл. <u>Лікування, призначене в періоді 1 (період ОПД</u>). У 1-й день дослідження, після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду тривалістю щонайменше 10 годин, учасники когорт 1–7 (за винятком когорти 6b) отримували досліджуваний препарат приблизно о 08:00 годині (± 2 години). <u>Лікування, призначене в періоді 2 (період ППД)</u> *Когорти дозування 1 раз на добу*. У день 1 дослідження учасники когорт 3 (50 мг 1 раз на добу), 5 (200 мг 1 раз на добу) та 6a/6b (400 мг 1 раз на добу) отримували препарат приблизно о 08:00 годині (± 2 години). У решті днів дослідження пацієнти отримували досліджуваний препарат приблизно в той самий час, що й у день дозування 1. *Когорти дозування 2 рази на добу*. У день дослідження 1 учасники когорт 4 (100 мг 2 рази на добу) і 7 (200 мг 2 рази на добу) отримували досліджуваний препарат приблизно о 08:00 та о 20:00 (± 2 години). У решті днів дозування досліджуваного препарату (з 2-го по 13-й день та 14-й день [тільки ранкова доза]) пацієнти отримували досліджуваний препарат 2 рази на добу приблизно в той самий час, що й у день 1. Інформація про партію та лікарську форму досліджуваних препаратів наведена в табл. S1.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Таблиця S1. Опис досліджуваного препарату **Опис досліджуваного препарату** / **Номер партії постачальника** / **Номер партії компанії Pfizer** / **Дозування / уміст діючої речовини** / **Лікарська форма** Розчин хлористоводневої кислоти (0,1 М)[a] / 125836-17A / 13-111244 / 0,1 М / Розчин PF-06651600-25 / GR08117 / GR08117 / 0,710 / АФІ АФІ — активний фармацевтичний інгредієнт; М — молярний. a. Розчини/суспензії як плацебо, так і препарату PF-06651600 містили хлористоводневу кислоту
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося
17. Критерії оцінки безпеки	Первинними кінцевими точками безпеки цього дослідження були: побічні реакції (ПР), основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск [АТ], частота пульсу й температура ротової порожнини), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, результати фізикального обстеження та лабораторні показники клінічної безпеки; зміни об'єму сечі, електролітів та осмоляльності сечі порівняно з вихідним рівнем; добовий кліренс креатиніну в сечі в день 0 (вихідний рівень), а також через 24 години після застосування препарату в день 1 (у період одноразового застосування), а також у дні 7 і 14 (у період повторного застосування)
18. Статистичні методи	Фармакокінетика. Популяція для оцінювання концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі залучені пацієнти, які отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату принаймні в 1 періоді лікування. Вибірка для аналізу параметрів ФК охоплювала дані всіх пацієнтів, які отримували препарат, що містив діючу речовину, і в яких визначалася будь-яка вимірювана концентрація досліджуваного препарату. Для підсумкової статистики, а також для побудови графіків медіани та середнього значення за часом отримання зразків використовували номінальний час отримання зразків для аналізу ФК. Для побудови графіків для значень окремих пацієнтів із плином часу використовували фактичний час отримання зразків для аналізу ФК. Фармакодинаміка. Вибірка для аналізу параметрів ФД була визначена як усі залучені пацієнти, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та в яких визначався принаймні 1 із параметрів ФД принаймні в 1 періоді лікування. Кінцеві точки ФД підсумовувалися за дозою та для кожного моменту часу й були представлені в табличній формі або графічно. Безпека. Вибірку для аналізу безпеки визначили як усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Оцінки безпеки були узагальнені відповідно до стандартів спонсора щодо звітності про безпеку
19. Демографічні показники досліджуваної	Стать: 80 Ч/00 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 34,1/НЗ (19/55) років Расова приналежність: Б/А/інші: 78/1/1

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося
21. Результати безпеки	Період ОПД. Протягом періоду ОПД загалом у 31 пацієнта було зареєстровано 42 ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), 30 з яких уважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Протягом цього періоду летальних випадків, тяжких ПР, тимчасового або повного припинення застосування препарату чи зниження дози через ПР зареєстровано не було. У двох (2) пацієнтів повідомлялося про СПР, що виникли після початку лікування, упродовж періоду ОПД (по 1 пацієнту в групах лікування, які отримували препарат PF-06651600 у дозах 200 та 400 мг). Чотири (4) учасники припинили участь у дослідженні протягом періоду ОПД (по 1 учаснику в групах плацебо та групах, що отримували препарат PF-06651600 у дозах 100 мг, 200 мг і 400 мг) через ПР. До системно-органних класів (СОК), у межах яких повідомлялося про найбільшу кількість пацієнтів із ПР у період ОПД, належали «Інфекційні та паразитарні захворювання» (8 пацієнтів); «Порушення з боку нервової системи» (7 пацієнтів); «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ)» (5 пацієнтів); «Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини» (5 пацієнтів); «Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння» (5 пацієнтів). Більшість ПРВППЛ, про які повідомлялося в СОК «Порушення з боку ШКТ», «Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини», а також «Порушення з боку нервової системи» (по 5 випадків у кожному СОК), були пов'язані з лікуванням. Загалом у період ОПД було небагато ПРВППЛ, більшість з яких реєструвалися в одного пацієнта, за винятком головного болю та назофарингіту (у 5 пацієнтів) і болю в ротоглотці (у 4 пацієнтів). Більшість ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості, за винятком таких ПР, які були оцінені як помірного ступеня тяжкості: по 1 ПР у групах препарату PF-06651600 у дозах 5 мг (біль у ротоглотці), 20 мг (біль у скелетно-м'язовій системі) і 200 мг (підшкірний абсцес); 2 ПР у групі плацебо (сухість шкіри та травми кінцівок); 3 ПР у групі препарату PF-06651600 із дозою 400 мг (назофарингіт, епітеліальний куприковий хід і головний біль) і 5 ПР у групі препарату PF-06651600 у дозі 100 мг (біль у животі, артралгія, макулопапульозний висип і 2 випадки ПР «головний біль»). Період ППД. Протягом періоду ППД загалом у 35 пацієнтів було зареєстровано 90 ПРВППЛ, 75 з яких уважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Групами лікування з найбільшою кількістю ПР були групи, які отримували препарат PF-06651600 у дозі 400 мг 1 раз на добу (39 ПР у 13 пацієнтів), 200 мг 2 рази на добу (16 ПР у 5 пацієнтів) і 100 мг 2 рази на добу (14 ПР у 4 пацієнтів). За цей період не повідомлялося про летальні випадки, тимчасове припинення застосування або зниження дози препарату внаслідок ПР. В одного (1) пацієнта, який отримував препарат PF-06651600 у дозі 400 мг 1 раз на добу під час періоду ППД, повідомлялося про СПР. У двох (2) пацієнтів виникли тяжкі ПР під час періоду ППД (по 1 пацієнту в групах, що отримували препарат

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	PF-06651600 у дозах 400 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу). Два (2) учасники припинили участь у дослідженні в період ППД (по 1 пацієнту в групах, що отримували препарат PF-06651600 400 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу) через ПР. До СОК, у межах яких повідомлялося про найбільшу кількість пацієнтів із ПР у період ППД, належали «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» (21 пацієнт), «Порушення з боку ШКТ» (18 пацієнтів), «Порушення з боку нервової системи» (12 пацієнтів), «Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини» (6 пацієнтів), «Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння» (5 пацієнтів). Більшість повідомлених ПРВППЛ із СОК, що стосувалися порушень із боку шкіри та підшкірної клітковини (20 пацієнтів), ШКТ (17 пацієнтів) і нервової системи (12 пацієнтів) були пов'язані з лікуванням. Найчастіше повідомлялося про такі ПРВППЛ у всіх групах лікування, як діарея, головний біль та еритема, які спостерігалися у 8, 7 та 6 пацієнтів відповідно. Більшість ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості, за винятком таких ПР, які були оцінені як помірного ступеня тяжкості: 1 ПР у групі, яка отримувала PF-06651600 у дозі 50 мг 1 раз на добу (дисфагія); 2 ПР у групі плацебо (афтозні виразки та головний біль); 2 ПР у групі, яка отримувала PF-06651600 у дозі 100 мг 2 рази на добу (головний біль і макулопапульозний висип); 3 ПР у групі лікування препаратом PF-06651600 у дозі 400 мг 1 раз на добу (блювання, гарячка та оперізувальний герпес); і 5 ПР у групі лікування препаратом PF-06651600 у дозі 200 мг 2 рази на добу (пірексія, пресинкопе, еритема, сверблячий висип і макулопапульозний висип). Крім того, було зафіксовано 2 ПР тяжкого ступеня: вітряна віспа в групі препарату PF-06651600 у дозі 400 мг 1 раз на добу та макулопапульозний висип у групі препарату PF-06651600 у дозі 200 мг 2 рази на добу. Періоди ОПД і ППД. Жодне зі спостережень за основними показниками життєдіяльності, жоден із результатів ЕКГ і фізикального обстеження, лабораторних показників клінічної безпеки, жодна зміна об'єму сечі, електролітів чи осмоляльності сечі від вихідного рівня або добового кліренсу креатиніну в сечі не були визнані клінічно значущими ні в період ОПД, ні в період ППД

22. Висновок (заключення)	Це дослідження проводилося з метою оцінити безпечність, переносимість, ФК та ФД препарату PF-06651600, який застосовувався перорально в одноразових та повторних дозах, що підвищуються, у здорових добровольців.
	
	Щодо ФК одноразових та повторних пероральних доз препарату PF-06651600, що підвищуються, дослідження продемонструвало такі факти.
	
	• Після одноразових пероральних доз PF-06651600
	  • C_{max} зазвичай досягалася протягом 0,750 години для доз від 5 до 200 мг, але її досягнення сповільнювалося після вживання доз 400 і 800 мг, для яких медіана T_{max} становила 1,00 і 1,50 години відповідно.
	  • AUC_{inf} і C_{max} препарату PF-06651600 збільшувалися дозозалежно в діапазоні доз від 5 до 800 мг із дещо більш ніж пропорційним збільшенням, що спостерігалося в діапазоні доз від 200 до 400 мг.
	  • Середній t½ коливався від 1,1 до 1,8 години для доз від 5

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

до 200 мг і становив 2,2 та 2,5 години для доз 400 та 800 мг відповідно.

- На 14-й день періоду повторного дозування PF-06651600
  - Медіана T_{max} становила 1,00 години або менше в усьому діапазоні доз — від загальної добової дози 50 мг (50 мг 1 раз на добу) до 400 мг (200 мг 2 рази на добу або 400 мг 1 раз на добу).
  - Обидва показники, AUC_{τ} і Cmax, у плазмі крові зростали зі збільшенням дози в діапазоні загальних добових доз від 50 до 400 мг у дозозалежний спосіб.
  - Середній t½ становив приблизно 1,3–2,3 години.
  - Виведення PF-06651600 із сечею було низьким, менше 8 % дози виводилося в незміненому вигляді на 14-й день повторного застосування.
  - Стаціонарний стан зазвичай досягався на 4-й день у разі дозування 1 раз на добу та на 6-й день у разі дозування двічі на добу.

Для оцінювання впливу препарату PF-06651600 на імуносупресію в здорових осіб було використано низку біомаркерів ФД. Довготривалі ефекти застосування препарату PF-06651600 під час періодів ОПД та ППД спостерігалися щодо декількох різних популяцій імунних клітин, зокрема нейтрофілів, NK-клітин і лімфоцитів, як-от B-лімфоцити та T-лімфоцити. Також спостерігався довготривалий вплив застосування препарату PF-06651600 на запальні білки, зокрема СРБ і IP-10, а також на генний транскрипт IP-10.

Щодо ФД одноразових та повторних пероральних доз препарату PF-06651600, що підвищуються, дослідження продемонструвало, що експозиція препарату PF-06651600 не супроводжувалася якими-небудь змінами в кількості ретикулоцитів, концентрації гемоглобіну або співвідношенні CD/CD8 T-лімфоцитів. Застосування препарату PF-06651600 супроводжувалося підвищенням кількості нейтрофілів, загальної кількості лімфоцитів і зниженням кількості тромбоцитів порівняно з вихідним рівнем.

У період ППД збільшення кількості CD3+, CD3+CD4+ і CD3+CD8+ T-лімфоцитів порівняно з вихідним рівнем спостерігалося в групах препарату PF-06651600 у дозі 100 мг 2 рази на добу та 200 мг 2 рази на добу на 5-й і 10-й дні; найбільше зниження спостерігалося на 14-й день через 48 годин після вживання препарату, після чого через 14 днів після отримання останньої дози кількість T-лімфоцитів поверталася до вихідних значень або трохи перевищувала їх. Транзиторне збільшення кількості NK-клітин відносно вихідного рівня спостерігалося після 5 днів застосування повторних доз, а потім зменшувалося протягом решти періоду дослідження (до 28-го дня). Через 14 днів застосування препарату PF-06651600 спостерігалося збільшення кількості CD19+ B-лімфоцитів порівняно з вихідними значеннями. Застосування препарату PF-06651600 також супроводжувалося зниженням концентрації білка IP-10 відносно вихідного рівня, а зниження від вихідного рівня концентрації білка hsCRP спостерігалось як у групі плацебо, так і в групі препарату PF-06651600. На момент реєстрації «залишкових» концентрацій у плазмі крові перед отриманням наступної дози в період ППД через 12 годин (застосування 2 рази на добу) або 24 години (застосування 1 раз на добу) після отримання останньої

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	препарату також спостерігалося зниження рівнів транскриптів інформаційної РНК (іРНК) BCL-2 та IP-10 порівняно з вихідними рівнями. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки, тимчасове припинення застосування або зниження дози препарату через розвиток ПР у періоди ОПД або ППД. Більшість ПРВППЛ в обох періодах уважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Чотири (4) пацієнти в період ОПД припинили участь у дослідженні через ПР, зокрема по 1 учаснику в групах плацебо та препарату PF-06651600 у дозах 100 мг, 200 мг і 400 мг. Два (2) пацієнти в період ППД припинили участь у дослідженні через ПР, зокрема по 1 учаснику в групах, що отримували препарат у дозах 400 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу. Дві (2) СПР, що виникли після початку лікування, виникли у 2 пацієнтів у період ОПД. СПР «підшкірний абсцес» і «епітеліальний куприковий хід» були розцінені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням, і призвели до остаточного припинення участі пацієнтів у дослідженні. У період ППД в 1 пацієнта в групі застосування препарату PF-06651600 у дозі 400 мг 1 раз на добу була зареєстрована СПР, що виникла після початку лікування. Дослідник дійшов висновку, що СПР «вітряна віспа» у пацієнта, який раніше не хворів на цю інфекцію, пов'язана з лікуванням. Крім того, у періоді ППД було зафіксовано 2 ПР тяжкого ступеня: вітряна віспа в групі препарату PF-06651600 у дозі 400 мг 1 раз на добу та макулопапульозний висип у групі препарату PF-06651600 у дозі 200 мг 2 рази на добу. Найчастіше повідомлюваними СОК були «Інфекційні та паразитарні захворювання» у періоді ОПД, а також «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» у періоді ППД. Одноразові пероральні дози препарату PF-06651600 до 800 мг та повторні пероральні дози до 400 мг, як у режимі 400 мг 1 раз на добу, так і в режимі 200 мг 2 рази на добу, були безпечними й добре переносилися здоровими особами
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, однодозове, перехресне 3-факторне дослідження фази 1 для оцінювання відносної біодоступності твердої лікарської форми препарату PF-06651600, вжитої натщесерце, і впливу їжі з високим вмістом жирів на біодоступність твердої лікарської форми препарату PF-06651600 у здорових осіб, протокол B7981003
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 лютого 2016 р. до 25 травня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом досліджуваний препарат був рандомізовано призначений 14 учасникам
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі дослідження • Визначити біодоступність (БД) препарату PF-06651600 у формі таблеток 50 мг порівняно з препаратом PF-06651600 у формі розчину для перорального застосування з дозуванням 50 мг за умови вживання натщесерце. • Охарактеризувати вплив їжі з високим вмістом жиру на БД препарату PF-06651600 у таблетованій лікарській формі з дозуванням 50 мг. • Оцінити безпечність і переносимість препарату PF-06651600 у таблетованій формі та у формі розчину для перорального застосування в здорових осіб натщесерце та після вживання їжі з високим вмістом жирів

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим перехресним 3-факторним дослідженням фази 1 із застосуванням однієї дози для оцінювання БД твердої лікарської форми препарату PF-06651600 порівняно з лікарською формою розчину для перорального застосування в разі вживання натщесерце та впливу їжі з високим умістом жирів на БД твердої лікарської форми препарату PF-06651600 у здорових осіб. Приблизно 12 пацієнтів мали бути залучені та рандомізовані до 1 з 6 можливих послідовностей лікування. У табл. S1 представлено можливі послідовності лікування.

Таблиця S1. Можливі послідовності лікування

Послідовність	Період 1	Період 2	Період 3
1 (n = 2)	A	C	B
2 (n = 2)	B	A	C
3 (n = 2)	C	B	A
4 (n = 2)	A	B	C
5 (n = 2)	B	C	A
6 (n = 2)	C	A	B

Схема лікування A: таблетка препарату PF-06651600 50 мг натщесерце.
Схема лікування B: розчин для перорального застосування PF-06651600 із дозуванням 50 мг натщесерце.
Схема лікування C: таблетка препарату PF-06651600 50 мг після їди (продукти з високим умістом жирів).

Між періодами був щонайменше 72-годинний період вимивання. День 0 визначався як день, що передував першому дню застосування препарату (день 1) у кожному періоді дослідження. Пацієнти були госпіталізовані до відділення клінічних досліджень компанії Pfizer (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU) у день 0 і залишалися в PCRU до отримання щонайменше зразка для дослідження фармакокінетики (ФК) через 48 годин після початку періоду. Пацієнти мали з'явитися в PCRU щонайменше за 12 годин до вживання дози в день 1 кожного з періодів, коли була запланована повторна госпіталізація в PCRU. Пацієнти могли бути розміщені в PCRU у проміжках між періодами дослідження на розсуд дослідника. У 1-й день кожного періоду пацієнти отримували одну дозу досліджуваного препарату (ДП). Таблетки потрібно було запивати водою кімнатної температури об'ємом приблизно 240 мл, ковтати й не розжовувати. Пацієнти отримували ДП натщесерце, утримуючись від вживання їжі протягом 10 годин до вживання дози та 4 годин після цього.

Участь пацієнтів у дослідженні тривала приблизно до 2,5 місяця. Перед застосуванням ДП учасники проходили скринінг протягом 28 днів для підтвердження того, що вони відповідають критеріям участі в дослідженні. Пацієнтів госпіталізували в PCRU з дня 0 і виписували вранці дня 3, наголошуючи, щоб вони повторно звернулися в PCRU через 9 днів (± 1 день) після застосування останньої дози ДП у періоді 3 для здійснення амбулаторного візиту подальшого спостереження (завершення процедур дослідження). Щонайменше через 28 днів після застосування останньої дози ДП у періоді 3 учасники здійснювали телефонний візит або поверталися до PCRU для амбулаторного візиту. Пацієнти могли залишатися в PCRU у проміжках між періодами дослідження на розсуд дослідника.

Аби перевірити, чи може PF-06651600 потенційно сприяти реактивації вірусу *Varicella zoster*, як критерій включення було додано наявність вітряної віспи в анамнезі, оскільки це може потенційно сприяти реактивації *V. zoster* у цих осіб. Пацієнтів, які відкликали згоду на участь

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>у дослідженні, могли замінити на розсуд дослідника після консультації зі спонсором</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Детальна інформація щодо ідентифікації ДП наведена в табл. S2.
Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст активної речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>PF-06651600-25</td><td>Н/З</td><td>GR08117</td><td>0,710</td><td>АФІ</td></tr>
<tr><td>PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>15-006543</td><td>50 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
</table>
Скорочення: АФІ — активний фармацевтичний інгредієнт; Н/З — не застосовується.
У межах схеми лікування А (таблетка 50 мг препарату PF-06651600 натщесерце) після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду тривалістю щонайменше 10 годин пацієнти вживали таблетку препарату PF-06651600 і запивали її водою кімнатної температури загальним об’ємом приблизно 240 мл приблизно о 08:00 годині (± 2 години). У разі вживання таблеток препарати PF-06651600 пацієнти мали ковтати ДП цілим, не проводячи з ним жодних маніпуляцій та не розжовуючи таблетку препарату перед ковтанням.
У разі застосування схеми лікування В (50 мг розчину препарату PF-06651600 для перорального застосування натщесерце) після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин співробітники дослідницького центру давали пацієнтам розчин препарату
PF-06651600 в індивідуальних ємностях для рідини, призначеної для перорального застосування; пацієнтів інструктували щодо необхідності випити весь об’єм дозування.
У разі застосування схеми лікування С (таблетка препарату PF-06651600 50 мг після їди, а саме продуктів з високим умістом жирів) після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники починали снідати приблизно за 30 хвилин до вживання препарату PF-06651600. Сніданок тривав протягом приблизно 25 хвилин, а таблетку вживали протягом приблизно 5 хвилин після завершення вживання їжі. Таблетовану лікарську форму вживали, запиваючи приблизно 240 мл води кімнатної температури приблизно о 08:00 годині (± 2 години). У разі вживання таблеток препарату PF-06651600 пацієнти мали ковтати ДП цілим, не проводячи з ним жодних маніпуляцій та не розжовуючи таблетку препарату перед ковтанням.
З метою стандартизувати умови в дні відбору зразків для ФК-аналізу всі пацієнти повинні були утримуватися від лежання (за винятком випадків, коли це було необхідно для вимірювання АТ, частоти пульсу та ЕКГ), вживання їжі та інших напоїв, крім води, протягом перших 4 годин після застосування препарату</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Не застосовується</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Переносимість та безпечність препарату оцінювали для всіх методів лікування за допомогою моніторингу побічних реакцій (ПР), серйозних побічних реакцій (СПР), основних показників життєдіяльності (артеріального тиску, частоти пульсу та температури ротової порожнини), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, результатів фізикального обстеження та клініко-лабораторних показників для оцінювання безпеки
18. Статистичні методи	Популяція для оцінки концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату принаймні в 1 періоді лікування. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 із параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес принаймні в 1 періоді лікування. ФК-параметри, як-от площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0, екстрапольована до моменту часу, що дорівнює нескінченності (AUC_{inf}) (якщо це можливо з огляду на отримані дані), площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}), максимальна концентрація в плазмі (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) і ($t_{½}$) для препарату PF-06651600 були узагальнені в термінах описової статистики за групами лікування. Для значень AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} будували графік залежності індивідуальних параметрів учасника від отримуваного лікування. Концентрації в плазмі крові були підсумовані залежно від групи лікування, харчування та часу отримання ФК-зразків. На основі індивідуальних профілів пацієнтів, профілів середніх і медіанних значень концентрації в плазмі залежно від часу були побудовані графіки за групами лікування з використанням фактичного та номінального часу відповідно. Профілі середніх і медіанних значень були представлені на діаграмах як у лінійній, так і в логарифмічній формі. Під час оцінювання відносної БД для твердої лікарської форми препарату PF-06651600 порівняно з рідкою формою розчину для перорального застосування, AUC_{inf} (якщо це можливо з огляду на отримані дані), AUC_{last} і C_{max}, перетворені за допомогою натурального логарифму, були проаналізовані з використанням моделі зі змішаними ефектами, у якій послідовність, період і лікування були фіксованими ефектами, а пацієнт у межах послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуване лікування – контрольне лікування) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуване лікування/контрольне лікування) і 90%-х ДІ для співвідношень. Схема лікування А (таблетована форма препарату PF-

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>06651600 натщесерце) була досліджуваним лікуванням, а схема лікування B (рідка форма PF-06651600 — розчин для перорального застосування натщесерце) була контрольним лікуванням.

Для оцінки впливу їжі на вживання твердої лікарської форми препарату PF-06651600, значення AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max}, перетворені за допомогою натурального логарифму, були проаналізовані з використанням моделі зі змішаними ефектами, у якій послідовність, період і лікування були фіксованими ефектами, а пацієнт у межах послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуване лікування – контрольне лікування) і відповідних 90 %-х ДІ були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуване лікування/контрольне лікування) і 90%-х ДІ для співвідношень. Схема лікування C (таблетована форма препарату PF-06651600 після їди) була досліджуваним лікуванням, а схема лікування A (таблетована форма препарату PF-06651600 натщесерце) була контрольним лікуванням.

Дані з безпеки оцінювалися за допомогою описової статистики</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 14 Ч/0 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 31,4/НЗ (19–48) років
Расова приналежність: Б/А/інші: 13/0/1
Вага (кг) (min/max): 53,4–101,8
Індекс маси тіла (кг/м^2) (мін., макс.): 19,6–30,2
Зріст (см) (мін., макс.): 165–185</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Оцінка ефективності не проводилась</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>Загалом у це дослідженні було рандомізовано 14 пацієнтів, які отримували лікарські форми, що містили діючу речовину PF-06651600. Усі ПР будь-якої причинної обумовленості та пов’язані з лікуванням ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), наведено в табл. S7. Загалом у дослідженні було зареєстровано 20 випадків ПРВППЛ, з яких 14 були пов’язані з лікуванням. Усі ПР були легкого або помірного ступеня тяжкості.

Під час цього дослідження не повідомлялося про летальні випадки, тяжкі ПР або СПР.

В одного пацієнта під час періоду лікування, який отримував розчин препарату PF-06651600 для перорального застосування з дозою 50 мг натщесерце, застосування препарату було остаточно припинено через розвиток ПР (уретрит), яка була визнана такою, що не пов’язана з досліджуваним лікуванням. Жодних випадків призупинення застосування препарату в цьому дослідженні зареєстровано не було.

Таблиця S7. Побічні реакції, що виникли після початку лікування: будь-якої причинної обумовленості (пов’язані з лікуванням)

<table>
<tr><th>Кількість учасників</th><th colspan="3">PF-06651600</th></tr>
<tr><th></th><th>Таблетка 50 мг (натщесерце)</th><th>Розчин для перорального застосування 50 мг (натщесерце)</th><th>Таблетка 50 мг (після їди)</th></tr>
<tr><td>Пацієнти, яких оцінювали на побічні реакції</td><td>12</td><td>14</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Кількість побічних реакцій</td><td>6 (5)</td><td>10 (6)</td><td>4 (3)</td></tr>
<tr><td>Пацієнти з побічними реакціями</td><td>4 (3)</td><td>7 (5)</td><td>3 (3)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Пацієнти із серйозними побічними реакціями	0	0	0
Пацієнти з тяжкими побічними реакціями	0	0	0
Припинення учасником участі в дослідженні через побічні реакції	0	1 (0)	0
Пацієнти, яким було зменшено дозу або які тимчасово припинили застосування препарату через побічні реакції	0	0	0

Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.
Учасників враховували лише один раз на кожну групу лікування в кожному рядку, за винятком кількості побічних реакцій.
Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 19.0).
Скорочення: MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності.

Частота випадків ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості та ПРВППЛ, пов'язаних із лікуванням (за системно-органними класами та переважними термінами), підсумована в **табл. S8.**

Таблиця S8. Частота побічних реакцій, що виникли після початку лікування, будь-якої причинної обумовленості (пов'язані з лікуванням)

Системно-органний клас MedDRA (версія 19.0), переважний термін	**PF-06651600**		
	Таблетка 50 мг (натщесерце) N = 12	**Розчин для перорального застосування 50 мг (натщесерце) N = 14**	**Таблетка 50 мг (після їди) N = 11**
Розлади з боку органу зору	0	1 (1)	0
Порушення зору	0	1 (1)	0
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	1 (1)	3 (3)	1 (1)
Діарея	1 (1)	1 (1)	0
Зміна кольору фекалій	0	1 (1)	0
Часті випорожнення	0	0	1 (1)
Нудота	0	1 (1)	0
Загальні розлади та реакції в місці введення	0	0	1 (0)
Кровотеча в місці проколу судини	0	0	1 (0)
Інфекційні та паразитарні захворювання	0	1 (0)	0
Уретрит	0	1 (0)	0
Травми, отруєння й ускладнення процедур	0	1 (0)	0
Рвана рана	0	1 (0)	0
Порушення з боку нервової системи	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Запаморочення	0	1 (1)	0
Головний біль	1 (1)	0	1 (1)
Сонливість	1 (1)	0	0
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	0	1 (1)	0
Дизурія	0	1 (1)	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння	1 (0)	2 (0)	1 (1)
Кашель	0	2 (0)	0
Носова кровотеча	0	0	1 (1)
Біль у ротоглотці	1 (0)	0	0
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	2 (2)	0	0
Еритема	1 (1)	0	0
Макулярний висип	1 (1)	0	0
Разом реакцій відповідно до переважних термінів	6 (5)	10 (6)	4 (3)

Пацієнти враховувались лише один раз для кожної групи захворювань у рядку.
Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.
Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 19.0).
Скорочення: MedDRA — Медичний словник термінології для регуляторної діяльності; N — загальна кількість пацієнтів, придатних для оцінювання побічних реакцій.

Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим, і про них не повідомлялося дослідником як про ПР. Клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності під час дослідження не спостерігалося

22. Висновок (заключення)

– Після одноразового перорального вживання препарату PF-06651600 у дозі 50 мг натщесерце здоровими добровольцями розрахункова відносна біодоступність таблеток препарату порівняно з його розчином для перорального застосування становили 93,85 % (87,79 %, 100,34 %) для AUC_{inf} і 90,45 % (72,21 %, 113,28 %) — для C_{max} відповідно.

– Їжа з високим вмістом жирів знижувала пікову експозицію препарату PF-06651600 (C_{max}) приблизно на 39 % без значущих змін загальної експозиції (AUC_{inf}). Після одноразового перорального вживання

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	препарату PF-06651600 у дозі 50 мг (після їди) здоровими добровольцями розрахункова відносна біодоступність препарату порівняно з вживанням препарату PF-06651600 натщесерце становили 102,3 % (95,20 %, 109,34 %) для AUC_{inf} і 61,46 % (48,52 %, 77,84 %) — для C_{max} відповідно. – Протягом цього дослідження летальних випадків, тяжких ПР, СПР, тимчасового або повного припинення застосування препарату чи зниження дози через ПР зареєстровано не було. – В одного (1) пацієнта застосування препарату було остаточно припинено через розвиток ПР (уретрит). – Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим, і про них не повідомлялося дослідником як про ПР. – Клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності під час дослідження не спостерігалося
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №6

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (окремим досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази 2b у паралельних групах із підбором дози для вивчення перорального застосування ритлецитинібу (PF-066516000) і брепоцитинібу (PF-06700841) як індукційної та тривалої терапії в учасників із виразковим колітом помірного і тяжкого ступенів Протокол B7981005
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2b
7. Період проведення клінічного випробування	З 3 лютого 2017 р. до 10 травня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Болгарія, Чеська Республіка, Данія, Грузія, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Республіка Корея, Польща, Румунія, російська федерація, Сербія, Словаччина, Іспанія, Туреччина, Україна, США
9. Кількість досліджуваних	Період індукції, загалом 317 осіб Період тривалого лікування, загалом 280 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі та кінцеві точки дослідження, включно з періодом індукції та періодом тривалого лікування, наведені в таблиці S1.

Таблиця S1 Цілі та кінцеві точки дослідження для протоколу B7981005

Тип	Ціль	Кінцева точка
Період індукції		
Первинна		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Ефективність	Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на 8-му тижні в учасників із виразковим колітом (ВК) помірного й тяжкого ступенів.	• Загальний бал за шкалою Мейо на 8-му тижні
	Вторинні		
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість препаратів PF-06651600 і PF-06700841 в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів під час індукції.	• Частота й тяжкість відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, ПР, СПР і припинення лікування через побічні реакції, основні показники життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях протягом періоду індукції. • Частота випадків серйозних інфекцій протягом періоду індукції.
	Ефективність	Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 під час індукції ремісії на 8-му тижні в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів	• Відсоток учасників, які досягли ремісії[a] на основі загального бала за шкалою Мейо ≤ 2, причому бал за жодною окремою підшкалою не має бути > 1, а бал за підшкалою ректальної кровотечі має дорівнювати 0 на 8-му тижні
		Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 у покращенні ендоскопічної картини на 8-му тижні в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів	• Відсоток учасників, які досягли покращення ендоскопічної картини (визначеної як бал за ендоскопічною підшкалою шкали Мейо ≤ 1) на 8-му тижні.
		Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на індукцію інших клінічних наслідків в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів	• Частка учасників, які досягли клінічної відповіді на 8-му тижні. • Частка учасників, які перебувають в ендоскопічній ремісії, на 8-му тижні. • Частка учасників, які перебувають у симптоматичній ремісії, на 8-му тижні. • Частка учасників, які досягли повної ремісії на 8-му тижні.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			• Бали за частковою шкалою Мейо та зміни від вихідного рівня в динаміці на 2-му, 4-му та 8-му тижнях. • Зміна від вихідного рівня на 8-му тижні в загальному балі за шкалою Мейо.
		Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 під час індукції на результати, повідомлювані пацієнтами (PRO) в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів	• Бали та зміни порівняно з вихідним рівнем загального бала за IBDQ та доменами (кишкові симптоми, системні симптоми, емоційна функція й соціальна функція) на 4-му та 8-му тижнях. • Частка учасників із загальним балом за IBDQ ≥ 170 на 4-му та 8-му тижнях. • Частка учасників, які набрали ≥ 16 балів, збільшили загальний бал за IBDQ порівняно з вихідним рівнем на 4-му та 8-му тижнях. • Частка учасників із послабленням кишкових симптомів за відповідним доменом IBDQ на 4-му та 8-му тижнях. Послаблення симптомів визначається як збільшення середнього бала за доменом кишкових симптомів IBDQ (пункти 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29) щонайменше на 1,2 бала від вихідного рівня. • Бали та зміни порівняно з вихідним рівнем за SF-36v2 (PCS, MCS і балів за 8 доменами) на 4-му та 8-му тижнях. • Бали та зміни від вихідного рівня за EQ-5D-3L та EQ-5D VAS на 4-му та 8-му тижнях.
	Третинна/пошукова		
	ФК	Описати ФК препаратів PF-06651600 і PF-06700841 в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів під час індукції	• Концентрації препарату PF-06651600 на 2-му, 4-му, 8-му тижнях. • Концентрації препарату PF-06700841 на 2-му, 4-му, 8-му тижнях.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	ФД	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 порівняно з плацебо на перебіг захворювання та біомаркери механізму дії препарату в динаміці під час індукції.	• Зміна рівня високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) у сироватці крові від вихідного рівня в динаміці. • Зміна від вихідного рівня кальпротектину у випорожненнях. • Зміна від вихідного рівня IP-10 в сироватці крові в динаміці. • Зміна від вихідного рівня в експресії гена BCL-2. • Зміна показників клінічного аналізу крові, включно з ретикулоцитами, рівнем гемоглобіну, кількістю нейтрофілів, тромбоцитів і лімфоцитів (Т-лімфоцити, В-лімфоцити та НК, TBNK), порівняно з вихідним рівнем.
	Ефективність	Вивчити наслідки на основі критеріїв дослідження під час індукції.	• Частка учасників, які перебувають у стані ремісії,[a] на основі модифікованого показника за шкалою Мейо (загальний показник за шкалою Мейо мінус PGA). • Частка учасників із балом за частковою шкалою Мейо ≤ 2, причому бал за жодною окремою підшкалою не перевищує 1 у відповідь на лікування в динаміці. • Частка учасників, у яких із часом відбулося зниження на ≥ 2 бали від вихідного рівня за балом за частковою шкалою Мейо. • Частка учасників з ендоскопічною відповіддю на 8-му тижні. Ендоскопічна відповідь визначається як зниження бала за ендоскопічною підшкалою від вихідного рівня на 1 або більше. • Гістологічне покращення (тобто < 5 % крипт уражено з наявністю нейтрофілів в епітелії, бал за шкалою Гебса ≤ 3,1) на 8-му тижні.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			• Гістологічна ремісія — відсутність ураження крипт в епітелії (за шкалою Гебса ≤ 3,0) на 8-му тижні. • Загоєння слизової оболонки — ендоскопічне покращення + гістологічне покращення (бал за ендоскопічною підшкалою шкали Мейо ≤ 1 і бал за шкалою Гебса ≤ 3,1) на 8-му тижні
	Період тривалого лікування		
	Первинна		
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість препаратів PF-06651600 і PF-06700841 в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів протягом періоду тривалого лікування	• Частота й тяжкість відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, ПР, СПР і припинення лікування через побічні реакції, основні показники життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях протягом періоду тривалого лікування. • Частота випадків серйозних інфекцій протягом періоду тривалого лікування.
	Вторинні		
	Ефективність	Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на 32-му тижні в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів	• Загальний бал за шкалою Мейо на 32-му тижні
		Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 для досягнення ремісії на 32-му тижні	• Відсоток учасників, які перебувають у стані ремісії[a], на основі загального бала за шкалою Мейо ≤ 2, причому бал за жодною окремою підшкалою не має бути > 1, а бал за підшкалою ректальної кровотечі має дорівнювати 0 на 32-му тижні
		Оцінити ефективність препаратів PF-06651600 і PF-06700841 у покращенні ендоскопічної картини на 32-му тижні в учасників із	• Частка учасників, які досягли покращення ендоскопічної картини (визначеного як бал за ендоскопічною підшкалою шкали Мейо ≤ 1) на 32-му тижні.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		ВК помірного й тяжкого ступенів	
	Третинна/пошукова		
	ФК	Описати ФК препаратів PF-06651600 і PF-06700841 в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів.	• Концентрації препарату PF-06651600 на 12-му, 16-му, 20-му, 24-му та 32-му тижнях. • Концентрації препарату PF-06700841 на 12-му, 16-му, 20-му, 24-му та 32-му тижнях.
	ФД	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 порівняно з плацебо на захворювання та біомаркери механізму дії препарату в динаміці протягом періоду тривалого лікування.	• Зміна рівня високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) у сироватці крові від вихідного рівня в динаміці. • Зміна від вихідного рівня кальпротектину у випорожненнях. • Зміна від вихідного рівня IP-10 у сироватці крові в динаміці. • Зміна від вихідного рівня в експресії гена BCL-2. • Зміна показників клінічного аналізу крові, включно з ретикулоцитами, рівнем гемоглобіну, кількістю нейтрофілів, тромбоцитів і лімфоцитів (Т-лімфоцити, В-лімфоцити та НК, TBNK), порівняно з вихідним рівнем.
	Ефективність	Дослідити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 на учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів протягом періоду тривалого лікування	• Частка учасників, які досягли клінічної відповіді на 32-му тижні. • Частка учасників, які перебувають в ендоскопічній ремісії, на 32-му тижні. • Частка учасників, які перебувають у симптоматичній ремісії, на 32-му тижні. • Частка учасників, які досягли повної ремісії на 32-му тижні. • Зміна від вихідного рівня на 32-му тижні в загальному балі за шкалою Мейо.
	Ефективність	Оцінити вплив препаратів PF-06651600 і PF-06700841 протягом	• Бали та зміни порівняно з вихідним рівнем загального бала за IBDQ й доменами (кишкові симптоми, системні симптоми,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

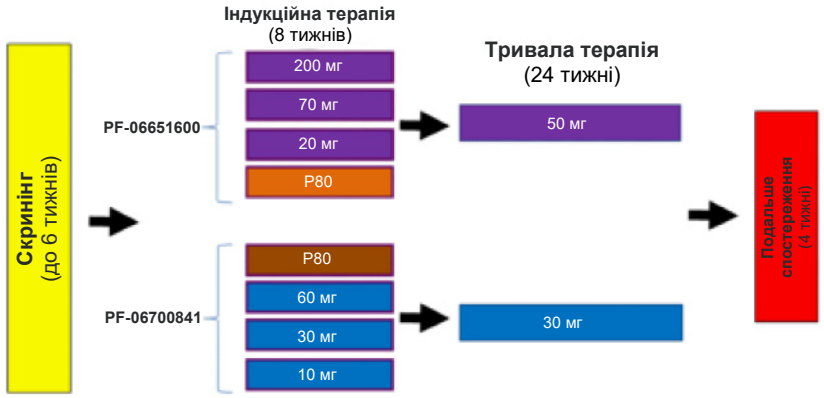
		періоду тривалого лікування на показники PRO в учасників із ВК помірного й тяжкого ступенів	емоційна функція та соціальна функція) на 32-му тижні. • Частка учасників із загальним балом за IBDQ ≥ 170 на 32-му тижні. • Частка учасників, у яких на 32-му тижні збільшення загального бала за IBDQ дорівнювало ≥ 16 балам порівняно з вихідним рівнем. • Частка учасників із послабленням кишкових симптомів за відповідним доменом IBDQ на 32-му тижні. Послаблення симптомів визначається як збільшення середнього бала за доменом кишкових симптомів IBDQ (пункти 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26 і 29) щонайменше на 1,2 бала від вихідного рівня. • Бали та зміни порівняно з вихідним рівнем за SF-36v2 (PCS, MCS і балів за 8 доменами) на 32-му тижні. • Бали та зміни порівняно з вихідним рівнем за 5 вимірами EuroQoL (EQ-5D-3L та EQ-5D VAS) на 32-му тижні. • Бали за частковою шкалою Мейо та зміни від вихідного рівня в динаміці на 12-му, 16-му, 20-му, 24-му та 32-му тижнях.
	Ефективність	Вивчити наслідки на основі критеріїв дослідження протягом періоду тривалого лікування.	• Частка учасників, які перебувають у стані ремісії[a], на основі модифікованого показника за шкалою Мейо (загальний показник за шкалою Мейо мінус PGA) на 32-му тижні. • Частка учасників із балом за частковою шкалою Мейо ≤ 2, причому бал за жодною окремою підшкалою не перевищує 1 у відповідь на лікування в динаміці. • Частка учасників, у яких із часом відбулося зниження на ≥ 2 бали

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			від вихідного рівня за балом за частковою шкалою Мейо. • Гістологічне покращення (тобто < 5 % крипт уражено з наявністю нейтрофілів в епітелії, бал за шкалою Гебса ≤ 3,1) на 32-му тижні. • Гістологічна ремісія — відсутність ураження крипт в епітелії (за шкалою Гебса ≤ 3,0) на 32-му тижні. • Загоєння слизової оболонки — ендоскопічне покращення + гістологічне покращення (бал за ендоскопічною підшкалою шкали Мейо ≤ 1 і бал за шкалою Гебса ≤ 3,1) на 32-му тижні
	Скорочення: ПР — побічна реакція; BCL-2 — В-клітинна лімфома-2; ЕКГ — електрокардіографія; EQ-5D-3L — Європейський опитувальник оцінки якості життя в 5 категоріях за 3 рівнями; EQ-5D VAS — візуальна аналогова шкала Європейського опитувальника оцінки якості життя в 5 категоріях; вчСРБ — високочутливий С-реактивний білок; IBDQ — опитувальник щодо запальних захворювань кишечника; IP-10 — інтерферон-гамма-індукований білок 10; MCS — оцінка психічного компонента; PCS — оцінка фізичного компонента; ФД — фармакодинаміка; PGA — загальна оцінка лікарем; ФК — фармакокінетика; PRO — результат, повідомлюваний пацієнтом; СПР — серйозна побічна реакція; TBNK — Т-клітини, В-клітини та натуральні кілери; ВК — виразковий коліт. a. Ремісія за загальною шкалою Мейо не враховує контактної кровотечі.		
11. Дизайн клінічного випробування	Це рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване (під час періоду індукції, але не періоду тривалого лікування) багатоцентрове дослідження фази 2b в паралельних групах за участю пацієнтів з активним виразковим колітом (ВК) помірного й тяжкого ступенів. Дослідження складалося зі скринінгового періоду тривалістю до 6 тижнів, 8-тижневого подвійного сліпого періоду індукції, додаткового 24-тижневого відкритого періоду тривалого лікування активним препаратом із подальшим 4-тижневим періодом подальшого спостереження після застосування останньої дози досліджуваного препарату, що загалом становило 36 тижнів. Дизайн дослідження проілюстровано на рисунку S1.		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Рисунок S1. Схема дизайну дослідження для протоколу B7981005



Скорочення: PBO — плацебо

12. Основні критерії включення	До дослідження залучали дорослих учасників чоловічої та/або жіночої статі, які мали активний ВК помірного й тяжкого ступенів (ендоскопічний і гістологічний діагноз установлено протягом ≥ 3 місяців до залучення в дослідження), що визначався загальним балом за шкалою Мейо ≥ 6, з балом за підшкалою ректальної кровотечі ≥ 1 та балом за ендоскопічною підшкалою ≥ 2
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Учасники отримували ритлецитиніб (таблетки для перорального застосування 10 мг і 50 мг), брепоцитиніб (таблетки для перорального застосування 5 мг і 25 мг) або відповідні плацебо (таблиця S2) один раз на добу відповідно до призначеної схеми лікування (як показано на рисунку S1) протягом 8 тижнів під час періоду індукції та додаткових 24 тижнів під час періоду тривалого лікування, загалом 32 тижні. Учасники мали вживати призначені препарати вранці, коли це було можливо, запиваючи їх водою кімнатної температури загальним об'ємом близько 240 мл. У цьому короткому огляді номери препаратів PF-06651600 і PF-06700841, а також відповідні генеричні назви «ритлецитиніб» і «брепоцитиніб» використовуються як взаємозамінні.

Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату для протоколу B7981005

Опис досліджуваного препарату	**Номер партії постачальника**	**Номер партії компанії Pfizer**	**Дозування/вміст діючої речовини**	**Лікарська форма: капсули**
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Не застосовно (н/з)	16-004787 17-001174 17-002907 16-001360	0 мг	Таблетки

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату для протоколу B7981005

Опис досліджуваного препарату	Номер партії постачальника	Номер партії компанії Pfizer	Дозування/вміст діючої речовини	Лікарська форма: капсули
		18-001560		
		19-000047		
		14-001667		
		17-001173		
		17-000620		
		16-005310		
		16-001454		
		14-002348		
	668P-1810-E401	18-000767	0 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 6 мм	Н/З	16-005309	0 мг	Таблетки
		17-002906		
		18-003539		
		16-002786		
		16-001455		
PF-06700841-15, 5 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	17-000402	5 мг	Таблетки
		17-003272		
		18-002867		
		16-001475		
		19-002281		
		16-005556		
PF-06700841-15 25 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	17-000403	25 мг	Таблетки
		17-003273		
		18-002868		
		16-001476		
		16-005557		
		19-002286		
PF-06651600-15, 10 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	17-002314	10 мг	Таблетки
		17-004591		
		18-003410		
		18-003614		
		17-001170		
		16-005307		
		16-001525		
		16-002784		
PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	18-000211	50 мг	Таблетки
		17-002315		
		17-004590		
		18-003043		
		19-001388		
		19-002042		
		17-000639		
		16-005308		
		16-001293		
		16-002785		

14. Препарат порівняння, доза, спосіб	Таблетки плацебо, 0 мг

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності, включно з кінцевими точками, отриманими на основі поданого нижче Загальна оцінка за шкалою Мейо. Оцінка за шкалою Мейо вимірює активність захворювання на ВК. Загальна оцінка за шкалою Мейо коливається від 0 до 12 балів і складається з 4 підшкал (частота випорожнень (SF), ректальна кровотеча (RB), ендоскопічна оцінка (ES) і загальна оцінка лікарем (PGA)). Кінцеві точки, засновані на загальній кількості балів за шкалою Мейо, визначені нижче. • Ремісія. Загальна оцінка за шкалою Мейо 2 бали або нижче, водночас жоден окремий показник не перевищує 1 бала, а показник ректальної кровотечі дорівнює 0 і немає контактної кровотечі. • Клінічна відповідь. Зниження загальної оцінки за шкалою Мейо від вихідного рівня щонайменше на 3 бали та щонайменше на 30 %, із супутнім зниженням бала за підшкалою ректальної кровотечі щонайменше на 1 або абсолютного значення за підшкалою ректальної кровотечі на 0 або 1 бал. • Повна ремісія. Загальна оцінка за шкалою Мейо 2 бали або нижче, водночас бал за жодною з підшкал не перевищує 1, а також 0 балів за ендоскопічною підшкалою та підшкалою ректальної кровотечі. • Симптоматична ремісія. Загальна оцінка за шкалою Мейо 2 бали або нижче, водночас жоден окремий показник не перевищує 1 бала, а показники ректальної кровотечі та частоти випорожнень становлять 0 балів. • Модифікована ремісія. На основі модифікованої оцінки за шкалою Мейо (загальна оцінка за шкалою Мейо мінус PGA) з балом за ендоскопічною підшкалою 0 або 1, балом за підшкалою частоти випорожнень 0 або 1 і балом за підшкалою ректальної кровотечі 0. • Покращення ендоскопічної картини. Бал за ендоскопічною підшкалою 0 або 1. • Ендоскопічна ремісія. Бал за ендоскопічною підшкалою 0. • Ендоскопічна відповідь. Зниження від вихідного рівня значення бала за ендоскопічною підшкалою на 1 або більше. Бал за частковою шкалою Мейо. Бал за частковою шкалою Мейо визначається як бал за шкалою Мейо без ендоскопічної підшкали та коливається від 0 до 9. У дні застосування препарату перед застосуванням досліджуваного препарату оцінювали бал за частковою шкалою Мейо. Відповідь на основі зміни бала за частковою шкалою Мейо визначається як зниження від вихідного рівня щонайменше на 2 бали, а ремісія визначається як абсолютне значення бала за частковою шкалою Мейо < 2 балів за відсутності бала за жодною окремою підшкалою, який становив би > 1 бала.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Ендоскопічний індекс. Бали за ендоскопічними підшкалами повідомляли відповідно до шкали Мейо на основі оцінки центрального експерта; для пацієнтів із балом за ендоскопічною підшкалою шкали Мейо, що дорівнював 1, реєстрували наявність або відсутність контактної кровотечі. Гістологічний індекс. Наслідки, що базуються на гістологічних кінцевих точках, охоплювали гістологічне поліпшення (< 5 % крипт уражено з наявністю нейтрофілів в епітелії (за шкалою Гебса ≤ 3,1)); гістологічну ремісію (відсутність ураження крипт в епітелії (за шкалою Гебса ≤ 3,0)); загоєння слизової оболонки, що передбачає ендоскопічне поліпшення + гістологічне поліпшення (бал за ендоскопічною підшкалою шкали Мейо ≤ 1 та бал за шкалою Гебса ≤ 3,1). Результати, повідомлювані пацієнтами (PRO) для оцінювання наслідків для здоров'я. PRO оцінювали за допомогою опитувальника запальних захворювань кишечника (IBDQ), Короткої форми-36, версія 2, скорочена (SF-36, версія 2), Європейського опитувальника оцінки якості життя в 5 категоріях за 3 рівнями (EQ-5D-3L) і візуальної аналогової шкали (EQ-5D VAS)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки передбачала моніторинг побічних реакцій (ПР), лабораторні дослідження, інші кількісні параметри безпеки (тест на вагітність, сироватковий креатинін, сироватковий цистатин С, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), тест на *C. difficile*, моніторинг інфекцій (вірусних, бактеріальних і грибкових), спостереження за вірусними інфекціями, збирання анамнезу, фізикальне обстеження, основні показники життєдіяльності, аудіограма, електрокардіографія (ЕКГ))
18. Статистичні методи	Аналіз ефективності Для первинного аналізу ефективності використовувався набір даних про вибірку пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT). Аналізована вибірка ITT охоплювала всіх рандомізованих учасників, які отримали принаймні одну дозу препаратів PF-06651600, PF-06700841 або плацебо. Під час аналізу спостережень протягом періоду тривалого лікування використовувався модифікований набір даних про вибірку пацієнтів, яким було призначене лікування (mITT) для всіх наслідків щодо ефективності, PRO та гістології. Для категоріальних змінних були представлені кількість і відсоток, для безперервних змінних — кількість, середнє значення, стандартне відхилення (СВ) (або стандартна похибка (СП) середнього значення), медіана, мінімальне та максимальне значення. Для аналізу загального бала за шкалою Мейо він був розрахований шляхом додавання чотирьох компонентів: SF, RB, ES і PGA. Підкомпонент SF розраховувався на основі обраних постачальниками 3 дат щоденників. Спочатку усереднюється кількість випорожнень за 3 дні щоденника, потім віднімається скринінгова нормальна кількість випорожнень до загострення ВК, і, нарешті, віднята кількість випорожнень зіставляється з остаточною підшкалою частоти випорожнень (0–3). Зверніть увагу, що для скринінгу використовувався дещо інший розрахунок SF. Цей розрахунок був здійснений постачальником на

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	початку дослідження. Спочатку ми віднімаємо скринінгову нормальну кількість випорожнень (до загострення) від кількості випорожнень за кожну з 3 обраних дат щоденника. Потім віднята кількість випорожнень зіставляється зі значенням частоти випорожнень згідно з додатком до плану статистичного аналізу (ПСА) за всі 3 дати щоденника. Нарешті, 3 визначені підшкали частоти випорожнень усереднюються для отримання остаточного бала за підшкалою частоти випорожнень. Для безперервних кінцевих точок ефективності використовували описову статистику для отримання оцінок (з довірчими інтервалами (ДІ) на основі методу Вальда) очікуваного безперервного наслідку для кожної групи лікування та різниці між очікуваними значеннями наслідків у групі лікування, що становить інтерес, і групі препарату порівняння; обмежений лонгітюдний аналіз даних (ОЛАД) використовували для отримання покращених оцінок порівняно з тими, що були отримані за допомогою описової статистики; моделювання лонгітюдної змішаної моделі з повторними вимірюваннями (MMRM) використовували для отримання альтернативних та якісно схожих оцінок, які були отримані за допомогою методу ОЛАД. Метод ОЛАД був основним аналізом для первинної кінцевої точки загального бала за шкалою Мейо. MMRM та описову статистику використовували як допоміжні аналізи. Для бінарних кінцевих точок ефективності метод Бліта — Стілла — Казелла надавав ДІ пропорцій відповіді для кожної групи лікування, а метод Чана і Чжана — ДІ для різниці між відповіддю в групі лікування, що становить інтерес, і в групі препарату порівняння. ДІ для одного зразка пропорцій базуються на методі Бліта — Стілла — Казелла. Ці аналізи були застосовані до всіх бінарних наслідків під час усіх візитів. Для аналізу залежності ймовірності ремісії від дози на основі загального бала за шкалою Мейо було використано баєсівське моделювання Emax. Стратифікована різниця в імовірності досягнення бінарних кінцевих точок (наприклад, ремісії, ендоскопічного поліпшення тощо) між групою досліджуваного препарату та групою препарату порівняння базувалася на підході, описаному Mehrotra та Railkar. Для категорійних кінцевих точок було представлено частоту та відсоток для кожної категорії. Для відсутніх бінарних даних було використано метод підстановки даних пацієнтів, які не відповідають на лікування, замість відсутніх даних (NRI). Для аналізу безперервних наслідків використовувалися дані спостережень. З аналізу були вилучені учасники, щодо яких бракувало даних через коронавірусну хворобу 2019 року (COVID-19) протягом періоду тривалого лікування (наприклад, не додані до чисельника та знаменника під час розрахунку частки тих, хто відповів на лікування)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Період індукції Стать: 182 Ч/135 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 40,3/39,0 (18/73) року Расова приналежність: Б/А/І: 295/11/11 Період тривалого лікування Стать: 160 Ч/120 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 40,6/39,0 (18/73) року Расова приналежність: Б/А/І: 261/10/9
20. Результати ефективності	**Період індукції** Аналіз кінцевих точок ефективності протягом початкового 8-тижневого періоду індукції базувався на популяції ITT у 7 групах лікування. <u>Результат первинної кінцевої точки — загальний бал за шкалою Мейо на 8-му тижні</u> Усі дози ритлецитинібу (200 мг, 70 мг і 20 мг) і брепоцитинібу (60 мг, 30 мг і 10 мг) відповідали попередньо визначеним критеріям успіху (одностороннє p-значення < 0,05) для первинної кінцевої точки ефективності, загальної оцінки за шкалою Мейо, наприкінці періоду індукції (8-й тиждень). Загальний бал за шкалою Мейо (середнє значення за методом найменших квадратів (НК) [СП]) на 8-му тижні становив 7,88 (0,56) у групі плацебо; 5,85 (0,40), 4,00 (0,40) і 3,27 (0,42) у групах лікування ритлецитинібом 20 мг, 70 мг і 200 мг та 6,08 (0,40); 5,60 (0,40) і 4,67 (0,40) — у групах лікування брепоцитинібом 10 мг, 30 мг і 60 мг відповідно. Відмінності порівняно з плацебо (середнє значення за методом НК [90%-й ДІ]) становили −2,03 (−3,17; −0,89); −3,88 (−5,01; −2,74) і −4,61 (−5,76; −3,46) для груп лікування ритлецитинібом у дозах 20 мг, 70 мг і 200 мг, а також −1,79 (−2,92; −0,67), −2,28 (−3,41; −1,14) і −3,21 (−4,34; −2,08) — для груп лікування брепоцитинібом 10 мг, 30 мг і 60 мг відповідно (таблиця S3).

Таблиця S3. PF-06651600, PF-06700841. Протокол B7981005. Статистичний аналіз загального бала за шкалою Мейо протягом періоду індукції (CLDA, ITT, OBS) — первинна кінцева точка

Візит, що має бути проаналізований	Група лікування	N1	Середнє значення за методом НК	Стандартна помилка	90%-й довірчий інтервал	Відмінність від плацебо (індукція: 0–8 тижнів) Різниця	Стандартна помилка	90%-й довірчий інтервал	Одностороннє p-значення
ВИХІДНИЙ РІВЕНЬ	Об’єднане лікування (N = 317)	316	9,01	0,08	(8,87; 9,15)				
ТИЖДЕНЬ 8	Плацебо (індукція: 0–8 тижнів) (N = 25)	22	7,88	0,56	(6,95; 8,81)				
	PF-06651600 20 мг (індукція) (N = 51)	43	5,85	0,40	(5,18; 6,51)	–2,03	0,69	(–3,17; –0,89)	0,0017
	PF-06651600 70 мг (індукція) (N = 49)	43	4,00	0,40	(3,33; 4,67)	–3,88	0,69	(–5,01; –2,74)	< 0,0001
	PF-06651600 200 мг (індукція) (N = 50)	40	3,27	0,42	(2,58; 3,96)	–4,61	0,70	(–5,76; –3,46)	< 0,0001

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

PF-06700841 10 мг (індукція) (N = 48)	45	6,08	0,40	(5,43; 6,74)	–1,79	0,68	(–2,92; –0,67)	0,0045
PF-06700841 30 мг (індукція) (N = 47)	43	5,60	0,40	(4,93; 6,27)	–2,28	0,69	(–3,41; –1,14)	0,0005
PF-06700841 60 мг (індукція) (N = 47)	44	4,67	0,40	(4,01; 5,33)	–3,21	0,69	(–4,34; –2,08)	< 0,0001

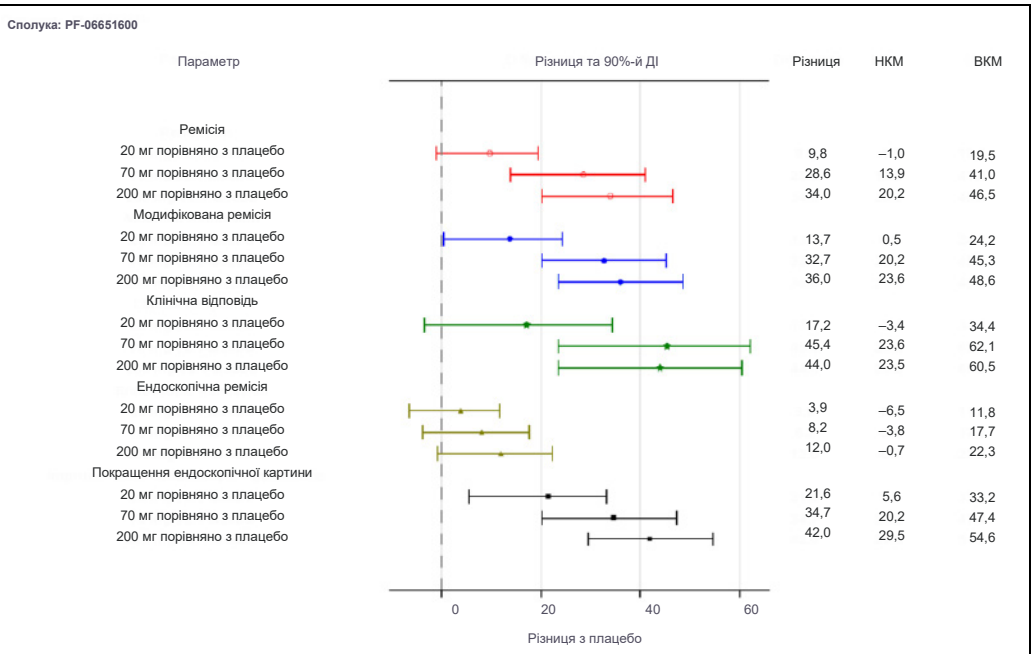
OBS — спостережувані дані.
Аналізована вибірка пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT), охоплює всіх пацієнтів, які були рандомізовані в дослідження й отримали принаймні одну дозу рандомізованого досліджуваного лікарського препарату.
N1 — кількість пацієнтів, у яких не було пропущених даних в аналізованій вибірці під час певного візиту.
Модель обмеженого лонгітюдного аналізу даних (ОЛАД) охоплює значення, отримані на вихідному рівні та після вихідного рівня, як вектор відповіді й формує фіксовані ефекти, використовуючи лікування та візит; використовувалася неструктурована коваріаційна матриця.
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 8 червня 2021 р. (23:52) Джерело даних: admy Output
Файл: . /ndal_cdisc/B7981005_CSR/admy_s103_1_clda Дата створення: 17 серпня 2021 р. (05:54)
Таблиця 14.2.1.2 призначена для службового використання в компанії Pfizer.

Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли ремісії на 8-му тижні

Дози ритлецитинібу 200 мг і 70 мг і брепоцитинібу 60 мг і 30 мг відрізнялися (1-стороннє p-значення < 0,05) від плацебо за частотою ремісії. На 8-му тижні частота ремісії, скоригована на плацебо, становила 9,8 %; 28,6 % і 34,0 % у групах лікування ритлецитинібом 20 мг, 70 мг і 200 мг (рис. S2) і 8,3 %; 23,4 % і 23,4 % — у групах лікування брепоцитинібом 10 мг, 30 мг і 60 мг (рисунок S3) відповідно, водночас частота ремісії в групі плацебо становила 0 %. Незмінна залежність «доза — відповідь» спостерігалась як для ритлецитинібу, так і для брепоцитинібу.
Стратифіковані показники ремісії (стратифікація охоплювала попереднє застосування анти-ФНП, анти-інтегрину, біологічної терапії, 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) і стероїдів, а також одночасне застосування стероїдів і 5-АСК) показали узгоджені результати, що підтвердило надійність основного аналізу.

Рисунок S2. Форест-діаграма ремісії, модифікованої ремісії, клінічної відповіді, ендоскопічної ремісії та покращення ендоскопічної картини протягом періоду індукції (ITT, NRI) (PF-06651600/ритлецитиніб) для протоколу B7981005

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121



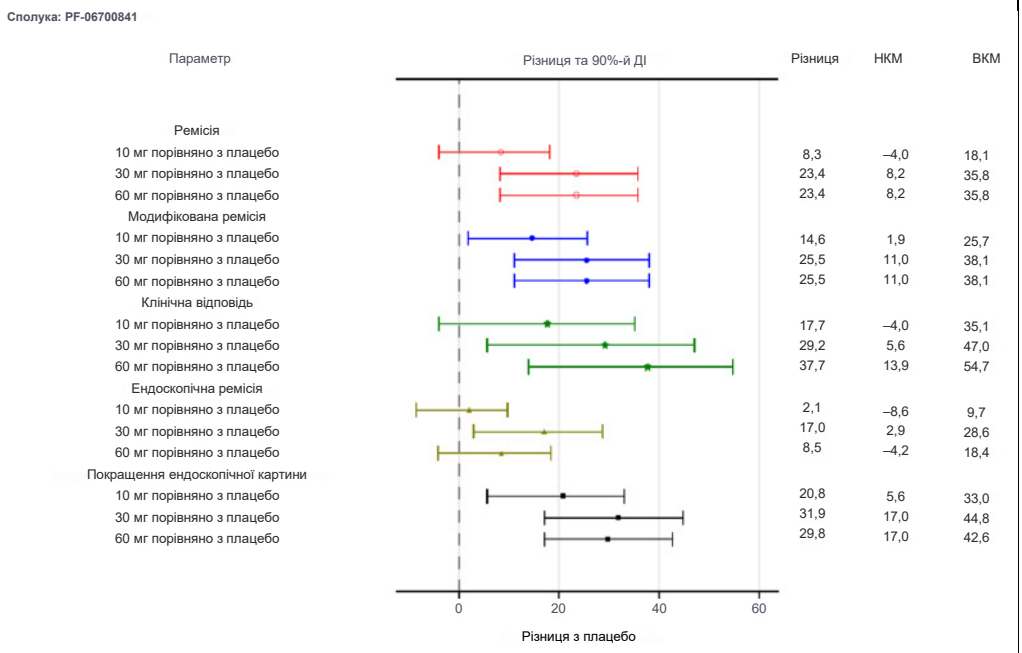
Вихідний рівень визначається як останній наявний результат вимірювання до першого застосування досліджуваного препарату в 1-й день.
Двосторонній 90%-й довірчий інтервал розраховується за методом Чана та Чжана (Chan and Zhang, 1999).
Аналізована вибірка пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT), охоплює всіх пацієнтів, які були рандомізовані в дослідження й отримали принаймні одну дозу рандомізованого досліджуваного лікарського препарату.
NRI — метод підстановки даних пацієнтів, які не відповідають на лікування, замість відсутніх даних (трактування відсутніх даних як даних пацієнтів, які не відповідають на лікування)
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 08 червня 2021 р. (23:52) Вихідні дані: вихідний файл admy: ./ndal cdisc/B7981005 CSR/admy f102 Дата створення: 17 серпня 2021 р. (06:00)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; НКМ — нижня контрольна межа; ВКМ — верхня контрольна межа.

Рисунок S3. Форест-діаграма ремісії, модифікованої ремісії, клінічної відповіді, ендоскопічної ремісії та покращення ендоскопічної картини протягом періоду індукції (ITT, NRI) (PF-06700841/брепоцитиніб) для

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

протоколу B7981005



Вихідний рівень визначається як останній наявний результат вимірювання до першого застосування досліджуваного препарату в 1-й день.
Двосторонній 90%-й довірчий інтервал розраховується за методом Чана та Чжана (Chan and Zhang, 1999).
Аналізована вибірка пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT), охоплює всіх пацієнтів, які були рандомізовані в дослідження й отримали принаймні одну дозу рандомізованого досліджуваного лікарського препарату.
NRI — метод підстановки даних пацієнтів, які не відповідають на лікування, замість відсутніх даних (трактування відсутніх даних як даних пацієнтів, які не відповідають на лікування)
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 08 червня 2021 р. (23:52) Вихідні дані: вихідний файл admy: ./ndal cdisc/B7981005 CSR/admy f102 Дата створення: 17 серпня 2021 р. (06:00)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; НКМ — нижня контрольна межа; ВКМ — верхня контрольна межа.

<u>Результати вторинних кінцевих точок — зміна від вихідного рівня в динаміці в загальному балі за шкалою Мейо</u>

Подібні середні показники за шкалою Мейо спостерігалися в усіх групах лікування на вихідному рівні. Загалом показники за 4 підшкалами шкали Мейо продовжували знижуватися до 8-го тижня в усіх групах активного лікування. На 8-му тижні в усіх групах лікування спостерігалося статистично достовірно більше зниження від вихідного рівня порівняно з групою плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05). Скориговані на плацебо середні значення за методом НК для зміни від вихідного рівня загального бала за шкалою Мейо становили −2,03; −3,88 і −4,61 у групах лікування ритлецитинібом 20 мг, 70 мг і 200 мг та −1,79; −2,28 і −3,21 — у групах лікування брепоцитинібом 10 мг, 30 мг і 60 мг відповідно. Обидві сполуки мали швидкий початок дії, про що свідчать зміни частоти випорожнень і ректальних кровотеч на 2-му тижні, які надалі зменшувалися на 8-му тижні.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Результати вторинних кінцевих точок — зміни від вихідного рівня в динаміці балів за частковою шкалою Мейо Щодо балів за частковою шкалою Мейо, то в усіх групах лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом спостерігалося статистично значуще покращення починаючи з 2-го тижня (1-стороннє p-значення < 0,05). На 8-му тижні спостерігалося чисельно більше покращення бала за частковою шкалою Мейо для обох сполук, що залежало від дози. Скориговані на плацебо середні значення (90%-й ДІ) зміни від вихідного рівня бала за частковою шкалою Мейо становили −1,39 (−2,25; −0,53); −2,91 (−3,77; −2,05) і −3,53 (−4,41; −2,66) у групах лікування ритлецитинібом у дозах 20 мг, 70 мг і 200 мг, а також −1,36 (−2,22; −0,49); −1,56 (−2,42; −0,69) і −2,32 (−3,19; −1,45) — у групах лікування брепоцитинібом 10 мг, 30 мг і 60 мг відповідно (середнє значення за методом НК [90%-й ДІ] у групі плацебо: –1,15 [–1,86; –0,45]). Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли покращення ендоскопічної картини на 8-му тижні За покращенням ендоскопічної картини на 8-му тижні дози ритлецитинібу (20 мг, 70 мг і 200 мг) і всі дози брепоцитинібу (10 мг, 30 мг і 60 мг) відрізнялися від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05). Скориговані на плацебо показники ендоскопічного поліпшення для ритлецитинібу 20 мг, 70 мг і 200 мг становили 21,6 %; 34,7 % і 42,0 % відповідно, водночас показник для плацебо дорівнював 0 % (рисунок S2). Подібні показники відповіді спостерігалися для вищих доз брепоцитинібу (31,9 % і 29,8 % для груп лікування 30 мг і 60 мг відповідно) (рисунок S3). Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли клінічної відповіді на 8-му тижні Щодо частоти клінічної відповіді, то статистично значуща (1-стороннє p-значення < 0,05) відмінність від плацебо спостерігалася в групах лікування ритлецитинібом 200 мг і 70 мг (рисунок S2) і брепоцитинібом 60 мг і 30 мг (рисунок S3) протягом періоду індукції. Усі групи лікування відрізнялися від плацебо за модифікованою клінічною відповіддю на 8-му тижні. Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли ендоскопічної ремісії на 8-му тижні На 8-му тижні жоден учасник групи плацебо не досягнув ендоскопічної ремісії. Для ритлецитинібу скоригована на плацебо частота відповіді на 8-му тижні становила 3,9 %; 8,2 %, 12,0 % у групах лікування 20 мг, 70 мг і 200 мг відповідно (рисунок S2), що виявилося залежним від дози. Статистично значущої різниці з плацебо не спостерігалося в жодній з груп активного лікування ритлецитинібом. Для брепоцитинібу найвища частота відповіді на 8-му тижні спостерігалася в групі лікування брепоцитинібом 30 мг (17,0 %, 1-стороннє p-значення: 0,0212) (рисунок S3), що відрізнялося від плацебо. Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли симптоматичної ремісії на 8-му тижні На 8-му тижні жоден учасник групи плацебо не досягнув симптоматичної ремісії. Групи вищих доз ритлецитинібу (70 мг і 200 мг) і брепоцитинібу (30 мг і 60 мг) відрізнялися від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05). Скоригована на плацебо частота відповіді становила 16,3 % і 26,0 % для

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	груп лікування 70 мг і 200 мг відповідно. У групах лікування брепоцитинібом 30 мг і 60 мг спостерігалася подібна частота відповідей (14,9 % в обох випадках). Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли повної ремісії на 8-му тижні На 8-му тижні жоден учасник групи плацебо не досягнув повної ремісії. Для ритлецитинібу скоригована на плацебо частота відповіді на 8-му тижні становила 3,9 %; 8,2 %, 12,0 % у групах лікування 20 мг, 70 мг і 200 мг відповідно. Статистично значущої різниці з плацебо не спостерігалося в жодній з груп лікування ритлецитинібом. Для брепоцитинібу найвища скоригована на плацебо частота відповіді на 8-му тижні спостерігалася в групах лікування брепоцитинібом 30 мг (14,9 %, 1-стороннє p-значення: 0,0288), що відрізнялося від плацебо. Результати вторинних кінцевих точок — зміни порівняно з вихідним рівнем в опитувальнику запальних захворювань кишечника (IBDQ) на 4-му та 8-му тижнях Починаючи з 4-го тижня групи лікування ритлецитинібом у дозі 70 мг і 200 мг і група лікування брепоцитинібом у дозі 60 мг відрізнялися від плацебо за покращенням загального показника IBDQ та всіх його доменів (1-стороннє p-значення < 0,05). На 8-му тижні в групах лікування ритлецитинібом 70 мг і 200 мг і брепоцитинібом 30 мг і 60 мг спостерігалося значуще покращення загального бала за IBDQ та всіх доменних балів порівняно з плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05). На 8-му тижні скориговані на плацебо середні значення зміни загального бала за шкалою IBDQ порівняно з початковим рівнем становили 34,97 і 37,93 у групах лікування ритлецитинібом 70 мг і 200 мг; 24,58 і 32,16 — у групах лікування брепоцитинібом 30 мг і 60 мг відповідно. Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників із загальним балом за IBDQ ≥ 170 на 4-му та 8-му тижнях Починаючи з 4-го тижня група лікування ритлецитинібом у дозі 200 мг відрізнялася від плацебо за частотою відповіді за загальним балом за IBDQ ≥ 170 (частота відповіді: 46,0 %, одностороннє p-значення: 0,0417). На 8-му тижні групи лікування ритлецитинібом 70 мг і 200 мг і брепоцитинібом 60 мг відрізнялися від плацебо за частотою відповіді (1-стороннє p-значення < 0,05). Для ритлецитинібу чисельно найбільша частота відповіді (скоригована на плацебо) спостерігалася в групі лікування 70 мг (37,1 %) порівняно з групами лікування 20 мг (9,4 %) і 200 мг (24,0 %), тим часом як у групах лікування брепоцитинібом вона виявилася залежною від дози: 11,3 %; 20,4 % і 31,1 % у групах лікування 10 мг, 30 мг і 60 мг відповідно. Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, у яких загальний бал за шкалою IBDQ збільшився порівняно з початковим рівнем ≥ 16 на 4-му та 8-му тижнях Починаючи з 4-го тижня групи ритлецитинібу та брепоцитинібу з вищими дозами (групи ритлецитинібу 70 мг і 200 мг, групи брепоцитинібу 30 мг і 60 мг) відрізнялися від плацебо за частотою зміни відповіді порівняно з вихідним рівнем за загальним балом за шкалою IBDQ ≥ 16 (1-стороннє p-значення < 0,05).

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Статистично значущі відмінності від плацебо зберігалися до 8-го тижня в групах лікування ритлецитинібом 70 мг, брепоцитинібом 30 мг і 60 мг. На 8-му тижні скоригована на плацебо частота відповіді становила 23,6 % у групі лікування ритлецитинібом 70 мг; 24,9 % і 22,7 % — у групах лікування брепоцитинібом 30 мг і 60 мг відповідно. Результати щодо вторинних кінцевих точок — частка учасників із послабленням кишкових симптомів за відповідним доменом IBDQ на 4-му та 8-му тижнях Починаючи з 4-го тижня всі групи лікування (ритлецитинібом і брепоцитинібом) відрізнялися від плацебо за частотою відповіді щодо послаблення кишкових симптомів за відповідним доменом IBDQ, за винятком групи лікування брепоцитинібом 10 мг (1-стороннє p-значення < 0,05). Між 4-м і 8-м тижнями частота відповіді продовжувала покращуватися в усіх групах лікування брепоцитинібом і залишалася незмінною в усіх групах лікування ритлецитинібом. На 8-му тижні всі групи лікування (ритлецитинібом і брепоцитинібом) відрізнялися від плацебо за частотою відповіді щодо послаблення кишкових симптомів за відповідним доменом IBDQ (1-стороннє p-значення < 0,05). Результати вториннихцевих точок — зміни порівняно з вихідним рівнем за Короткою формою-36, версія 2 (SF-36, версія 2), скорочена Вихідні показники (оцінка фізичного компонента [PCS] та оцінка психічного компонента [MCS]) загалом були схожими в усіх групах лікування. Для PCS статистично значуща відмінність від плацебо спостерігалася в групі лікування ритлецитинібом 200 мг (скориговане на плацебо середнє значення методом НК зміни від вихідного рівня [90%-й ДІ]: 4,52 [1,90; 7,13], одностороннє p-значення: 0,0023), починаючи з 4-го тижня. На 8-му тижні групи лікування ритлецитинібом 70 і 200 мг і група лікування брепоцитинібом 60 мг відрізнялися від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05). Щодо MCS швидкий початок дії препаратів не спостерігався в жодній групі лікування на 4-му тижні. Групи лікування ритлецитинібом у дозі 70 і 200 мг і група лікування брепоцитинібом у дозі 60 мг відрізнялися від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05) на 8-му тижні. Результати вторинних кінцевих точок — зміни порівняно з вихідним рівнем за опитувальником EuroQoL у 5 категоріях за 3 рівнями й візуальною аналоговою шкалою (EQ-5D-3L та EQ-5D VAS) Підсумкові дані описової статистики для абсолютних значень і змін від вихідного рівня за показниками EQ-5D-3L та EQ-5D VAS продемонстрували загалом схожі середні вихідні значення в усіх групах лікування. На 8-му тижні спостерігалося статистично значуще покращення в групах лікування ритлецитинібом 70 мг і 200 мг і брепоцитинібом 60 мг (1-стороннє p-значення < 0,05) у показнику корисності, але не в жодному з доменних показників. За EQ-5D VAS статистично значуще покращення спостерігалося в групах лікування ритлецитинібом 200 мг на початку 4-го тижня (скориговане на плацебо середнє значення зміни від вихідного рівня [90%-й ДІ]: 9,04 [1,32; 16,76], одностороннє p-значення: 0,0272) і зберігалося до 8-го тижня (9,38 [1,06; 17,69], одностороннє p-значення: 0,0319).

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли модифікованої ремісії на 8-му тижні За модифікованою частотою ремісії всі дози ритлецитинібу (200 мг, 70 мг і 20 мг) і брепоцитинібу (60 мг, 30 мг і 10 мг) відрізнялися від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05). На 8-му тижні скоригована на плацебо частота відповіді становила 13,7 %; 32,7 % і 36,0 % у групах лікування ритлецитинібом 20 мг, 70 мг і 200 мг і 14,6 %; 25,5 % і 25,5 % — у групах лікування брепоцитинібом 10 мг, 30 мг і 60 мг відповідно. Модифікований показник ремісії, скоригований за стратою (попереднє застосування біологічної терапії), показав результати, що відповідають наведеним вище цифрам. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників із балом за частковою шкалою Мейо ≤ 2 (без окремої підшкали > 1 у відповідь на лікування) Починаючи з 2-го тижня статистично значущі відмінності від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05) у частоті відповіді спостерігалися в групах лікування ритлецитинібом 200 мг (32,0 %) і брепоцитинібом 60 мг (21,5 %). Частота відповіді в усіх групах лікування (як ритлецитинібом, так і брепоцитинібом) продовжувала покращуватися до 8-го тижня. На 8-му тижні подібні скориговані на плацебо показники частоти відповіді спостерігалися в разі застосування вищих доз ритлецитинібу (47,2 % і 42,0 % у групах лікування 70 мг і 200 мг відповідно), а також у разі застосування вищих доз брепоцитинібу (26,3 % і 28,4 % у групах лікування 30 мг і 60 мг відповідно). Статистично значущі відмінності від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05) щодо частоти відповіді спостерігалися в групах лікування ритлецитинібом 70 мг і 200 мг і в усіх групах лікування брепоцитинібом. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників зі зниженням бала за частковою шкалою Мейо ≥ 2 порівняно з вихідним рівнем Починаючи з 2-го тижня статистично значущі відмінності (1-стороннє p-значення < 0,05) у частоті відповіді спостерігалися в усіх дозах ритлецитинібу та в групі лікування брепоцитинібом 30 мг. Постійне покращення частоти відповіді спостерігалося в усіх групах лікування до 8-го тижня, за винятком груп лікування ритлецитинібом 200 мг і брепоцитинібом 30 мг, у яких частота відповіді зупинилася на рівні плато. На 8-му тижні статистично значуща відмінність від плацебо (1-стороннє p-значення < 0,05) у частоті відповіді спостерігалася в усіх групах лікування ритлецитинібом і групах лікування брепоцитинібом 30 мг і 60 мг. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли ендоскопічної відповіді на 8-му тижні На 8-му тижні всі групи лікування відрізнялися від плацебо за частотою ендоскопічної відповіді (1-стороннє p-значення < 0,01). У групах лікування вищими дозами ритлецитинібу (70 мг і 200 мг) спостерігалися чисельно вищі показники ендоскопічної відповіді порівняно з групами лікування вищими дозами брепоцитинібу (30 мг і 60 мг).

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли гістологічного покращення на 8-му тижні Подібні середні бали за шкалою Гебса спостерігалися на вихідному рівні в усіх групах лікування в діапазоні від 4,20 до 4,72. Групи ритлецитинібу, які отримували вищі дози (70 мг і 200 мг), і групи брепоцитинібу (30 мг і 60 мг) відрізнялися від плацебо за частотою відповіді як гістологічного покращення на 8-му тижні (1-стороннє p-значення < 0,05). Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли гістологічної ремісії на 8-му тижні На 8-му тижні жоден учасник групи плацебо не досягнув гістологічної ремісії. Усі групи лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом відрізнялися від плацебо за частотою відповіді як досягнення гістологічної ремісії (1-стороннє p-значення < 0,05). Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли загоєння слизової оболонки на 8-му тижні На 8-му тижні жоден учасник групи плацебо не досягнув загоєння слизової оболонки. Усі групи лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом відрізнялися від плацебо за частотою відповіді як загоєння слизової оболонки (1-стороннє p-значення < 0,05). **Період тривалого лікування** Аналіз кінцевих точок ефективності протягом періоду тривалого лікування базувався на популяції mITT у 8 групах лікування (по 4 для ритлецитинібу та брепоцитинібу). Результати вторинних кінцевих точок — загальний бал за шкалою Мейо на 32-му тижні Зниження загального бала за шкалою Мейо, що спостерігалося на 8-му тижні, зберігалося в групах лікування ритлецитинібом 200 мг → 50 мг і 70 мг → 50 мг, а також брепоцитинібом 60 мг → 30 мг і 30 мг → 30 мг протягом періоду тривалого лікування. Учасники, які отримували вищу дозу протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: плацебо → 50 мг, 20 мг → 50 мг; брепоцитиніб: плацебо → 30 мг, 10 мг → 30 мг), продемонстрували покращення загального бала за шкалою Мейо між 8-м та 32-м тижнями. Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли ремісії на 32-му тижні Між 8-м і 32-м тижнями частота відповіді на лікування як досягнення ремісії продовжувала покращуватися в групах лікування з вищою дозою протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: групи плацебо → 50 мг і 20 мг → 50 мг, брепоцитиніб: групи плацебо → 30 мг і 10 мг → 30 мг) і загалом зберігалася до 32-го тижня в інших групах лікування. Статистично значуще покращення (1-стороннє p-значення < 0,05) частоти відповіді на лікування як досягнення ремісії на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем спостерігалося в групі лікування ритлецитинібом 20 мг → 50 мг і в групі лікування брепоцитинібом 10 мг → 30 мг. Результати вторинних кінцевих точок — частка учасників, які досягли

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	<u>покращення ендоскопічної картини на 32-му тижні</u> Між 8-м і 32-м тижнями частота відповіді щодо покращення ендоскопічної картини продовжувала зростати в групах лікування, які отримували вищу дозу протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: групи плацебо → 50 мг і 20 мг → 50 мг, брепоцитиніб: групи плацебо → 30 мг і 10 мг → 30 мг), і загалом зберігалася до 32-го тижня в інших групах лікування. Статистично значущого покращення (1-стороннє p-значення < 0,05) частоти відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній з груп лікування (ані в групі ритлецитинібу, ані в групі брепоцитинібу). <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — зміна від вихідного рівня в динаміці в загальному балі за шкалою Мейо</u> Для ритлецитинібу загальна оцінка за шкалою Мейо продовжувала покращуватися в групах лікування плацебо → 50 мг, 20 мг → 50 мг і 70 мг → 50 мг і залишалася незмінною в групі лікування 200 мг → 50 мг (середнє значення зміни від вихідного рівня методом НК: −6,00 на 8-му тижні та −6,12 на 32-му тижні). Для брепоцитинібу покращення загального бала за шкалою Мейо спостерігалося в усіх групах лікування до 32-го тижня. На 32-му тижні подібні зміни порівняно з початковим рівнем загального бала за шкалою Мейо спостерігалися в групах лікування 10 мг → 30 мг, 30 мг → 30 мг і 60 мг → 30 мг (середнє значення методом НК для зміни порівняно з вихідним рівнем становило від −5,21 до −5,44). Показники частоти випорожнень і ректальної кровотечі продовжували покращуватися приблизно до 16−20-го тижня, а потім — плато до 32-го тижня. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли модифікованої ремісії на 32-му тижні</u> Між 8-м і 32-м тижнями частота відповіді як модифікованої ремісії продовжувала покращуватися в групах лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом, які отримували вищі дози протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: групи плацебо → 50 мг і 20 мг → 50 мг, брепоцитиніб: групи плацебо → 30 мг і 10 мг → 30 мг), і загалом зберігалася до 32-го тижня в інших групах лікування. Клінічно (чисельно) значуще покращення частоти відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем спостерігалося в групі лікування ритлецитинібом 20 мг → 50 мг і групі лікування брепоцитинібом 10 мг → 30 мг. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли клінічної відповіді на 32-му тижні</u> Між 8-м і 32-м тижнями частота клінічної відповіді продовжувала покращуватися в групах лікування з вищою дозою протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: плацебо → 50 мг і 20 мг → 50 мг, брепоцитиніб: плацебо → 30 мг і 10 мг → 30 мг групи лікування). Частота клінічної відповіді загалом зберігалася до 32-го тижня в групах лікування ритлецитинібом 70 мг → 50 мг і 200 мг → 50 мг та брепоцитинібом 60 мг → 30 мг, але знижувалася в групі лікування брепоцитинібом 30 мг → 30 мг.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Клінічно (чисельно) значущого покращення частоти клінічної відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній групі лікування (ані в групах ритлецитинібу, ані в групах брепоцитинібу). <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли ендоскопічної ремісії на 32-му тижні</u> Для ритлецитинібу між 8-м і 32-м тижнями частота клінічної відповіді покращилася в групах плацебо → 50 мг і 20 мг → 50 мг і залишилася незмінною в групі лікування 200 мг → 50 мг. У групі лікування 70 мг → 50 мг жоден учасник не досягнув ендоскопічної ремісії на 32-му тижні, тим часом як на 8-му тижні частота відповіді становила 7,1 %. Для брепоцитинібу на 8-му або 32-му тижні жоден учасник групи лікування плацебо → 30 мг не досягнув ендоскопічної ремісії. Між 8-м і 32-м тижнями частота клінічної відповіді продовжувала покращуватися в групах лікування 10 мг → 30 мг і 60 мг → 30 мг, але знижувалася в групі лікування 30 мг → 30 мг. Клінічно (чисельно) значущого поліпшення частоти відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній групі лікування (ані в групі ритлецитинібу, ані в групі брепоцитинібу). <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли симптоматичної ремісії на 32-му тижні</u> Для ритлецитинібу між 8-м і 32-м тижнями частота відповіді як досягнення симптоматичної ремісії продовжувала покращуватися в групах лікування, що отримували вищу дозу протягом періоду тривалого лікування (збільшення частоти відповіді: 16,7 % у групі плацебо → 50 мг і 6,5 % у групі 20 мг → 50 мг), і зберігався до 32-го тижня в групах 70 мг → 50 мг і 200 мг → 50 мг. Чисельно значущого покращення частоти відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній групі лікування ритлецитинібом. Для брепоцитинібу в період з 8-го по 32-й тиждень частота відповіді як симптоматичної ремісії продовжувала покращуватися в усіх групах лікування брепоцитинібом. Чисельно значуще покращення частоти клінічної відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем спостерігалося в групі лікування брепоцитинібом 10 мг → 30 мг. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли повної ремісії на 32-му тижні</u> Для ритлецитинібу жоден учасник у групі лікування 70 мг → 50 мг не досягнув повної ремісії на 32-му тижні, тим часом як частота відповіді на 8-му тижні становила 7,1 %. Між 8-м і 32-м тижнями частота повної ремісії в інших групах лікування ритлецитинібом загалом зберігалася. Для брепоцитинібу на 8-му або 32-му тижні жоден учасник групи плацебо → 30 мг не досягнув повної ремісії. Між 8-м і 32-м тижнями повна ремісія продовжувала покращуватися в групах лікування 10 мг → 30 мг і 60 мг → 30 мг, тимчасом як у групі лікування 30 мг → 30 мг вона зменшувалася. Клінічно (чисельно) значущого покращення частоти повної ремісії на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній групі

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	лікування (ані в групі ритлецитинібу, ані в групі брепоцитинібу). <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли ендоскопічної відповіді на 32-му тижні</u> Між 8-м і 32-м тижнями частота ендоскопічної відповіді продовжувала зростати в групах лікування, які отримували вищу дозу протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: групи плацебо → 50 мг і 20 мг → 50 мг, брепоцитиніб: групи плацебо → 30 мг і 10 мг → 30 мг). В інших групах лікування частота відповіді загалом зберігалася, за винятком групи лікування ритлецитинібом 200 мг→50 мг (59,1 % на 8-му тижні та 43,2 % на 32-му тижні). Клінічно (чисельно) значущого поліпшення частоти ендоскопічної відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній групі лікування. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — зміна від вихідного рівня в динаміці в балах за частковою шкалою Мейо</u> Бали за частковою шкалою Мейо в усіх групах лікування (ритлецитинібом і брепоцитинібом) продовжували знижуватися до 20-го тижня. З 20-го по 32-й тиждень бали за частковою шкалою Мейо стабілізувалися в групах лікування ритлецитинібом 20 мг → 50 мг, плацебо брепоцитинібу → 30 мг і 10 мг → 30 мг, тим часом як в інших групах лікування вони зростали. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників із балом за частковою шкалою Мейо ≤ 2 (без окремої підшкали > 1 у відповідь на лікування)</u> Для ритлецитинібу клінічно (чисельно) значущі покращення частоти відповіді спостерігалися в групах лікування плацебо → 50 мг, 20 мг → 50 мг і 200 мг → 50 мг на 16-му та 20-му тижнях порівняно з 8-м тижнем. Чисельно найвищий показник відповіді становив 75,0 % у групі плацебо → 50 мг на 20-му тижні. Потім частота відповіді знижувалася до 32-го тижня в усіх групах лікування ритлецитинібом, проте в групі лікування ритлецитинібом 20 мг → 50 мг постійно спостерігалося чисельно значуще покращення частоти відповіді з 12-го по 32-й тиждень порівняно з 8-м тижнем. Для брепоцитинібу в групі лікування 10 мг → 30 мг постійно спостерігалося чисельно значуще покращення частоти відповіді з 12-го по 32-й тиждень порівняно з 8-м тижнем. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників зі зниженням бала за частковою шкалою Мейо ≥ 2 порівняно з вихідним рівнем</u> Для ритлецитинібу група лікування 20 мг → 50 мг постійно демонструвала чисельно значуще покращення частоти відповіді на 12−24-му тижнях порівняно з 8-м тижнем. На 32-му тижні кількісно значущого покращення частоти відповіді порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній з груп лікування ритлецитинібом. Щодо брепоцитинібу, то з 12-го по 24-й тиждень група лікування 10 мг → 30 мг продемонструвала чисельно найвищу частоту відповіді серед усіх груп лікування брепоцитинібом. З 24-го по 32-й тиждень

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	спостерігалося зниження частоти відповіді в усіх групах лікування брепоцитинібом. Чисельно значущого покращення частоти відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній з груп лікування брепоцитинібом. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників, які досягли гістологічного індексу на 32-му тижні Гістологічний індекс охоплював гістологічне покращення, гістологічну ремісію та загоєння слизової оболонки. Загалом частота відповіді продовжувала покращуватися протягом періоду тривалого лікування в групах лікування, які отримували вищі дози активного препарату протягом періоду тривалого лікування (ритлецитиніб: плацебо → 50 мг, 20 мг → 50 мг; брепоцитиніб: плацебо → 30 мг, 10 мг → 30 мг), тим часом як у групах лікування ритлецитинібом 200 мг → 50 мг і 70 мг → 50 мг і брепоцитинібом 60 мг → 30 мг і 30 мг → 30 мг вона була на стадії плато або зниження. Результати пошукових або інших кінцевих точок — зміна порівняно з вихідним рівнем за IBDQ на 32-му тижні Оцінки ОЛАД (спостережувані [OBS]) для абсолютних значень загального бала за IBDQ та 4 доменних балів були порівнянними з підсумковими даними описової статистики. У період з 8-го по 32-й тиждень загальний бал за IBDQ та бали за 4 доменами продовжували покращуватися в усіх групах лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом, за винятком групи лікування ритлецитинібом 200 мг → 50 мг, де бали залишалися на попередньому рівні. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників із загальним балом за IBDQ ≥ 170 на 32-му тижні На 32-му тижні чисельно найвища частота відповіді спостерігалася для ритлецитинібу в групі лікування 70 мг → 50 мг (69,0 %) і для брепоцитинібу в групі лікування 10 мг → 30 мг (47,6 %). Чисельно значуще покращення частоти відповідей із загальним балом за IBDQ ≥ 170 на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем спостерігалося в групах лікування плацебо ритлецитинібу → 50 мг і 20 мг → 50 мг; а також у групі лікування брепоцитинібом 10 мг → 30 мг. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників зі збільшенням показника IBDQ ≥ 16 балів на 32-му тижні порівняно з вихідним рівнем На 32-му тижні чисельно найвища частота відповіді спостерігалася для ритлецитинібу в групі лікування 70 мг → 50 мг (71,4 %) і для брепоцитинібу в групі лікування 10 мг → 30 мг (66,7 %). Чисельно значущого покращення частоти відповіді на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем не спостерігалося в жодній з груп лікування. Результати пошукових або інших кінцевих точок — частка учасників із послабленням кишкових симптомів за відповідним доменом IBDQ на 32-му тижні На 32-му тижні чисельно вища частота відповіді спостерігалася для ритлецитинібу в групах лікування плацебо → 50 мг (58,3 %) і 20 мг → 50 мг (54,3 %), а також для брепоцитинібу в групі лікування 10 мг → 30 мг (59,5 %), водночас вона залишалася незмінною для

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	ритлецитинібу в групі лікування 70 мг → 50 мг (66,7 %) і для брепоцитинібу в групі плацебо → 30 мг (36,4 %), зменшилася для ритлецитинібу в групі 200 мг → 50 мг (54,5%) і (приблизно на 10 %) для брепоцитинібу в групах 30 мг → 30 мг (48,8 %) і 60 мг → 30 мг (53,7 %). Чисельно значуще покращення частоти відповіді за доменом кишкових симптомів IBDQ на 32-му тижні порівняно з 8-м тижнем спостерігалося в групі плацебо → ритлецитиніб 50 мг. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — зміни порівняно з вихідним рівнем у підсумкових балах за фізичним і психічним компонентами SF-36, версія 2 (PCS та MCS) і 8 доменами на 32-му тижні</u> Підсумкові дані описової статистики для балів у 8 доменах SF-36, версія 2, скорочена, а також для PCS та MCS на 8-му та 32-му тижнях продемонстрували загалом схожі середні вихідні значення в усіх групах лікування. Оцінки ОЛАД для 8 доменів SF-36, версія 2, скорочена, а також для PCS і MCS були порівнянними з підсумковими даними описової статистики. <u>Результати пошукових або інших кінцевих точок — зміна від вихідного рівня за опитувальником EuroQoL в 5 категоріях (EQ-5D-3L та EQ 5D VAS) на 32-му тижні</u> Підсумкові дані описової статистики змін від початкового рівня за показниками EQ-5D-3L та EQ-5D VAS до 32-го тижня показали подібні середні значення показника корисності й показника EQ-5D VAS на вихідному рівні в різних групах лікування
21. Результати безпеки	<u>ПР, СПР та інші значущі ПР</u> Усі ПР, описані в цьому огляді, були пов’язані з лікуванням, якщо не вказано інше. **Період індукції.** 317 учасників, які отримали принаймні 1 дозу ритлецитинібу, брепоцитинібу або плацебо протягом періоду індукції, були розподілені на 7 груп лікування: плацебо, ритлецитиніб (20 мг, 70 мг і 200 мг) і брепоцитиніб (10 мг, 30 мг і 60 мг). Загалом у 146 (46,1 %) учасників повідомлялося про 308 ПР будь-якої причинної обумовленості протягом періоду індукції, 81 з яких була оцінена дослідником як така, що пов’язана з лікуванням. Більшість ПР будь-якої причинної обумовленості були легкого чи помірного ступеня тяжкості. Відсоток учасників із ПР будь-якої причинної обумовленості в групах ритлецитинібу (43,3 %) і брепоцитинібу (47,9 %) був нижчим, ніж у групі плацебо (52,0 %). У групах ритлецитинібу та брепоцитинібу не спостерігалося дозозалежного збільшення цих реакцій. Чисельно більше учасників у групах лікування брепоцитинібом (16,9 %) зазнали ПР будь-якої причинної обумовленості, що належали до системно-органного класу (СОК) «Інфекції та інвазії» порівняно з групами плацебо (4,0 %) і ритлецитинібу (8,7 %). Загалом 10 (6,7 %) учасників у групах лікування ритлецитинібом порівняно з 4 (2,8 %) учасниками у групах лікування брепоцитинібом припинили участь у дослідженні у зв’язку з ПР будь-якої причинної обумовленості. У групі плацебо не повідомлялося про припинення участі

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	в дослідженні через ПР будь-якої причинної обумовленості. Загалом в 11 учасників протягом періоду індукції повідомлялося про 11 випадків СПР будь-якої причинної обумовленості, пов'язаних із лікуванням (14 реакцій), водночас залежності від дози не спостерігалося ні в разі застосування ритлецитинібу, ні в разі застосування брепоцитинібу. У групах ритлецитинібу (7 реакцій/6 учасників) і брепоцитинібу (7 реакцій/5 учасників) спостерігалася приблизно однакова кількість СПР. У групі плацебо не повідомлялося про жодну СПР. Більшість СПР уважалися такими, що не пов'язані з досліджуваним лікуванням. У 2 учасників протягом періоду індукції повідомлялося про три СПР «інфекція» будь-якої причинної обумовленості в обох групах ритлецитинібу (по 1 у групах лікування 20 мг і 200 мг), і жодна з цих СПР (інфекції) не була оцінена як така, що пов'язана з досліджуваним лікуванням. В одного учасника групи лікування ритлецитинібом у дозі 20 мг виник гострий інфаркт міокарда, що призвело до смерті. Дослідник оцінив явище як таке, що не пов'язане з досліджуваним лікуванням. Під час періоду індукції не було зареєстровано жодної вагітності. Під час періоду індукції повідомлялося про 1 тромбоемболічне явище, яке було пов'язане з тромбозом периферичних артерій (з одночасним виникненням тромбоцитозу) в учасника групи лікування брепоцитинібом 30 мг, і це явище було розцінене як таке, що не пов'язане з досліджуваним лікуванням. Про ПР «простий герпес» повідомлялося в 4 учасників (1 у групі ритлецитинібу та 3 в групі брепоцитинібу, жодної — в об'єднаній групі плацебо). Повідомлялося про ПР «оперізуючий герпес» у 3 учасників (по 1 у групі брепоцитинібу 60 мг, ритлецитинібу 70 мг і плацебо). Нез'ясовані випадки ПР «шкірний висип» розподілялися рівномірно між групами лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом (5 учасників у групі лікування ритлецитинібом, 4 — у групі лікування брепоцитинібом і 2 — у групі плацебо). У групах ритлецитинібу або брепоцитинібу протягом періоду індукції не спостерігалося жодних ефектів дози. **Період тривалого лікування.** Учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікування (ритлецитиніб, брепоцитиніб або плацебо) і повідомили про побічні реакції протягом періоду тривалого лікування, були проаналізовані в 9 групах лікування, включно з 4 групами лікування ритлецитинібом (групи плацебо → 50 мг, 20 мг → 50 мг, 70 мг → 50 мг і 200 мг → 50 мг), 4 групами лікування брепоцитинібом (групи плацебо → 30 мг, 10 мг → 30 мг, 30 мг → 30 мг і 60 мг → 30 мг) та 1 об'єднаною групою плацебо. Загалом у 163 (58,2 %) учасників повідомлялося про 390 ПР будь-якої причинної обумовленості протягом періоду тривалого лікування, 74 з яких були оцінені дослідником як такі, що пов'язані з досліджуваним лікуванням. Більшість ПР були легкого чи помірного ступеня тяжкості. Відсоток учасників із ПР будь-якої причинної обумовленості становив 48,6 % в об'єднаній групі плацебо, 46,2−80,0 % у групах лікування ритлецитинібом і 44,4−66,7 % — у групах лікування брепоцитинібом. У 31 учасника в групах лікування брепоцитинібом (11,1−30,8 % у групах

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

лікування) виникли ПР, що належали до СОК «Інфекції та інвазії» порівняно з групами лікування ритлецитинібом (20 учасників, 10,3−22,2 % у групах лікування) та об’єднаною групою плацебо (8 учасників, 15,4 %).

Дев’ятнадцять (6,8 %) учасників припинили участь у дослідженні через ПР будь-якої причинної обумовленості. Більшість із них були в об’єднаних групах плацебо (6 учасників, 16,2 %), за ними йшли групи лікування брепоцитинібом 30 мг → 30 мг (4 учасники, 10,3 %) і група лікування ритлецитинібом 20 мг → 50 мг (3 учасники, 7,7 %).

Тринадцять випадків СПР будь-якої причинної обумовленості, пов’язаних із лікуванням (17 реакцій), були зареєстровані в 13 учасників протягом періоду тривалого лікування. У групах брепоцитинібу повідомлялося про більшу кількість випадків СПР (11 випадків/8 учасників) порівняно з групами ритлецитинібу (6 випадків/5 учасників). В об’єднаній групі плацебо не повідомлялося про жодні СПР. Більшість СПР уважалися такими, що не пов’язані з досліджуваним лікуванням. У 2 учасників повідомлялося про дві СПР «інфекція» протягом періоду тривалого лікування, обидві — у групах лікування брепоцитинібом (по 1 у групах лікування брепоцитинібом 10 мг → 30 мг і 60 мг → 30 мг), і жодна з цих СПР (інфекцій) не була оцінена як така, що пов’язана з брепоцитинібом. Випадків смерті зареєстровано не було. Протягом періоду тривалого лікування зафіксовано дві вагітності [redacted]

Протягом періоду тривалого лікування не повідомлялося про тромбоемболічні явища. Про ПР «простий герпес» повідомлялось у 2 учасників (по 1 в групах ритлецитинібу та брепоцитинібу й жодної — в об’єднаній групі плацебо). Повідомлялося про ПР «оперізуючий герпес» у 4 учасників: 3 в групі лікування ритлецитинібом 70 мг → 50 мг, 1 у групі лікування брепоцитинібом 10 мг → 30 мг і жодної — в об’єднаній групі плацебо. Нез’ясовані випадки ПР «шкірний висип» розподілялися рівномірно між групами лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом (6 учасників у групах лікування ритлецитинібом і 8 учасників у групах лікування брепоцитинібом).

<u>Клініко-лабораторні дослідження</u>
Загалом під час дослідження не було виявлено клінічно значущих змін будь-якого показника загального аналізу крові порівняно з вихідним рівнем у жодній з груп лікування (ритлецитиніб або брепоцитиніб). Усі середні абсолютні значення були в межах норми.

Незначне зниження рівня тромбоцитів спостерігалося в групах ритлецитинібу протягом 8-го тижня (періоду індукції) і з 8-го по 12-й тиждень. До 32-го тижня (період тривалого лікування) рівень тромбоцитів у всіх групах ритлецитинібу загалом підтримувався без подальшого зниження. У групах лікування брепоцитинібом не спостерігалося значущих змін у рівнях тромбоцитів порівняно з вихідним рівнем. Виявилося, що протягом 8-го тижня (періоду індукції) спостерігалося дозозалежне невелике зниження рівнів лімфоцитів у групах ритлецитинібу, і це зниження було в межах норми. До 32-го тижня (період

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	тривалого лікування) рівень лімфоцитів у всіх групах ритлецитинібу загалом підтримувався без подальшого зниження. У групах лікування брепоцитинібом не спостерігалося значущих змін у рівнях нейтрофілів порівняно з вихідним рівнем. Підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) спостерігалося в групах лікування брепоцитинібом 30 мг і 60 мг до 8-го тижня (періоду індукції). Середні абсолютні значення були в межах норми, і не спостерігалося жодних дозозалежних тенденцій. Протягом періоду тривалого лікування рівень КФК залишався стабільним в усіх групах лікування без подальшого підвищення, за винятком групи лікування брепоцитинібом 30 мг □ 30 мг. Вища частота підвищення рівня КФК (27,0 %) спостерігалася в групі лікування брепоцитинібом 30 мг → 30 мг протягом періоду тривалого лікування (≤ 10,0 % в інших групах лікування). Протягом періоду індукції/періоду тривалого лікування не повідомлялося про випадки рабдоміолізу. Середні абсолютні значення всіх ліпідних показників натщесерце були в межах норми протягом усього дослідження. Під час періоду індукції спостерігалося підвищення рівня ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) порівняно з вихідним рівнем у всіх групах лікування ритлецитинібом і брепоцитинібом, яке виявилося дозозалежним у групі лікування брепоцитинібом. Протягом періоду тривалого лікування рівень ЛПВГ утримувався в усіх групах лікування без подальшого підвищення. Не було учасників із супутнім зниженням на ≥ 30 % порівняно з вихідним рівнем як для рШКФ на основі креатиніну, так і для рШКФ на основі цистатину С. <u>Основні показники життєдіяльності, ЕКГ, результати фізикальних обстежень та інші пов’язані з безпекою спостереження</u> Протягом дослідження не було клінічно значущих спостережень з боку основних показників життєдіяльності, ЕКГ або даних фізикальних обстежень. Під час дослідження не було зафіксовано жодного випадку злоякісних новоутворень. Частка учасників із клінічно значущими порушеннями слуху в усіх групах лікування залишалася стабільною протягом усього дослідження: 14,3 % (ліве та праве вуха) у групі плацебо, 0,8 % (ліве та праве вуха) у групах лікування ритлецитинібом; 1,6 %/0,8 % (ліве/праве вухо) у групах лікування брепоцитинібом на 8-му тижні; 3,2 % (ліве та праве вуха) в об’єднаній групі плацебо, 0−10,0 % (ліве/праве вухо) у групах лікування ритлецитинібом і 0−3,3 % (ліве/праве вухо) у групах лікування брепоцитинібом на 32-му тижні. Не було учасників із клінічно значущими порушеннями слуху, які посилилися порівняно з вихідним рівнем і не покращилися після дострокового припинення дослідження/на 32-й тиждень. Під час періоду індукції про ПР, пов’язану із втратою слуху, повідомлялося в 1 учасника групи лікування брепоцитинібом у дозі 60 мг, водночас ефекту дози не спостерігалося; протягом періоду тривалого лікування в 5 учасників спостерігалися ПР, пов’язані із втратою слуху. Усі 5 учасників були в групі ритлецитинібу: 2 в групі плацебо → ритлецитиніб 50 мг і по 1 — у

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

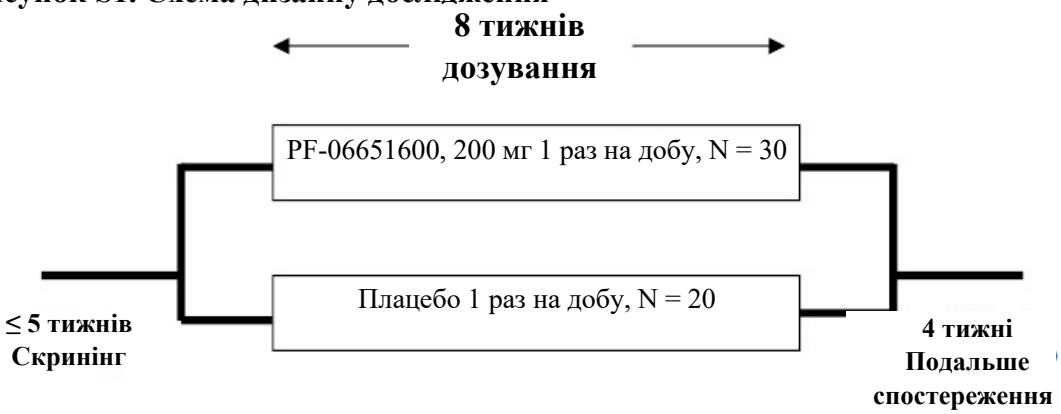
	групах ритлецитинібу 20 мг → 50 мг, 70 мг → 50 мг і 200 мг → 50 мг
22. Висновок (заключення)	Ритлецитиніб і брепоцитиніб ефективні в разі ВК, що підтверджується клінічним ефектом, який спостерігається в період індукції у первинній кінцевій точці (загальний бал за шкалою Мейо) і численних вторинних і пошукових кінцевих точках. На 8-му тижні всі групи лікування (ритлецитинібом і брепоцитинібом) відрізняються від плацебо за загальним показником за шкалою Мейо. Дози ритлецитинібу 200 мг і 70 мг, а також брепоцитинібу 60 мг і 30 мг продемонстрували значне покращення показників ремісії, модифікованої ремісії, клінічної відповіді, ендоскопічного покращення, симптоматичної ремісії та бала за частковою шкалою Мейо, гістологічного покращення, гістологічної ремісії та загоєння слизової оболонки. Швидкий початок дії вже на 2-му тижні спостерігався в покращенні бала за частковою шкалою Мейо для всіх груп дозування ритлецитинібу та брепоцитинібу. Клінічні ефекти ритлецитинібу та брепоцитинібу також спостерігалися на 8-му тижні в показниках PRO. Групи лікування ритлецитинібом у дозі 70 і 200 мг і група лікування брепоцитинібом у дозі 60 мг відрізнялися від плацебо за показниками IBDQ, SF-36 v2 MCS і PCS, EQ-5D-3L. Період тривалого лікування в дослідженні не був розроблений або забезпечений для перевірки тривалості ефективності. Однак терапевтичний ефект загалом спостерігався в разі тривалого лікування. Загалом клінічне покращення було більшим в учасників, які отримували вищу дозу протягом періоду тривалого лікування, ніж протягом періоду індукції (ритлецитиніб: плацебо → 50 мг, 20 мг → 50 мг; брепоцитиніб: плацебо → 30 мг, 10 мг → 30 мг), і зберігалося або дещо зменшувалося в групах лікування ритлецитинібом 200 мг → 50 мг і 70 мг → 50 мг, а також брепоцитинібом 60 мг → 30 мг і 30 мг → 30 мг. Однак оптимальні підтримувальні дози для ритлецитинібу та брепоцитинібу ще потрібно встановити. Ритлецитиніб і брепоцитиніб також продемонстрували прийнятний профіль безпечності та переносимості на основі аналізу безпеки щодо ПР, які призводили до припинення лікування на постійній основі, СПР, серйозних інфекційних явищ, відхилень від норми результатів лабораторних аналізів під час дослідження та ПР, що становлять інтерес (такі як оперізуючий герпес і втрата слуху), про які повідомлялося протягом як періоду індукції, так і періоду тривалого лікування в межах цього дослідження.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №7

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження фази 2а в паралельних групах для оцінки ефективності та безпечності ритлецитинібу (PF-06651600) в учасників з активним ревматоїдним артритом помірного та тяжкого ступеня з недостатньою відповіддю на метотрексат. Протокол B7981006
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 грудня 2016 р. до 12 грудня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія, Чеська Республіка, Грузія, Німеччина, Угорщина, Польща, Сербія, Словаччина, США
9. Кількість досліджуваних	Загалом 70
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Первинна мета** • Оцінити ефективність препарату PF-06651600 через 8 тижнів у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом (РА) помірного та тяжкого ступеня. **Вторинні цілі** • Оцінити безпечність препарату PF-06651600. • Оцінити інші ознаки клінічної ефективності протягом 8 тижнів. • Оцінити вплив препарату PF-06651600 на вимірювані результати, про які повідомляють пацієнти
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було 8-тижневим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням фази 2а з паралельними групами, яке проводилося для оцінки ефективності та профілю безпечності препарату PF-06651600 у серопозитивних пацієнтів із помірною та тяжкою активністю РА з недостатньою відповіддю на метотрексат (приблизно до 50 %

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	пацієнтів також могли мати недостатню відповідь на 1 біологічний хворобомодифікувальний протиревматичний препарат (ХМПРП) — інгібітор фактора некрозу пухлин альфа (ФНПα)). Для участі в дослідженні було рандомізовано приблизно 60 пацієнтів по всьому світу, аби гарантувати, що принаймні приблизно 50 пацієнтів завершать 8 тижнів активного застосування препарату (припускаючи, що рівень пацієнтів, які вибули з дослідження, становить приблизно 15 %). Кожен учасник брав участь у дослідженні приблизно протягом 17 тижнів. Цей період охоплював 5-тижневий період скринінгу, 8-тижневий період лікування та 4-тижневий період подальшого спостереження (рис. S1). **Рисунок S1. Схема дизайну дослідження**  N — загальна кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні; 1 раз на добу — один раз на добу. Після скринінгового періоду тривалістю до 5 тижнів відповідні критеріям участі пацієнти були рандомізовані для отримання 200 мг препарату PF-06651600 один (1) раз на добу або відповідне плацебо (таблетки, що імітують PF-06651600, 1 раз на добу) щодня протягом 8 тижнів у сліпому режимі. Пацієнти не переривали стабільної фонової терапії артриту, яка передбачала метотрексат (з додаванням фолієвої/фолінієвої кислоти згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування). Додатково пацієнтам було дозволено надалі застосовувати стабільні дози нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), допустимих опіоїдів (у дозах, менших або рівних за вмістом діючої речовини стандартній дозі 30 мг морфіну для перорального застосування), ацетамінофену/парацетамолу для знеболення (≤ 2,6 г на добу) і/або низьких доз пероральних кортикостероїдів (≤ 10 мг преднізону на добу або його еквівалентів). Метотрексат застосовували перорально протягом щонайменше 3 місяців, доза була стабільною протягом щонайменше 4 тижнів перед вживанням першої дози досліджуваного препарату, і доза залишалася стабільною під час дослідження. Допустимі дози метотрексату становили від 15 до 25 мг включно щотижня, якщо тільки (у первинній документації) не було задокументовано непереносимості або токсичності цих доз, і в такому випадку застосовували дозу від 10 до максимум 15 мг
12. Основні критерії включення	Критеріям участі в дослідженні відповідали особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років (включно), які мали діагноз РА та задовольняли критерії класифікації Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology, ACR) 2010 року / Європейської ліги проти ревматизму

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	(European League Against Rheumatism), відповідали класу I, II або III за переглянутими класифікаційними критеріями ACR щодо глобального функціонального статусу пацієнтів із РА від 1991 р. (ACR 1991 Revised Criteria for the classification of Global Functional Status in RA), мали активну стадію захворювання як під час скринінгу, так і на вихідному рівні, були серопозитивними (позитивними на ревматоїдний фактор і/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду) під час скринінгового візиту та застосовували метотрексат перорально протягом щонайменше 3 місяців у дозі, достатній, щоб діагностувати в пацієнта недостатню відповідь на метотрексат
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування застосування, сила дії	Відповідні критеріям участі пацієнти були рандомізовані для отримання 200 мг препарату PF-06651600 один (1) раз на добу або відповідне плацебо (таблетки, що імітують PF-06651600, 1 раз на добу) щодня протягом 8 тижнів у сліпому режимі. Препарат PF-06651600 та відповідне йому плацебо надавалися в сліпому режимі у вигляді таблеток у блістерах для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо, 0 мг
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	**Первинна кінцева точка ефективності** Зміна спрощеного індексу активності захворювання (Simple Disease Activity Index, SDAI) на 8-му тижні відносно вихідного рівня. **Вторинні кінцеві точки ефективності** • Безпечність і переносимість препарату PF-06651600 порівняно з плацебо; основні показники життєдіяльності, лабораторні аналізи, побічні реакції (ПР), зокрема інфекції та серйозні побічні реакції (СПР). • Зміна SDAI від вихідного рівня на тижнях 1, 2, 4 та 6. • Зміна за шкалою досягнення низької активності захворювання (low disease activity scale, LDAS) у межах SDAI відносно вихідного рівня та частоти досягнення ремісії на тижнях 4, 6 і 8. • Зміна від вихідного рівня за 28-пунктовою шкалою активності захворювання (Disease Activity Score 28, DAS28) у межах LDAS і частоти досягнення ремісії на тижнях 4, 6 і 8. • Зміна порівняно з вихідним рівнем для компонентів індексу SDAI: кількість чутливих/болючих суглобів (Tender/Painful Joint Count, TJC), кількість набряклих суглобів (Swollen Joint Count, SJC), глобальна оцінка лікарем (Physician'S Global Assessment, PhGA) перебігу артриту, глобальна оцінка пацієнтом (Patient'S Global Assessment, PtGA) перебігу артриту та високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8. • Зміна від вихідного рівня показників DAS28-3 (швидкість осідання еритроцитів, ШОЕ), DAS28-3 (С-реактивний білок, СРБ), DAS28-4 (ШОЕ) і DAS28-4 (СРБ) на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	• Зміни порівняно з вихідним рівнем за Опитувальником щодо стану здоров'я — індекс інвалідизації (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, HAQ-DI) на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за спонтанними повідомленнями про ПР, результатами фізикального обстеження, електрокардіограмами (ЕКГ) і клініко-лабораторними результатами в усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Дослідники та лікар / медичний монітор компанії Pfizer аналізували індивідуальні дані учасників протягом усього дослідження, щоб забезпечити добробут пацієнтів

18. Статистичні методи	**Первинний аналіз**
	Первинний аналіз охоплював зміни SDAI від вихідного рівня та проводився через 8 тижнів. Аналізувалися дані щодо груп, які отримували препарат PF-06651600 і плацебо. Аналіз первинної кінцевої точки проводили в популяції всіх пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat, ITT).
	
	Первинний аналіз проводили методом коваріаційного аналізу (analysis of covariance, ANCOVA) з використанням за правилом Баєса. Модель містила вихідний індекс SDAI як коваріату. У моделі первинного аналізу використовувався інформативний попередній розподіл для плацебо, отриманий на основі ретроспективних даних щодо тофацитинібу після коригування на вихідний індекс SDAI та статус щодо анти-ФНП-терапії, які реєструвалися в поточному дослідженні. Попередня модель для плацебо припускала, що середнє значення для плацебо відповідає нормальному розподілу із середнім значенням –13,7 і дисперсією 25. Для групи, що отримувала препарат з активною діючою речовиною, і решти параметрів моделі використовувалися неінформативні попередні моделі.
	
	Аналіз чутливості
	Кілька попередніх альтернативних моделей чутливості були розглянуті для попереднього середнього значення розподілу для плацебо. Основний аналіз чутливості проводили з використанням неінформативного попереднього розподілу (без запозичення ретроспективних значень для групи плацебо) для відповіді на плацебо з нормальним розподілом із середнім значенням 0 та дисперсією 1000. Також були розглянуті моделі чутливості із залишковою дисперсією, змодельованою за допомогою t-розподілу з 3 ступенями свободи. Також було проведено поздовжній аналіз індексу SDAI з використанням підстановки пропущених даних.
	
	Вторинний аналіз
	SDAI
	Аналіз кількості пацієнтів із ремісією за SDAI (SDAI ≤ 3,3) і низькою активністю захворювання (SDAI ≤ 11) на тижнях 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних
	  • Спостережуване значення
	  • Підстановка даних, яких бракує, за відсутності відповіді (Non-responder imputation, NRI)
	• Нормальна апроксимація
	
	Аналіз змін SDAI від вихідного рівня на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	• Підстановка пропущених даних — не проводилася (дані спостережень)
	• Повторне вимірювання за моделлю зі змішаними ефектами (Mixed effect model repeat measurement, MMRM)
	
	DAS
	Для DAS28-3 (ШОЕ), DAS28-3 (СРБ), DAS28-4 (ШОЕ) і DAS28-4 (СРБ) аналіз кількості пацієнтів із ремісією за DAS28 (DAS < 2,6) і низькою активністю захворювання за DAS28 (DAS28 < 3,2) на тижнях 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних
	  • Спостережуване значення
	  • NRI
	• Нормальна апроксимація
	
	Аналіз змін від вихідного рівня показників DAS28-3 (ШОЕ), DAS28-3 (СРБ), DAS28-4 (ШОЕ) та DAS28-4 (СРБ) на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних — не проводилася (дані спостережень)
	• MMRM
	
	hsCRP
	Аналіз зміни рівня hsCRP порівняно з вихідним рівнем на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних — не проводилася (дані спостережень)
	• MMRM
	
	TJC і SJC
	Аналіз змін порівняно з вихідним рівнем показників TJC і SJC (28) на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних — не проводилася (дані спостережень)
	• MMRM
	
	Оцінка PhGA перебігу артриту
	Аналіз змін оцінки PhGA перебігу артриту порівняно з вихідним рівнем на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних — не проводилася (дані спостережень)
	• MMRM
	
	Кінцеві точки дослідження результатів, які повідомлялись пацієнтом (patient-reported outcome, PRO)
	Аналіз змін порівняно з вихідним рівнем у пошукових кінцевих точках дослідження щодо результатів на тижнях 1, 2, 4, 6 і 8
	• Кінцевими точками є оцінка пацієнтом болю, зумовленого артритом (patient assessment of arthritis pain, PAAP), за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), ВАШ PtGA і HAQ-DI
	• Вибірка з популяції ITT
	• Підстановка пропущених даних — не проводилася (дані спостережень)
	• MMRM

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 13 Ч/57 Ж Середній вік/медіана віку, Ч (мін., макс.): 54,9/58,0 (24/74) року Расова приналежність: Б/А/інші: 69/01/00
20. Результати ефективності	Первинна кінцева точка У разі застосування препарату PF-06651600 було досягнуто первинної кінцевої точки із середньою зміною SDAI від вихідного рівня на 8-му тижні, яка дорівнювала –26,05 (95%-й ДІ: –29,67; –22,44) порівняно із середньою зміною від вихідного рівня в разі застосування плацебо, яка дорівнювала –16,80 (95%-й ДІ: –20,90; –12,68) зі скоригованою на плацебо різницею в –9,25 (95%-й ДІ: –14,75; –3,79) ($p < 0,001$). Аналізи чутливості/робастності Аналіз чутливості, проведений для визначення змін індексу SDAI на 8-му тижні, відповідав первинним результатам. У моделях чутливості послідовно оцінювали скоригований ефект лікування й отримали докази статистично значущого ефекту лікування: • ANCOVA з використанням за правилом Баєса з неінформативним попереднім розподілом для плацебо (без запозичення ретроспективних значень для групи плацебо) підтвердив достовірність ефекту лікування на 8-му тижні ($p = 0,0023$), що узгоджується з первинним аналізом. • Параметричний ANCOVA (з використанням лише кінцевої точки 8-го тижня) і модель MMRM, яка охоплювала всі часові точки SDAI (тижні 1, 2, 4, 6 і 8) і дані всіх рандомізованих учасників, узгоджувалися з результатами первинного аналізу. • Дві (2) модифікації популяції первинного аналізу, одна — для виключення 5 пацієнтів, які не відповідали критеріям включення/виключення, і друга — для виключення 4 пацієнтів, які не здійснили візит на тижні 8, дали схожі оцінки ефекту лікування та його статистичної значущості. Вторинні кінцеві точки SDAI Аналіз змін порівняно з вихідним рівнем даних поздовжнього аналізу SDAI продемонстрував, що статистична різниця з плацебо була досягнута на 6-му тижні та зберігалася до 8-го тижня. Поздовжній аналіз змін від вихідного рівня компонентів SDAI продемонстрував тенденції до покращення компонентів SDAI протягом 8-тижневого періоду дозування. На 8-му тижні спостерігалася значуща різниця в загальній кількості чутливих суглобів порівняно з плацебо. Значущої різниці в загальній кількості набряклих суглобів не спостерігалося. Щодо зміни PhGA від вихідного рівня, статистично значуща відмінність від плацебо спостерігалася в групі препарату PF-06651600 на 6-му тижні. Щодо зміни PtGA від вихідного рівня, статистично значуща відмінність від плацебо спостерігалася в групі препарату PF-06651600 вже на 1-му тижні та зберігалася до 8-го тижня. Значуща різниця в показниках спостерігалася в разі застосування методу підстановки NRI на 8-му тижні (PF-06651600: 23,8 %, плацебо: 7,1 %, $p = 0,0416$). Статистично значущих відмінностей у частоті ремісії за SDAI між групами

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	плацебо та препарату PF-06651600 не спостерігалося в жодному моменті часу. DAS Значуща різниця спостерігалася на 8-му тижні (показник для препарату PF-06651600: 14,3 %; показник для плацебо: 0,0 %; p = 0,0082), що узгоджується з результатами аналізу DAS28-3 (ШОЕ) за допомогою методу NRI та спостережуваними результатами (OBS). Значущої різниці не спостерігалося, що відповідає результатам аналізу показників DAS28-3 (С-реактивний білок) за допомогою методів NRI та OBS. Значущої різниці не спостерігалося, що відповідає результатам аналізу показників досягнення ремісії за DAS28-3 (ШОЕ) за допомогою методів NRI та OBS. Значуща різниця (NRI) спостерігалася на 8-му тижні (показник для препарату PF-06651600: 9,5 %; показник для плацебо: 0,0 %, p = 0,0355). Це відповідає результатам аналізу показників досягнення ремісії за DAS28-3 (СРБ) за допомогою методів NRI та OBS. <u>Кінцеві точки за PRO</u> PAAP за ВАШ Щодо зміни PAAP від вихідного рівня, статистично значуща відмінність від плацебо спостерігалася в групі препарату PF-06651600 вже на 2-му тижні та зберігалася до 8-го тижня. HAQ-DI Щодо зміни від вихідного рівня для HAQ-DI, статистично значущих відмінностей не спостерігалося
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні було визначено, що препарат PF-06651600 загалом безпечний і добре переноситься. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки або СПР. Загалом у 25 (35,7 %) пацієнтів було зареєстровано 36 ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), серед яких 12 явищ, про які повідомлялося в 10 (14,3 %) пацієнтів, уважалися такими, що пов’язані з лікуванням. Показники частоти ПРВППЛ були чисельно вищими в осіб, які отримували PF-06651600, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Найпоширенішими ПРВППЛ за системно-органними класами (СОК) були реакції, які належать до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання», а також «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини». Більшість із цих ПР були легкого ступеня тяжкості. У групі препарату PF-06651600 був зафіксований 1 легкий випадок простого герпесу, який вважався таким, що пов’язаний з лікуванням, водночас у групі плацебо таких випадків зареєстровано не було. Не було виявлено клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності, ЕКГ або аудіометричних оцінок. На 8-му тижні в групі препарату PF-06651600 спостерігалося зниження медіанного рівня тромбоцитів (на 25 % порівняно з вихідним рівнем), лімфоцитів (на 21 % порівняно з вихідним рівнем), нейтрофілів (на 24 % порівняно з вихідним рівнем) і гемоглобіну (на 3 % порівняно з вихідним рівнем). Жодна зі змін не була визнана дослідником клінічно значущою, і показники повернулися до вихідного рівня на момент візиту подальшого спостереження на 12-му тижні
22. Висновок (заключення)	• У разі застосування препарату PF-06651600 було досягнуто первинної кінцевої точки із середньою зміною SDAI від вихідного рівня на 8-му тижні, яка дорівнювала –26,05 (95%-й ДІ: –29,67; –22,44) проти показника для плацебо –16,80 (95%-й ДІ: –20,90; –12,68) зі скоригованою на плацебо

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	різницею в –9,25 (95%-й ДІ: –14,75; –3,79) (p < 0,001). • У моделях чутливості послідовно оцінювали скоригований ефект лікування й отримали докази статистично значущого ефекту лікування. ANCOVA з використанням за правилом Баєса з неінформативним попереднім розподілом для плацебо (без запозичення ретроспективних значень для групи плацебо) підтвердив достовірність ефекту лікування на 8-му тижні (p = 0,0023). Параметричний ANCOVA (з використанням лише кінцевої точки 8-го тижня) і модель MMRM, яка охоплювала всі часові точки SDAI (тижні 1, 2, 4, 6 і 8) і дані всіх рандомізованих учасників, узгоджувалися з результатами первинного аналізу. Дві (2) модифікації популяції первинного аналізу, одна — для виключення 5 пацієнтів, які не відповідали критеріям включення/виключення, і друга — для виключення 4 пацієнтів, які не здійснили візит на тижні 8, дали схожі оцінки ефекту лікування та його статистичної значущості. • Аналіз змін порівняно з вихідним рівнем даних поздовжнього аналізу SDAI продемонстрував, що статистична різниця з плацебо була досягнута на 6-му тижні та зберігалася до 8-го тижня. • Значуща різниця в частоті пацієнтів, які досягли LDAS за SDAI (SDAI ≤ 11), залежно від візиту спостерігалася в разі застосування методу NRI на 8-му тижні (PF-06651600: 23,8 %, плацебо: 7,1 %, p = 0,0416). • На 8-му тижні спостерігалася значуща різниця в загальній кількості болючих суглобів порівняно з плацебо. Значущої різниці в загальній кількості набряклих суглобів не спостерігалося. Щодо зміни PhGA від вихідного рівня, статистично значуща відмінність від плацебо спостерігалася в групі препарату PF-06651600 на 6-му тижні. Статистично значущих відмінностей у зміні HAQ-DI від вихідного рівня не спостерігалося. • У цьому дослідженні було визначено, що препарат PF-06651600 загалом безпечний і добре переноситься. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки або СПР. Показники частоти ПРВППЛ були чисельно вищими в осіб, які отримували PF-06651600, порівняно з тими, хто отримував плацебо. • Найпоширенішими ПРВППЛ за СОК були реакції, які належать до СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання» (загалом 6 пацієнтів, 8,6 %) і «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» (загалом 6 пацієнтів, 8,6 %). Більшість із цих ПР були легкого ступеня тяжкості. • У групі препарату PF-06651600 був зафіксований 1 легкий випадок простого герпесу, який вважався таким, що пов'язаний з лікуванням, водночас у групі плацебо таких випадків зареєстровано не було. Не було виявлено клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності, ЕКГ або аудіометричних оцінок. • На 8-му тижні (уперше зареєстровано вже на 2-му тижні) у групі препарату PF-06651600 спостерігалося зниження медіанного рівня тромбоцитів (на 25 % порівняно з вихідним рівнем), лімфоцитів (на 21 % порівняно з вихідним рівнем), нейтрофілів (на 24 % порівняно з вихідним рівнем) і гемоглобіну (на 3 % порівняно з вихідним рівнем). Жодна зі змін не була визнана дослідником клінічно значущою, і показники повернулися до вихідного рівня на момент візиту подальшого спостереження на 12-му тижні
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2258AF904E4A4... (підпис)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	___Тетяна ІЛЬЧЕНКО_____ _____ (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №8

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, відкрите для третьої сторони, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 для оцінки безпечності, переносимості та фармакокінетики ритлецитинібу після застосування повторних пероральних доз здоровими японськими учасниками. Протокол B7981008
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	30 серпня 2017 р. (перший візит першого учасника), 27 жовтня 2017 р. (основна дата завершення) і 22 листопада 2017 р. (останній візит останнього учасника)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета • Оцінити безпечність і переносимість препарату PF-06651600 після повторного перорального застосування препарату PF-06651600 у здорових японських добровольців. Вторинна мета • Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) препарату PF-06651600 після одноразового та повторного перорального застосування препарату PF-06651600 у здорових японських добровольців. Пошукові цілі • Охарактеризувати ФК-параметри препарату PF-06651600 у сечі після застосування повторних пероральних доз препарату PF-06651600 у здорових японських добровольців.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>• Оцінити фармакодинамічні (ФД) кінцеві точки, які демонструють фармакологічний ефект препарату PF-06651600 у здорових японських добровольців.
Зібрати зразки для банку біологічних матеріалів для майбутніх наукових досліджень, якщо це не заборонено місцевими нормативно-правовими актами або рішенням комітету з питань етики</td></tr>
<tr><td>11. Дизайн клінічного випробування</td><td>Це дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим, відкритим для третьої сторони, плацебо-контрольованим дослідженням фази 1 для оцінювання безпечності, переносимості, ФК та ФД препарату PF-06651600 після застосування повторних пероральних доз здоровими дорослими японськими пацієнтами. Приблизно 6 пацієнтів мали отримувати перорально препарат PF-06651600 у дозі 200 мг один (1) раз на добу протягом 10 днів, і приблизно 2 пацієнти мали отримувати відповідне плацебо</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>У цьому дослідженні брали участь здорові японці, у яких 2 діда та 2 бабусі були японського походження (народжені в Японії), віком від 18 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 27,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували досліджуваний препарат приблизно о 08:00 (± 2 години). В інші дні дозування в межах дослідження пацієнти отримували досліджуваний препарат приблизно в той самий час, що й у день 1. Співробітники дослідницького центру давали пацієнтам досліджуваний препарат із водою кімнатної температури загальним об’ємом приблизно 240 мл. Пацієнти ковтали досліджуваний препарат цілим, не проводячи з ним жодних маніпуляцій та не розжовуючи досліджуваний препарат перед ковтанням. Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S1.

Таблиця S1. Інформація про досліджуваний препарат
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>Таблетки плацебо діаметром 10 мм (2 : 1, MCC : DCP) PF-06651600-15</td><td>SW-SDM</td><td>17-000620</td><td>0 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
<tr><td>50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>17-000639</td><td>50 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
<tr><td colspan="5">Скорочення: DCP — дигідрат фосфату дикальцію; MCC — мікрокристалічна целюлоза</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Плацебо</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало моніторинг побічних реакцій (ПР) і серйозних ПР, клініко-лабораторні аналізи, фізикальне обстеження, основні показники життєдіяльності й електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td><u>Фармакокінетика</u></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Популяція для оцінки концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі залучені пацієнти, у яких визначалася принаймні 1 концентрація препарату. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі залучені пацієнти, які отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 із параметрів ФК, що становили інтерес. У межах оцінювання ФК препарату PF-06651600 були перераховані й узагальнені параметри ФК для пацієнтів, які були залучені до вибірки для аналізу ФК. Кожен параметр ФК підсумовувався за дозою, а його опис являв собою набір підсумкових статистичних даних. Для підсумкової статистики, середніх і медіанних графіків відповідно до часу отримання зразків використовувався номінальний час отримання ФК-зразків, для окремих пацієнтів — відповідно до реального часу отримання ФК-зразків. Відповідно до побудованих графіків були обчислені площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації в плазмі від часу з моменту часу 0 до часу τ (інтервал дозування), де τ = 24 години (AUC_τ), і максимальна концентрація в плазмі протягом інтервалу дозування (C_{max}) на 1-й день порівняно з 10-м днем; графіки охоплювали індивідуальні значення пацієнтів і середні геометричні значення для кожного дня. <u>Фармакодинаміка</u> Популяція для аналізу параметрів ФД була визначена як усі залучені пацієнти, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та в яких визначався принаймні 1 із параметрів ФД. Усі кінцеві точки ФД були підсумовані в кожному моменті часу та представлені в табличній формі або графічно. Крім того, деякі з цих кінцевих точок могли бути проаналізовані методом поздовжнього аналізу для вивчення динаміки ефекту з плином часу, такий аналіз був проведений нижче. • Підсумкові дані описової статистики для абсолютних значень, змін і відсотків змін від вихідного рівня для клітин групи TBNK — Т-лімфоцити, В-лімфоцити, природні кілери (NK-клітини). • Середнє значення (90%-ві довірчі інтервали [ДІ]) відповідно до графіку залежності відсоткової зміни від вихідного рівня від часу для TBNK (абсолютна кількість і відсоток загальної кількості лімфоцитів). <u>Безпека</u> Усіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату, було включено в аналізи безпеки й табличні переліки. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно. Крім того, було наведено підсумкові дані описової статистики для абсолютних значень, змін і відсотків змін від вихідного рівня для кількості нейтрофілів, тромбоцитів, ретикулоцитів і рівня гемоглобіну; також були побудовані відповідні графіки залежності від часу середніх (90%-ві ДІ) відсотків зміни від вихідного рівня
19. Демографічні показники досліджуваної	Стать: 06 Ч/00 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 34,3/НЗ (26/47) років Расова приналежність: Б/А/інші: 0/6/0

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Загалом в обох групах лікування реєструвалися лише поодинокі ПРВППЛ; загалом у цьому дослідженні повідомлялося про 3 випадки ПРВППЛ. Усі ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки або СПР, і жоден учасник не припинив участь у дослідженні. Жодне з відхилень результатів лабораторних аналізів від норми, даних фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності або відхилень на ЕКГ не було визнано клінічно значущим
22. Висновок (заключення)	• У цьому дослідженні частота виникнення ПРВППЛ була низькою. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки та СПР, і жоден учасник не припинив участь у дослідженні. Повторне пероральне застосування препарату PF-06651600 у дозі 200 мг загалом було визнано безпечним і добре переносилося здоровими японськими пацієнтами в цьому дослідженні. • Загалом на 1-й день після вживання однієї дози препарату PF-06651600 200 мг натщесерце японськими пацієнтами експозиція, оцінювана за AUC_t на основі середнього геометричного значення, становила 3779 нг·год/мл, а значення C_{max} — 1803 нг/мл. Усмоктування було швидким і характеризувалося медіаною T_{max} 0,525 години та діапазоном 0,500—1,00 години в 1-й день. • Після повторного перорального застосування на 10-й день AUC_t дещо збільшилася, водночас C_{max} була подібною до 1-го дня. На 10-й день середні геометричні значення AUC_t і C_{max} становили 4983 нг·год/мл і 1790 нг/мл відповідно. Медіана T_{max} була подібною до медіани в 1-й день після повторного перорального вживання препарату з медіанним значенням 0,500 години. • Кумуляція препарату PF-06651600 у плазмі крові збільшувалася в 1,3 раза за значенням AUC_t (R_{ac}) і в 0,99 раза за значенням C_{max} (R_{ac}, C_{max}). Середнє геометричне значення R_{ss} становило 1,3 (близько до 1), що свідчить про лінійне збільшення експозиції препарату PF-06651600 у разі повторного застосування. • Термінальний t½ на 10-й день був коротким, і, за оцінками, становив 1,8 години. • Виведення препарату PF-06651600 із сечею було низьким, менше 7 % дози виводилось із сечею у незміненому вигляді на 10-й день (середнє геометричне значення Ae_t % становило 6,89 %). • Загалом із плином часу не спостерігалося клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем для абсолютної кількості та відсоткового вмісту клітин групи TBNK (CD3+ Т-лімфоцити, CD4+ Т-лімфоцити, CD8+ Т-лімфоцити, CD19+ В-лімфоцити та CD16+CD56+ NK-клітини) відносно загальній кількості лімфоцитів як у групі плацебо, так і в групі лікування

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	препаратом PF-06651600 у дозі 200 мг
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №9

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, нерандомізоване дослідження фази 1 із 2 періодами з фіксованою послідовністю для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ^{14}C-міченого препарату PF-06651600 та оцінювання абсолютної біодоступності та фракції PF-06651600, що всмоктується, у здорових чоловіків із використанням методу ^{14}C-мікротрейсера. Протокол B7981011
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 квітня 2019 р. до 5 липня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість - 6 (усі учасники отримали всі дози препарату в усіх періодах лікування)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження представлені в табл. S1.

Таблиця S1. Цілі та кінцеві точки дослідження

Тип	Цілі	Кінцеві точки
Первинна		
Баланс мас	Охарактеризувати швидкість і ступінь виведення радіоактивно міченого ритлецитинібу та речовин, пов'язаних із препаратом	Баланс мас. Кумулятивне відновлення (%) радіоактивності в сечі та випорожненнях
Вторинні		
Метаболіти	Визначити метаболіти ритлецитинібу в плазмі, сечі та випорожненнях, якщо це можливо	Метаболічне профілювання / визначення метаболітів у плазмі, сечі та випорожненнях
Фармакокінетика	Визначити ФК ритлецитинібу після внутрішньовенного та перорального застосування ритлецитинібу	Параметри ФК ритлецитинібу, обчислювані на основі його концентрації в плазмі крові: C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{max}, t* (період напіввиведення), CL (в/в) і CL/F (перорально), Vss (в/в) та Vz/F (перорально)
	Визначити фракції дози, що всмоктується за перорального застосування (F) ритлецитинібу після вживання однієї дози натщесерце	AUC_{inf} ритлецитинібу в разі перорального застосування ритлецитинібу та внутрішньовенного застосування ^{14}C-ритлецитинібу (тільки в період B) у плазмі крові

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

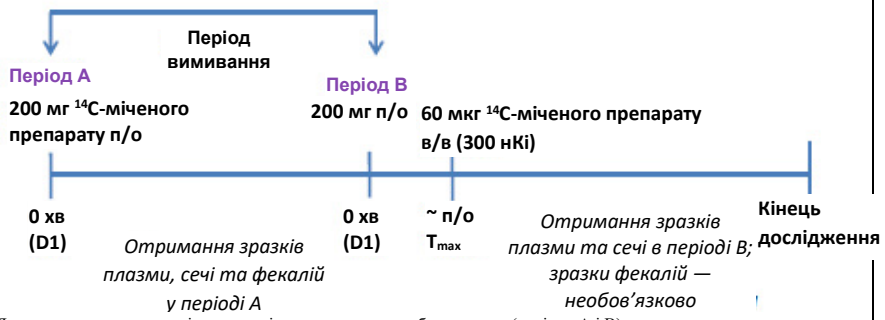
		Визначити F ритлецитинібу	Загальні дані щодо екскреції ^{14}C-міченого препарату із сечею після в/в (період B) і перорального (період A) застосування ^{14}C-ритлецитинібу (кількісне визначення методом прискорювальної мас-спектрометрії — accelerator mass spectrometry, AMS)
	Безпека	Визначити безпечність та переносимість ритлецитинібу після одночасного перорального/в/в застосування	Моніторинг ПР, фізикальне обстеження, клініко-лабораторні обстеження, основні показники життєдіяльності

11. Дизайн клінічного випробування

Це дослідження було відкритим, нерандомізованим дослідженням ритлецитинібу фази 1, із застосуванням однієї дози, з 2 періодами, з фіксованою послідовністю, для визначення всмоктування, розподілу, метаболізму й виведення (absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME) ^{14}C-ритлецитинібу, а також для оцінювання пероральної абсолютної біодоступності (F) ритлецитинібу та фракції, що всмоктується (Fa), після перорального застосування неміченого ритлецитинібу, а також внутрішньовенного (в/в) і перорального застосування ^{14}C-ритлецитинібу в здорових чоловіків.

Загалом 6 учасників мали отримати досліджуваний препарат. Кожен учасник мав отримати препарат за 2 схемами в періоди A і B відповідно, як показано на рис. S1.

Рисунок S1. Дизайн дослідження з двома періодами та фіксованою послідовністю



Як для перорального, так і для внутрішньовенного способу введення (періоди A і B) застосовували ритлецитиніб у формі розчину.

У періоді A учасники отримували одноразово пероральну дозу ^{14}C-ритлецитинібу 200 мг, що містить приблизно 300 нКі ^{14}C (тобто радіоактивно мічений ритлецитиніб), у день 1. Учасників виписували з відділення клінічних досліджень (Clinical Research Unit, CRU) між 7-м і 14-м днями, щойно кількість радіоактивності, виведеної з екскрементами (сеча + фекалії), становила щонайменше 90 % від уведеної радіоактивності або менше 1 % було виведено з екскрементами протягом двох днів поспіль (тобто сумарна кількість радіоактивності в сечі та фекаліях становила менше 1 % протягом 2 днів поспіль). Виписати пацієнтів могли до 7-го дня (тобто в 5-й або 6-й дні), якщо учасник відповідав принаймні одному з критеріїв виведення радіоактивності. Незалежно від того, були виконані критерії чи ні, після 14-го дня в дослідженні не залишилося жодного учасника.

Учасники поверталися до CRU в період від 10 до 17 днів після застосування препарату в періоді A для проходження періоду B.

У періоді B учасники отримували одну пероральну дозу неміченого ритлецитинібу 200 мг, після чого в момент досягнення пікової концентрації в плазмі (T_{max}) (~ 0,5 години

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>після перорального застосування) їм уводили внутрішньовенну дозу ^{14}C-ритлецитинібу 60 мкг, що містить приблизно 300 нКі ^{14}C (тобто радіоактивно мічений ритлецитиніб). Учасники перебували в медичному закладі протягом періоду B з дня –1 і не довше, ніж до дня 7. Учасники, які відповідали критеріям виписки в період A до 7-го дня, могли бути виписані до 7-го дня після завершення відповідних процедур дослідження.
Загальний час участі в дослідженні для кожного учасника становив приблизно 21 день (за винятком скринінгу, періоду вимивання та подальшого телефонного дзвінка)</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>Учасники чоловічої статі мали бути віком від 18 до 55 років включно на момент підписання інформованої згоди, здоровими, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 та загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>В обох періодах досліджуваний препарат вживали після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин. У періоді A учасники отримували пероральну дозу ^{14}C-ритлецитинібу 200 мг із радіоактивністю 300 нКі приблизно о 08:00 годині (± 2 години). У періоді B пероральну дозу неміченого ритлецитинібу 200 мг уживали приблизно за 0,5 години до внутрішньовенного введення ^{14}C-ритлецитинібу в дозі 60 мкг. Співробітники дослідницького центру давали пацієнтам пероральні дози протягом кожного періоду з водою кімнатної температури загальним об’ємом приблизно 240 мл. Уведення ^{14}C-ритлецитинібу здійснювалося кваліфікованим персоналом дослідницького центру (згідно з місцевими нормативно-правовими актами та чинним законодавством). З метою стандартизації умов у дні відбору зразків для фармакокінетичного (ФК) аналізу всі учасники повинні були втримуватися від лежання (за винятком випадків, коли це було необхідно для вимірювання артеріального тиску [АТ], частоти пульсу й електрокардіограми [ЕКГ]), прийому їжі та вживання інших напоїв, крім води, протягом перших 4 годин після застосування препарату.
Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S2.
Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>[^{14}C] PF-06651600-15 Питома активність у разі в/в застосування</td><td>20190204</td><td>PEX000293</td><td>0,616</td><td>АФІ</td></tr>
<tr><td>[^{14}C]PF-06651600-15 Питома активність у разі п/о застосування</td><td>20190304</td><td>PFX000294</td><td>0,617</td><td>АФІ</td></tr>
<tr><td>PF-06651600-15</td><td>902/6651600/ A/M/7</td><td>18-AP-00073</td><td>0,6080</td><td>АФІ</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало моніторинг побічних реакцій (ПР), фізикальні обстеження, вимірювання основних показників життєдіяльності, оцінювання ЕКГ у 12 відведеннях і лабораторні аналізи</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Дані щодо ФК, радіоактивності та безпечності препарату були узагальнені за допомогою описової статистики.

Параметри ФК були підсумовані, як зазначено в табл. S3.

Радіоактивність у сечі/калі визначалась як відсоток уведеної радіоактивності, що виводилась із сечею/фекаліями в кожному часовому інтервалі, і загальний відсоток дози, що виводилась із сечею/фекаліями. Індивідуальні та медіанні профілі даних учасників були графічно представлені для кумулятивних показників виведення радіоактивності із сечею, фекаліями та сумарного виведення з екскрементами. Було перераховано та підсумовано загальне виведення радіоактивності із сечею, фекаліями та сумарне виведення з екскрементами. Там, де це було можливо, оцінювали швидкість виведення радіоактивності.

ПР, артеріальний тиск (АТ), частота пульсу та лабораторні показники безпеки розглядалися та узагальнювалися на постійній основі протягом дослідження для оцінювання безпеки учасників. Описувались будь-які відхилення від норми результатів клініко-лабораторних досліджень, АТ і частоти пульсу, що викликали потенційне клінічне занепокоєння. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно.

Таблиця S3. Параметри ФК, що мали бути узагальнені за допомогою описової статистики
<table><tr><th>Матриця</th><th>Параметр</th><th>Підсумкова статистика</th></tr><tr><td>Плазма</td><td>AUC[нерозбірливо], AUC[нерозбірливо](dn), AUC[нерозбірливо], AUC[нерозбірливо], (dn), C_{max}, C_{max}, (dn), F, [CL/F (п/о) або CL (в/в)] і Vz/F (п/о) або Vss (в/в)</td><td>N, середнє арифметичне, медіана коефіцієнта варіації (КВ)%, стандартне відхилення мінімальне, максимальне, середнє геометричне та геометричний КВ%</td></tr><tr><td>Плазма</td><td>T_{max}</td><td>N, медіана, мінімум, максимум</td></tr><tr><td>Плазма</td><td>$t_{\%}$</td><td>N, середнє арифметичне, медіана, КВ%, стандартне відхилення, мінімум
максимум</td></tr><tr><td>Сеча</td><td>Загальна кількість ^{14}C у сечі після п/о застосування; загальна кількість ^{14}C у сечі після в/в застосування; % ^{14}C у сечі після п/о застосування; % ^{14}C у сечі після в/в застосування; F[нерозбірливо] кількість незміненого препарату, виведеного із сечею (Ae, п/о застосування ритлецитинібу в періоді B); відсоток дози, виведеної в незміненому вигляді із сечею (Ae%, п/о застосування ритлецитинібу в періоді B); CL (п/о застосування ритлецитинібу в періоді B)</td><td>N, середнє арифметичне, медіана, КВ%, стандартне відхилення — мінімальне, максимальне</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 06 Ч/00 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 34,3/32,0 (20/55) року
Расова приналежність: Б/А/інші: 02/01/03</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Оцінка ефективності не проводилося</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>Під час цього дослідження не повідомлялося про летальні випадки, СПР, тяжкі ПР, припинення участі в дослідженні через ПР, тимчасове припинення застосування або зниження дози препарату через ПР або помилки в медикаментозному</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	лікуванні. Повідомлялося про 6 ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), після перорального застосування ^{14}C-ритлецитинібу в дозі 200 мг (період A) і 3 ПРВППЛ після перорального застосування неміченого ритлецитинібу в дозі 200 мг плюс ^{14}C-ритлецитиніб у дозі 60 мкг внутрішньовенно (період B). Жодна з цих ПРВППЛ не була оцінена дослідником як така, що пов'язана з лікуванням; усі реакції були легкого ступеня тяжкості. До кінця дослідження всі ПРВППЛ зникли. Жодне з відхилень результатів лабораторних аналізів від норми не було визнано дослідником клінічно значущим. Не було виявлено жодних клінічно значущих відхилень в основних показниках життєдіяльності, результатах фізикального обстеження або ЕКГ
22. Висновок (заключення)	• Загальне виведення радіоактивності після перорального застосування дози радіоактивно міченого препарату в періоді A протягом 240 годин після отримання дози (середнє значення [n = 5] ± СВ) становило 85,6 ± 9,2 %, з них 66,1 ± 13,4 % — із сечею та 19,5 ± 4,0 % — з фекаліями. Загальне виведення радіоактивності після внутрішньовенного застосування дози радіоактивно міченого препарату в періоді B протягом 144 годин після отримання дози (середнє значення [n = 5] ± СВ) становило 83,0 ± 4,7 %, з них 70,5 ± 4,3 % — із сечею та 12,5 ± 3,7 % — з фекаліями. • Після перорального застосування (період A) ^{14}C-ритлецитинібу основними механізмами кліренсу були кон'югація, пов'язана з глутатіоном, та окиснення, опосередковане CYP450. Основними спорідненими з препаратом компонентами, виявленими в кровообігу (0–48 годин), були ритлецитиніб (30,4 %) і кон'югат із цистеїном M2 (PF-07034562, 16,5 %). Після перорального застосування (період A) у сечі (0–24 години) основними спорідненими з препаратом компонентами були окиснений M4 (PF-07297983) і кон'югат із N-ацетилцистеїном M3 (PF-07034468), що становили 16,3 та 10,3 % від отриманої дози відповідно. Профілювання фекалій (24–96 годин) продемонструвало наявність залишків глутатіону й різних гідролітичних та оксидативних метаболітів, але жоден із метаболітів не перевищував 1 % від отриманої дози. • Абсолютні значення F і Fa в разі перорального застосування ритлецитинібу становили 64,30 і 89,18 % відповідно. • Значення експозиції ритлецитинібу в плазмі крові були порівнянними після перорального застосування 200 мг у періодах A і B. Середній уявний термінальний t½ для ритлецитинібу після перорального застосування в періодах A і B становив 1,612 і 1,930 години відповідно. Після внутрішньовенного введення середній

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	уявний термінальний t½ був аналогічним (1,537 години). • Середні геометричні значення CL/F для ритлецитинібу в разі перорального застосування становили 77,42 та 67,95 л/год у періоді A та періоді B відповідно. Середній геометричний системний CL для ^{14}C-ритлецитинібу після внутрішньовенного введення становив 43,74 л/год. Середнє геометричне значення Vz/F для ритлецитинібу в періоді A та періоді B становило 179,0 і 185,8 л відповідно. Vss у разі внутрішньовенного введення ^{14}C-ритлецитинібу становив 73,82 л. • Виведення незміненого ритлецитинібу із сечею виявилося другорядним шляхом елімінації, причому приблизно 4 % введеної вихідної лікарської речовини виводились із сечею в незміненому вигляді. Середній CLr для ритлецитинібу становив 2,854 л/год. • Ритлецитиніб загалом був визнаний безпечним і добре переносився в разі перорального або одночасного перорального/внутрішньовенного застосування
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №10

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (окремим досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 2b/3 з підбору дози для вивчення ефективності та безпечності препарату PF-06651600 (ритлецитиніб) у дорослих і підлітків з вогнищевою алопецією (ВА) з втратою волосся на голові 50 % або більше; протокол B7981015
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2b/3
7. Період проведення клінічного випробування	З 3 грудня 2018 р. до 24 червня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Чеська Республіка, Німеччина, Угорщина, Японія, Республіка Корея, Мексика, Польща, російська федерація, Іспанія, Тайвань, Велика Британія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом: 718
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Таблиця S1. Цілі та кінцеві точки дослідження** **Первинна ціль** | **Первинна кінцева точка**

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Оцінити ефективність ритлецитинібу порівняно з плацебо в дорослих і підлітків з ВА з втратою волосся на голові 50 % або більше щодо відростання втраченого волосся (за абсолютним балом за шкалою ступеня тяжкості алопеції [Severity of Alopecia Tool, SALT] ≤ 20) на 24-му тижні. Примітка. Для Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) і компетентних органів країн-учасниць Процедури добровільної гармонізації (Voluntary Harmonisation Procedure, VHP)[a] першочерговою метою було оцінити ефективність ритлецитинібу порівняно з плацебо в дорослих і підлітків з ВА з втратою волосся на голові 50 % або більше щодо відростання втраченого волосся (за абсолютним балом за шкалою SALT ≤ 10) на 24-му тижні	- Відповідь базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні. Примітка. Для EMA та компетентних органів країн VHP відповідь, що базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні, була проаналізована як первинна кінцева точка в окремому аналізі
	Ключова вторинна ціль	**Ключова вторинна кінцева точка**
	Оцінити ефективність ритлецитинібу порівняно з плацебо в дорослих і підлітків з ВА з втратою волосся на голові 50 % або більше щодо відростання втраченого волосся (за абсолютним балом за шкалою SALT ≤ 10) на 24-му тижні. Примітка. Ця ключова вторинна ціль була використана як першочергова ціль для EMA та компетентних органів у країнах VHP. Варто зауважити, що ця ключова вторинна ціль не була заявлена в документах, поданих до Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA)/Агентства з контролю за лікарськими засобами та медичними виробами (Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA)	- Відповідь базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні. Примітка. Ця ключова вторинна кінцева точка була використана в якості первинної кінцевої точки для EMA та компетентних органів у країнах VHP. Варто зауважити, що ця ключова вторинна кінцева точка не була заявлена в документах, поданих до FDA/PMDA
	Оцінити вплив ритлецитинібу на пацієнт-орієнтовані результати (згідно з опитувальником загального враження пацієнта від змін (PGI-C)) на 24-му тижні. Примітка. Ця ключова вторинна ціль була застосовна лише в межах документів, поданих до EMA та компетентних органів у країнах VHP.	- Відповідь згідно з балом за шкалою PGI-C на 24-му тижні визначалася як «помірно покращилась» або «значно покращилась». Примітка. Ця ключова вторинна кінцева точка була застосовна лише для EMA та компетентних органів у країнах VHP.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Вторинні цілі	**Вторинні кінцеві точки**
Охарактеризувати відповідь на застосування ритлецитинібу щодо відростання втраченого волосся	- Для характеристики відповіді на застосування препарату використовували відповідь, що базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні. Примітка. Для EMA та компетентних органів країн VHP для характеристики відповіді на застосування препарату використовували відповідь, що базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні.
Оцінити ефективність ритлецитинібу щодо відростання втраченого волосся протягом періоду лікування з часом	- Відповідь базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 20 на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях[б, в]. - Відповідь базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 10 на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях[г]. - Відповідь базується на 75%-му збільшенні в балі за шкалою SALT від вихідного рівня (ВР) (SALT 75) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях. - Зміна від вихідного рівня (ЗВР) у балах за шкалою SALT на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях. - Відповідь базується на збільшенні щонайменше на 2 бали від ВР або на 3 бали за шкалою оцінки брів (EBA) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях. - Відповідь базується на збільшенні щонайменше на 2 бали від ВР або на 3 бали за шкалою оцінки вій (ELA) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях.
Оцінити вплив ритлецитинібу на пацієнт-орієнтовані результати, а також ефективність запроваджених спонсором заходів для оцінювання отриманої пацієнтами дослідження користі від лікування та продемонструвати його цінність[д]	- Відповідь згідно з PGI-C на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях визначалась як «помірно покращилась» або «значно покращилась»[д]. - ЗВР у шкалах пріоритетних результатів для учасників з вогнищевою алопецією (AAPPO) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях
Ціль оцінювання безпеки	**Кінцеві точки оцінювання безпеки**
Оцінити безпечність і переносимість ритлецитинібу протягом періоду лікування в динаміці.	- Частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ). - Частота випадків серйозних побічних реакцій (СПР) і побічних реакцій (ПР),

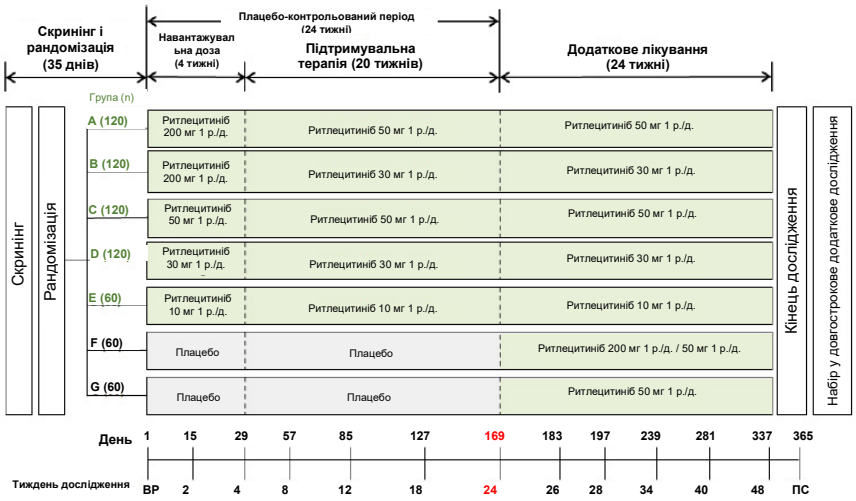
DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		що призвели до припинення застосування препарату. - Частота клінічно значущих відхилень від норми основних показників життєдіяльності. - Частота клінічно значущих відхилень від норми в клініко-лабораторних показниках.
	Фармакокінетична (ФК) ціль	**ФК кінцеві точки**
	Охарактеризувати фармакокінетику ритлецитинібу	- Концентрації ритлецитинібу в плазмі крові на 4-му та 8-му або 12-му тижнях.
	Пошукові цілі	**Пошукові кінцеві точки**
	Відібрати біологічні зразки з можливістю подальшого зберігання у відповідних банках зразків для пошукових досліджень, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики.	- Відбір біологічних зразків із подальшим зберіганням у відповідних банках зразків, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики. Додаткова інформація щодо збору та потенційного використання наведена в протоколі дослідження.
	Оцінити ефективність ритлецитинібу щодо відростання втраченого волосся протягом періоду лікування в динаміці.	- Відповідь базується на 50%-му покращенні балу за шкалою SALT від ВР (SALT 50) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях. - Абсолютні бали за шкалою SALT на ВР, 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях
	Оцінити вплив ритлецитинібу на пацієнт-орієнтовані результати, а також ефективність запроваджених спонсором заходів для оцінювання отриманої учасниками дослідження користі від лікування та продемонструвати його цінність.	- Покращення згідно з PGI-C на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях визначалось як «майже не покращилася», «помірно покращилася» або «значно покращилася». - Покращення за пунктами опитувальника щодо задоволеності пацієнта ростом волосся (P-Sat) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях визначалось як «не дуже задоволений», «помірно задоволений» або «дуже задоволений». - ЗВР за EQ-5D-5L у дорослих або EQ-5D-Y у підлітків на 4-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях. - ЗВР за опитувальником використання ресурсів охорони здоров'я пацієнтами з вогнищевою алопецією (AARU) на 12-му, 24-му, 34-му та 48-му тижнях. - ЗВР за опитувальником для оцінювання впливу хвороби на продуктивність праці та повсякденну активність: вогнищева алопеція (WPAI:AA) на 12-му, 24-му, 34-му та 48-му тижнях. - ЗВР у балах за підшкалою депресії Госпітальної шкали тривожності та

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		депресії (HADS) на 4-му, 8-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях[e]. - ЗВР у балах за підшкалою тривожності HADS на 4-му, 8-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях[e]. - Покращення за шкалою HADS серед учасників із балом на ВР за підшкалою, що вказує на депресію, які досягли «нормального» бала за підшкалою, що вказує на відсутність депресії, на 4-му, 8-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях[e]. - Покращення за шкалою HADS серед учасників із балом на ВР за підшкалою, що вказує на тривожність, які досягли «нормального» бала за підшкалою, що вказує на відсутність тривожності, на 4-му, 8-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях[e]. - ЗВР за коротким опитувальником здоров'я з 36 пунктів версії 2 (SF36v2), для гострих станів, на 4-му, 8-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях.
	Оцінити вплив ритлецитинібу за шкалою загального клінічного враження про тяжкість втрати волосся на голові.	- ЗВР за шкалою загального враження клініциста — вогнищева алопеція (CGI-AA) на 4-му, 8-му, 12-му, 18-му, 24-му, 28-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях.
	Оцінити ефективність ритлецитинібу в разі ураження нігтів через ВА в динаміці.	- ЗВР нігтів, уражених ВА, на 12-му, 24-му, 34-му, 40-му та 48-му тижнях.
	Оцінити фармакодинамічні та пов'язані із захворюванням біомаркери в динаміці.	- ЗВР інтерферон-гамма-індукованого білка-10 (IP-10) на 4-му, 8-му, 12-му та 24-му тижнях. - ЗВР відсоткової та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів (Т-лімфоцити, В-лімфоцити та НК, TBNK) на 4-му, 12-му, 24-му та 48-му тижнях. - ЗВР рівнів імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM) на 24-му та 48-му тижнях.
	a. У цьому дослідженні беруть участь такі країни VHP: Чеська Республіка, Німеччина, Угорщина, Польща та Іспанія. b. Для EMA та компетентних органів у країнах VHP, якщо бал за шкалою SALT ≤ 10 використовується як первинна кінцева точка, то бал за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні буде проаналізовано як вторинну кінцеву точка. c. Якщо відповідь за шкалою SALT ≤ 20 балів на 24-му тижні використовується як первинна кінцева точка, відповіді, що базуються на абсолютному балі SALT ≤ 20 на 18-му, 12-му, 8-му та 4-му тижнях, будуть проаналізовані з контролем помилки I роду за допомогою відповідної процедури тестування. Якщо відповідь за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні використовується як первинна кінцева точка, відповідь, що базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні, буде проаналізована з контролем помилки I роду за допомогою відповідної процедури тестування. . d. Якщо відповідь за шкалою SALT ≤ 20 балів на 24-му тижні використовується як первинна кінцева точка, відповідь, що базується на абсолютному балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні, буде проаналізована з контролем помилки I роду за допомогою відповідної процедури тестування. Якщо відповідь за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні використовується як первинна кінцева точка, відповіді, що базуються на абсолютному балі за шкалою SALT	

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	≤ 10 на 18-му, 12-му, 8-му та 4-му тижнях, будуть проаналізовані з контролем помилки I роду за допомогою відповідної процедури тестування. e. Для EMA та компетентних органів країн VHP оцінка впливу ритлецитинібу на пацієнт-орієнтовані результати (згідно з відповіддю за PGI-C на 24 тижні) є ключовою вторинною ціллю. Відповідь за PGI-C на 24-му тижні буде проаналізована як ключова вторинна кінцева точка з використанням відповідної процедури тестування для контролю загальної помилки I роду. f. Для EMA та компетентних органів країн VHP кінцеві точки з використанням шкали HADS будуть проаналізовані як вторинні кінцеві точки.
11. Дизайн клінічного випробування	У цьому дослідженні оцінювали ефективність і безпечність повторних доз/схем лікування ритлецитинібом (PF-06651600) порівняно з плацебо в дорослих і підлітків з вогнищевою алопецією (ВА), які мали втрату волосся на голові 50 % або більше протягом 24 тижнів лікування (плацебо-контрольований період). Після цього розпочався 24-тижневий період додаткового лікування, протягом якого всі пацієнти отримували ритлецитиніб, включно з тими, хто отримував плацебо протягом перших 24 тижнів (рисунок S1). У цьому звіті групи лікування протягом плацебо-контрольованого періоду позначаються як 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг, 30 мг, 10 мг і плацебо. Групи лікування впродовж періоду додаткового лікування позначаються так само, за винятком учасників, які з плацебо перейшли на лікування активним препаратом. Останні позначаються як pbo-200/50 мг і pbo-50 мг (рисунок S1). **Рисунок S1. Дизайн дослідження** 
12. Основні критерії включення	- Учасники чоловічої або жіночої статі ≥ 12 років на момент надання інформованої згоди/дозволу. - Підлітків віком до 18 років набирали до цього дослідження лише з дозволу спонсора, місцевого компетентного органу та Експертної ради організації (ЕРО)/Комісії з питань етики (КПЕ). - В іншому випадку до участі в дослідженні в цих країнах, регіонах або місцях проведення випробування набиралися лише учасники віком ≥ 18 років (або віком, визначеним відповідним експертом). У країнах Європейського Союзу (ЄС), що входять до складу VHP, учасники мали бути віком від 18 до 74 років (включно) на момент надання інформованої згоди. - Пацієнти мали відповідати наведеним нижче критеріям ВА.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>
а. Клінічний діагноз ВА за відсутності іншої етіології випадіння волосся (наприклад, телогенова алопеція, андрогенна алопеція тощо).
б. ≥ 50 % втрати волосся на волосистій частині голови (за шкалою SALT), включно з тотальною алопецією (ТА) (повна (100 %) втрата волосся на волосистій частині голови) та універсальною алопецією (УА) (повна (100 %) втрата волосся на волосистій частині голови, обличчі й тілі), без ознак відростання термінального волосся протягом 6 місяців на момент скринінгового візиту та візиту на ВР.
- Фотографії, зроблені під час скринінгу, були надані Спонсору або вповноваженій ним особі для підтвердження бала за шкалою SALT ≥ 50 і втрати волосся внаслідок ВА. Учасники не були рандомізовані доти, доки не була підтверджена верифікація.
в. Поточний епізод випадіння волосся ≤ 10 років.
</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>
Детальна інформація щодо ідентифікації ДП наведена в таблиці S2.

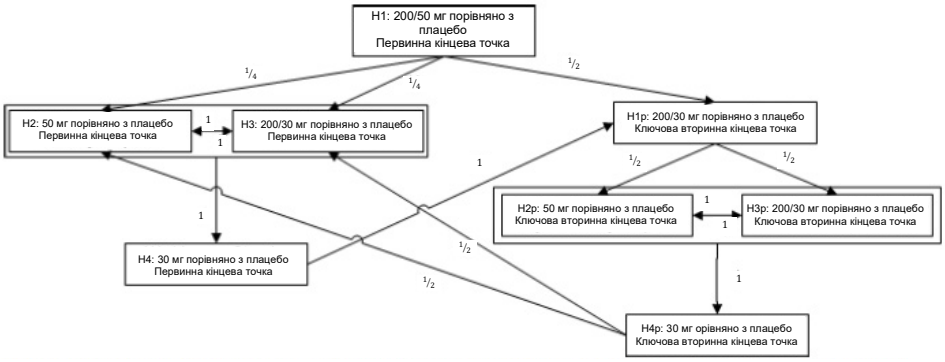
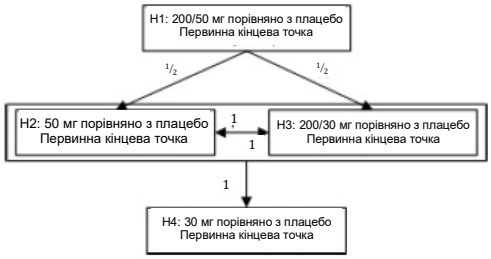
Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування/вміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>Плацебо, таблетки діаметром 10 мм</td><td>Н/З</td><td>18-001558
18-001559
18-001560
18-001556
18-001557
19-000043
17-001175</td><td>0 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
<tr><td>Плацебо, таблетки діаметром 6 мм</td><td>Н/З</td><td>18-001563
18-001564
18-003539
16-005309
17-002906</td><td>0 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
<tr><td>PF-06651600-15, 10 мг
Круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>Н/З</td><td>18-003614
18-001307
19-000951
17-004591</td><td>10 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
<tr><td>PF-06651600-15, 50 мг,
Круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>Н/З</td><td>18-003616
18-000399
19-001387
17-004590
18-001308</td><td>50 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Плацебо, 0 мг, таблетки для перорального застосування</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовно</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>
Оцінка ефективності проводилося під час візитів у межах дослідження, як описано в таблиці S1 «Кінцеві точки та цілі».

SALT — це кількісна оцінка ступеня тяжкості ВА, що базується на втраті термінального волосся на шкірі голови. SALT ≤ 20 указує на втрату волосся на голові, яка є меншою або дорівнює 20 %; SALT ≤ 10 указує на втрату волосся на голові, яка є меншою або дорівнює 10 %.
</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	В опитувальнику PGI-C учасника просять оцінити покращення або погіршення стану ВА порівняно з початком дослідження за допомогою одного пункту: «З початку дослідження вогнищева алопеція в мене: …». Учасник вибирав одну з семи відповідей від «значно покращилася» до «значно погіршилася». Відповідь за шкалою PGI-C визначалась як «помірно покращилася» або «значно покращилася». ELA — це числова рейтингова шкала (NRS), розроблена для характеристики випадіння вій. Числова рейтингова шкала варіюється від 0 (відсутність вій) до 3 (нормальні вії). EBA — це NRS, розроблена для характеристики втрати волосся на бровах. Числова рейтингова шкала варіюється від 0 (відсутність брів) до 3 (нормальні брови). AAPPO — це опитувальник для самостійного заповнення, який вимірює втрату волосся, емоційні симптоми та обмеження активності за останній тиждень. CGI-AA — це єдина шкала, за якою доповідає клініцист, розроблена для оцінювання клінічного враження про ступінь тяжкості втрати волосся на голові. Кількість нігтів, уражених ВА, підраховували як на ВР, так і під час усіх наступних візитів. Пацієнт-орієнтовані результати та запроваджені спонсором заходи охоплювали опитувальники та шкали P-Sat, EQ-5D-5L (EQ-5D-Y), AARU, WPAI:AA, HADS та SF36v2 до 48-го тижня
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпечності охоплювала частоту виникнення ПРВППЛ, СПР і ПР, що призводили до припинення застосування препарату. Також враховували частоту клінічно значущих відхилень від норми основних показників життєдіяльності, результатів електрокардіограми (ЕКГ), аудіологічної оцінки, фізикального обстеження та клініко-лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	Це дослідження допоможе подати заявку на реєстрацію препарату в декількох регіонах із різними вимогами. Для дослідження загалом, для FDA/PMDA, а також для EMA та компетентних органів у країнах VHP були визначені різні процедури тестування для множинних порівнянь. Для подання заявки в Україні були використані кінцеві точки та метод тестування, визначені для EMA. Для дослідження загалом відповідь за шкалою SALT ≤ 20 балів на 24-му тижні була первинною кінцевою точкою, а відповідь за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні аналізувалась як ключова вторинна кінцева точка. Гіпотези, перевірені на загальному рівні значущості (α) 0,05, полягали в тому, що кожна група лікування ритлецитинібом перевершувала плацебо. Загалом було перевірено 8 гіпотез (H1–H4, H1p–H4p). Помилка I роду з поправкою на ефект множинних порівнянь була суворо контрольована за допомогою підходу гейткіпінґу, як показано на рисунку S2.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

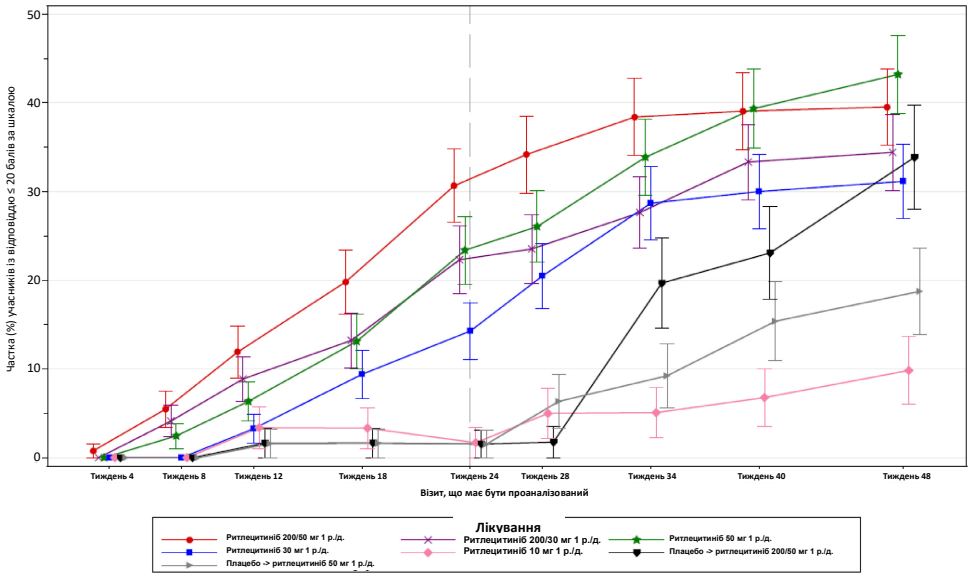
	Рисунок S2. Схематичне та графічне представлення для процедури тестування з метою множинних порівнянь, що охоплює ключову вторинну  Числа на кожній стрілці вказують на правило переходу ваги під час альфа-розподілу після відкидання гіпотези. Для FDA/PMDA відповідь за шкалою SALT ≤ 20 балів на 24-му тижні була первинною кінцевою точкою, причому жодна кінцева точка не аналізувалась як ключова вторинна. Гіпотези, перевірені на загальному рівні значущості (α) 0,00125), полягали в тому, що кожна група лікування ритлецитинібом перевершувала плацебо. Загалом було перевірено 4 гіпотези (H1–H4). Помилка I роду з поправкою на ефект множинних порівнянь була суворо контрольована за допомогою підходу гейткіпінгу, як показано на рис. S3 **Рисунок S3. Схематичне та графічне представлення для процедури тестування з метою множинних порівнянь без ключової вторинної кінцевої точки**  Числа на кожній стрілці вказують на правило переходу ваги під час альфа-розподілу після відкидання гіпотези. Для EMA та компетентних органів у країнах VHP первинною кінцевою точкою була відповідь за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні, а відповідь за шкалою PGI-C на 24-му тижні аналізувалась як ключова вторинна кінцева точка. Гіпотези, перевірені на загальному рівні значущості (α) 0,01, полягали в тому, що кожна група лікування ритлецитинібом перевершувала плацебо. Загалом було перевірено 8 гіпотез (H1–H4, H1p–H4p). Помилка I роду з поправкою на ефект множинних порівнянь була суворо контрольована за допомогою підходу гейткіпінгу, як показано на рисунку S2.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 272 Ч/446 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 33,7/32,0 (12/73) року Дорослі: 613 Підлітки: 105 Расова приналежність: Б/А/І/НП: 488/186/39/5
20. Результати ефективності	Лікування ритлецитинібом у дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг призводило до більшого відростання волосся на голові на 24-му тижні порівняно з плацебо, що вимірювалося достовірно більшою часткою відповіді, яка базується на балі за шкалою SALT ≤ 20 (або SALT ≤ 10,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	залежно від ситуації). **Первинні та ключові вторинні кінцеві точки** Дослідження було перевірено на загальному рівні значущості (α) 0,05. Хоча цей рівень значущості був визнаний достатнім для оголошення ефекту, для подання цього дослідження з метою отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб регуляторні органи рекомендували застосувати більш суворі рівні, а саме: α = 0,01 для EMA та компетентних органів у країнах VHP та α = 0,00125 — для FDA. Отже, ключові результати ефективності підсумовуються окремо для дослідження загалом, для FDA/PMDA, а також для EMA та компетентних органів у країнах VHP на основі відповідних запланованих аналізів. Ключові результати оцінки ефективності були досягнуті за первинними та ключовими вторинними кінцевими точками: - За даними дослідження загалом, у разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг удавалося досягти первинної кінцевої точки (відповідь, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні) і ключової вторинної кінцевої точки (відповідь, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні) із загальним рівнем значущості (α) 0,05. - За даними подання до FDA/PMDA, у разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг удавалося досягти первинної кінцевої точки (відповідь, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні) із загальним рівнем значущості (α) 0,00125. - За даними подання до EMA та компетентних органів у країнах VHP, у разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг удавалося досягти первинної кінцевої точки (відповідь, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні) і ключової вторинної кінцевої точки (відповідь за PGI-C на 24-му тижні) із загальним рівнем значущості (α) 0,01. Ритлецитиніб у дозі 10 мг був доданий до протоколу дослідження для отримання даних на підтримку оцінювання відповіді на застосування препарату, тому порівняння 10 мг із плацебо не було охоплене загальною оцінкою ефективності. Порівняльна статистика між групами 10 мг і плацебо наведена в таблицях ефективності лише для повноти та не вважається частиною загального плану тестування. **Відповідь ≤ 20 балів за шкалою SALT на 24-му тижні** Проаналізована як первинна кінцева точка в межах дослідження та для подання до FDA/PMDA, частка учасників із відповіддю ≤ 20 балів за шкалою SALT на 24-му тижні в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг (30,65 %), 200/30 мг (22,31 %), 50 мг (23,39 %) і 30 мг (14,29 %) достовірно відрізнялася від плацебо (1,54 %), рисунок S4.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Рисунок S4. Відповідь, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 20, до 48-го тижня (FAS)



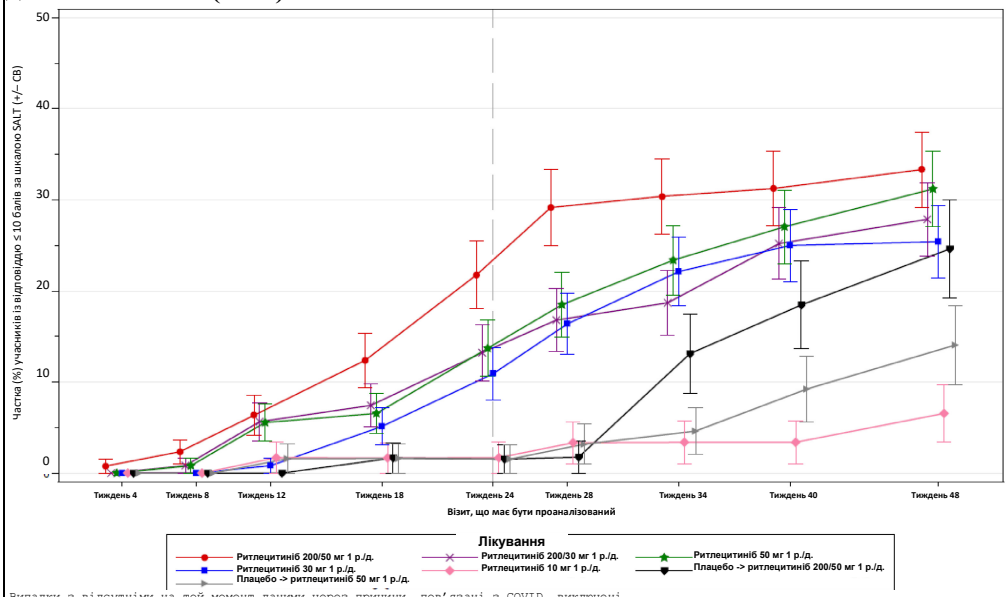
Випадки з відсутніми на той момент даними через причини, пов'язані з COVID, виключені.
Випадки з відсутніми на той момент даними через причини, не пов'язані з COVID-19, вважаються такими, що вказують на відсутність відповіді.
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 13 липня 2021 р. (13:56) Вихідні дані: adas Створення таблиці: 28 липня 2021 р. (22:42) (Дата створення знімка бази даних: 12 липня 2021 р.) вихідний файл: ./ndal_cdisc/B7981015/adas_f502c

Відповідь ≤ 10 балів за шкалою SALT на 24-му тижні

Проаналізовані як первинна кінцева точка для EMA та компетентних органів у країнах VHP, частки учасників із відповіддю ≤ 10 балів за шкалою SALT на 24-му тижні в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг (21,29 %), 200/30 мг (12,87 %), 50 мг (13,42 %) і 30 мг (10,62 %) достовірно відрізнялися від плацебо (1,54 %) (рисунок S5). Аналогічні результати були отримані, коли цю кінцеву точку аналізували як ключову вторинну кінцеву точку для дослідження загалом.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Рисунок S5. Відповідь, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 10, до 48-го тижня (FAS)

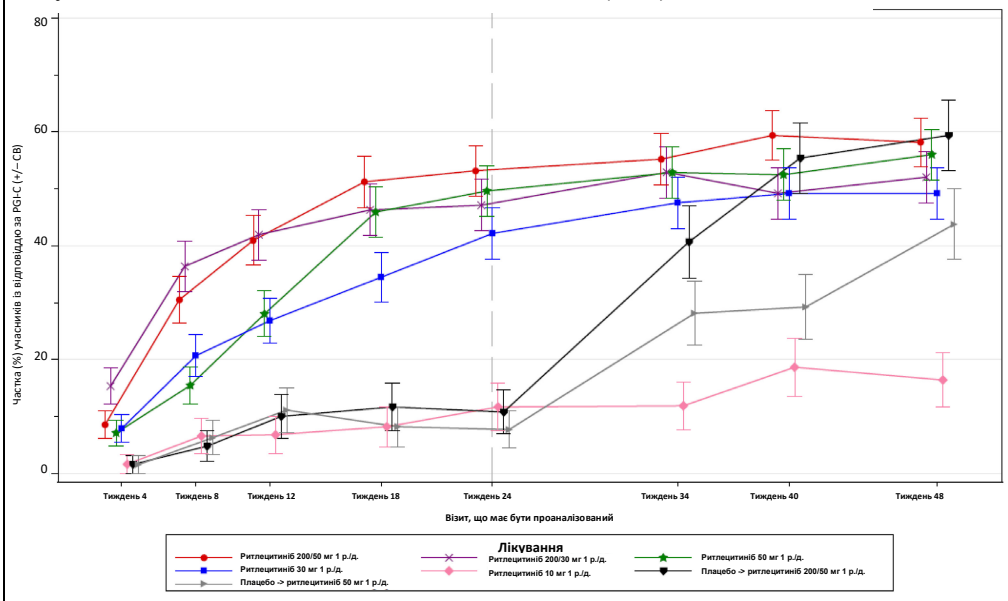


Випадки з відсутніми на той момент даними через причини, пов'язані з COVID, виключені.
Випадки з відсутніми на той момент даними через причини, не пов'язані з COVID-19, вважаються такими, що вказують на відсутність відповіді.
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 13 липня 2021 р. (13:56) Вихідні дані: adas Створення таблиці: 28 липня 2021 р. (22:42) (Дата створення знімка бази даних: 12 липня 2021 р.) вихідний файл: ./ndal_cdisc/B7981015/adas_f502c

Відповідь за PGI-C на 24-му тижні

Достовірно вища частота відповіді за PGI-C спостерігалася в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг (52,19 %), 200/30 мг (45,40 %), 50 мг (49,17%) і 30 мг (41,95 %) на 24-му тижні порівняно з плацебо (9,23 %). Це було ключовою вторинною кінцевою точкою для EMA та компетентних органів у країнах VHP (рисунок S6).

Рисунок S6. Відповідь за PGI-C до 48-го тижня (FAS)



Відповідь за PGI-C визначається як «помірно покращилася» або «значно покращилася».
Випадки з відсутніми на той момент даними через причини, пов'язані з COVID, виключені.
Випадки з відсутніми на той момент даними через причини, не пов'язані з COVID-19, вважаються такими, що вказують на відсутність відповіді.
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 13 липня 2021 р. (12:49) Вихідні дані: adpi Створення таблиці: 6 грудня 2021 р. (08:57) (Дата створення знімка бази даних: 12 липня 2021 р.) вихідний файл: ./ndal_cdisc/B7981015/adpi_res_f102c

Обстеження підгруп щодо первинних і ключових вторинних

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

кінцевих точок

Попарна різниця між групами ритлецитинібу та плацебо в співвідношенні відповіді за SALT ≤ 20 / SALT ≤ 10 / PGI-C на 24-му тижні була загалом однаковою в більшості підгруп для всіх доз.

- Розглядаючи підгрупи за віком, дійшли висновку, що відмінності в частках відповіді за SALT ≤ 20/SALT ≤ 10/PGI-C на 24-му тижні між ритлецитинібом і плацебо в підлітків і дорослих були подібними.

– Розгляд підгруп за ступенем тяжкості ВА на ВР

- Частка відповіді за SALT ≤ 20 балів на 24-му тижні лікування ритлецитинібом порівняно з плацебо була нижчою в учасників із ТА/УА, ніж у учасників без ТА/УА. Щодо ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг, то з 95%-го ДІ для різниці в частці учасників із відповіддю за шкалою SALT ≤ 20 балів на 24-му тижні між ритлецитинібом і плацебо в обох підгрупах було виключено нуль, що вказує на ефект лікування у учасників як із ТА/УА, так і без ТА/УА, за номінального рівня значущості (α) 0,05.

- Різниця у відповіді за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні в разі застосування ритлецитинібу порівняно з плацебо була нижчою в учасників із ТА/УА, ніж у учасників без ТА/УА. У учасників без ТА/УА з 95%-го ДІ для різниці в частці учасників із відповіддю за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні між ритлецитинібом і плацебо для ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг було виключено нуль. В учасників з ТА/УА з 95%-го ДІ для різниці в частці учасників із відповіддю за шкалою SALT ≤ 10 балів на 24-му тижні між ритлецитинібом і відповідним ритлецитинібу плацебо в дозах 200/50 мг і 200/30 мг було виключено нуль.

- Різниця в частках учасників із відповіддю за PGI-C на 24-му тижні між ритлецитинібом і плацебо в учасників з/без ТА/УА була подібною.

Вторинні кінцеві точки

Аналіз залежності «застосування — відповідь» для ритлецитинібу щодо відростання волосся на голові

Результати цього аналізу продемонстрували позитивний зв’язок між дозою та відповіддю, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні, а також значущий вплив навантажувальної дози. Ефекти лікування ритлецитинібом, оцінені за допомогою цього аналізу, були подібними до ефектів, отриманих за допомогою первинного аналізу балу за шкалою SALT ≤ 20 на 24-му тижні.

Результати цього аналізу також продемонстрували позитивний зв’язок між дозою та відповіддю, що базується на балі за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні. Ефекти лікування ритлецитинібом, оцінені за допомогою

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

цього аналізу, були подібними до ефектів, отриманих за допомогою первинного аналізу балу за шкалою SALT ≤ 10 на 24-му тижні.

Відповіді за шкалами SALT ≤ 20/SALT ≤ 10/SALT 75/EBA/ELA/PGI-C до 48-го тижня

- Частка учасників із відповіддю за шкалами SALT ≤ 20/SALT ≤ 10/SALT 75/EBA[a]/ELA/PGI-C зростала з 4-го до 24-го тижня в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг; зростання було більшим, ніж у разі застосування в дозі 10 мг і плацебо. Частка учасників із відповіддю продовжувала зростати після 24-го тижня.

- На 24-му тижні частка учасників із відповіддю за SALT ≤ 20 / SALT ≤ 10 / SALT 75 / EBA була більшою серед учасників, які отримували навантажувальну дозу 200 мг протягом 4 тижнів, ніж в учасників, які отримували протягом 24 тижнів разову дозу.
    - На 48-му тижні частка учасників із відповіддю за шкалами SALT ≤ 20/SALT ≤ 10/EBA/ELA/PGI-C між пацієнтами, які отримували навантажувальну дозу 200 мг протягом 4 тижнів, і пацієнтами, які отримували лікування протягом 48 тижнів без навантажувальної дози, була подібною.

[a] Відповіді за шкалами EBA й ELA оцінювали в учасників із відсутністю нормальних показників за цими шкалами на ВР.

Шкали AAPPO до 48-го тижня

До 24-го тижня частка учасників, у яких повідомлялося про покращення (досягнення бала 0 (відсутність випадіння волосся) або 1 (незначне випадіння волосся)) за пунктами 1–4 AAPPO щодо випадіння волосся (волосся на голові, брови, вії, волосся на тілі), зросла в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг; це зростання було більшим, ніж у разі застосування дози 10 мг і плацебо. Щодо учасників, які отримували плацебо, то після переходу на лікування активним препаратом (pbo-200/50 мг і pbo-50 мг) частка учасників, у яких спостерігалося покращення за пунктами 1–4 AAPPO, зросла з 24-го до 48-го тижня.

Середні бали ВР за шкалами емоційних симптомів та обмежень активності AAPPO відповідали емоційним симптомам, які виникали «ніколи», «рідко» або «інколи», та обмеженням активності, що були «зовсім відсутні» або «незначні». До 24-го тижня ЗВР за МНК продемонструвала, що середні показники емоційних симптомів помірно покращилися в усіх групах, зокрема в групі плацебо. Очевидної різниці між жодною групою лікування активним препаратом і плацебо не було. У разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг збільшення ЗВР за МНК в балі за шкалою емоційних симптомів тривало до 48-го тижня.

Пошукові кінцеві точки

Відповідь, що базується на балі за шкалою $SALT_{50}$/абсолютному балі за шкалою SALT/покращенні за шкалою PGI-C до 48-го тижня

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

- Відсоток учасників із відповіддю (пацієнти з балом SALT 50) послідовно збільшувався з 4-го до 24-го тижня в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг і був більшим, ніж у разі застосування в дозі 10 мг або плацебо.

- Частка учасників, у яких повідомлялося про будь-яке покращення за шкалою PGI-C, послідовно зростала з 4-го до 24-го тижня в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг, і була більшою, ніж у разі застосування в дозі 10 мг або плацебо.

- Абсолютні бали за шкалою SALT послідовно знижувалися (збільшувалися) з 4-го по 24-й тиждень у разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг порівняно з дозою 10 мг і плацебо.

- Ці пошукові кінцеві точки продовжували демонструвати покращення в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг після 24-го тижня.

Кількість уражених ВА нігтів — відхилення від вихідного рівня

На 24-му тижні середня кількість нігтів, уражених ВА, зменшилася в усіх групах лікування, зокрема в групі плацебо, незалежно від дози. Це зменшення тривало до 48-го тижня.

CGI-AA

CGI-AA — це єдина шкала з результатами, які повідомляються клініцистом, розроблена для оцінювання клінічного враження про ступінь тяжкості втрати волосся на голові. Експерта просять оцінити поточну втрату волосся пацієнтом за шкалою від «Немає (немає випадіння волосся)» до «Дуже сильна або повна втрата волосся», причому вищі бали вказують на більш сильну втрату волосся. Частка учасників із покращенням за шкалою CGI-AA (з балом ≥ 2 на ВР) зростала з часом у групах лікування активним препаратом; покращення було більшим у разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг, ніж у разі застосування в дозі 10 мг або плацебо. Частка учасників, у яких спостерігалося покращення за шкалою CGI-AA, збільшилася в усіх групах до 48-го тижня.

Результати, які повідомляються пацієнтами

- **P-Sat.** До 24-го тижня частка учасників, які продемонстрували покращення в усіх 3 аспектах шкали P-Sat (кількість волосся, що відросло; загальний об’єм волосся, що відросло; якість нового волосся), була більшою в усіх групах лікування активним препаратом, ніж у групі плацебо. З 24-го по 48-й тиждень покращення зберігалося, проте в групах початкового лікування активним препаратом спостерігалися лише невеликі додаткові відхилення. У групах лікування активним препаратом покращення спостерігалося вже на 4-му тижні; найбільше зростання за кожним аспектом шкали P-Sat відбулося між 4-м і 8-м тижнями.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	- **EQ-5D-5L/EQ-VAS/EQ-5D-5Y.** З 4-го по 24-й тиждень середнє значення ЗВР указувало на те, що середні показники за шкалою EQ-VAS (візуальна аналогова шкала) у дорослих і підлітків, а також за шкалою EQ-5D-5L у дорослих не змінилися. - **AARU.** Частка учасників, які відвідували лікарів загальної практики, була однаковою в групах на ВР та на 48-му тижні. - **WPAI:AA.** Середній відсоток пропущеного робочого часу, нездужання під час робочого процесу, загальне порушення працездатності та повсякденної діяльності за шкалою WPAI:AA на ВР були подібними в усіх групах лікування. - **HADS.** - Середні показники депресії та тривожності на ВР і на 24-му тижні відповідали нормальним показникам депресії/тривожності (тобто без депресії/тривожності) в усіх групах лікування. Загалом ЗВР за МНК було подібним між усіма групами лікування ритлецитинібом і плацебо до 24-го тижня, а середнє значення ЗВР за МНК було подібним між групами лікування ритлецитинібом до 48-го тижня. - Частка учасників із балом за підшкалою на ВР, що вказує на депресію/тривожність, який свідчив про покращення стану депресії/тривожності порівняно з ВР, була подібною між групами лікування ритлецитинібом до 48-го тижня; лише в невеликій підгрупі учасників повідомлялося про бали, що вказують на депресію/тривожність на ВР. - **SF36v2:** Нормалізовані середні бали за шкалою SF-36v2 на ВР для всіх 8 доменів, а також показники фізичного (PCS) і психічного (MCS) компонентів були збалансовані між групами лікування та приблизно відповідали популяційним нормам США (середнє значення = 50, СВ = 10). З 4-го по 24-й тиждень нормалізовані середні бали були однаковими в усіх групах; аналогічні тенденції спостерігалися для всіх груп із 24-го по 48-й тиждень.
21. Результати безпеки	Частка учасників, у яких спостерігалися ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, була подібною в усіх групах лікування до 24-го (плацебо-контрольований період) і 48-го тижня (загалом). - До 24-го тижня: у групах лікування активним препаратом — від 69,4 % (10 мг) до 75,4 % (50 мг) порівняно з плацебо (71,0 %). - До 48-го тижня: у групах лікування від 75,8 % (10 мг) до 86,4 % (pbo-50 мг) (таблиця S3). До 48-го тижня частота випадків ПРВППЛ, СПР, тяжких ПРВППЛ, остаточного й тимчасового припинення застосування препарату не залежала від дози в групах лікування. - Дозозалежного збільшення кількості учасників із ПРВППЛ у групах лікування активним препаратом не спостерігалося.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

- У 14 учасників спостерігалися пов’язані з лікуванням СПР, які загалом рівномірно розподілялися між групами лікування.

- У 27 учасників спостерігалися тяжкі ПРВППЛ, які загалом рівномірно розподілялися між групами лікування. (Тут не враховується 1 ПРВППЛ головного болю (тяжкого, пов’язаного з лікуванням), про яку було повідомлено помилково.)

- Двадцять два (22) пацієнти остаточно припинили участь у дослідженні або застосування досліджуваного препарату через ПРВППЛ.

    - Найчастішими ПРВППЛ, що призводили до остаточного припинення участі в дослідженні чи застосування досліджуваного препарату, були кропив’янка, вагітність або головний біль.

- Випадків смерті зареєстровано не було.

У 4 учасників спостерігалося ще 6 ПРВППЛ, які не зазначені у зведених таблицях; усі вони були легкого ступеня тяжкості (по 1 ПРВППЛ у групах дозування 200/50 мг, 50 мг і 10 мг; 3 ПРВППЛ — у групі дозування 30 мг). Жодна з цих ПРВППЛ не була серйозною, не була пов’язана з досліджуваним препаратом, не призвела до заміни досліджуваного препарату або припинення участі в дослідженні.

Таблиця S3. Загальні зведені дані щодо побічних реакцій, що виникли після початку лікування (незалежно від причинної обумовленості) до 48-го тижня (SAS) (протокол B7981015)

	Ритлецитиніб 200/50 мг 1 р./д.	Ритлецитиніб 200/30 мг 1 р./д.	Ритлецитиніб 50 мг 1 р./д.	Ритлецитиніб 30 мг 1 р./д.	Ритлецитиніб 10 мг 1 р./д.	Плацебо -> ритлецитиніб 200/50 мг 1 р./д.	Плацебо -> ритлецитиніб 50 мг 1 р./д.
Кількість (%) учасників	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Учасники, яких оцінювали на побічні реакції	131	129	130	132	62	65	66
Кількість побічних реакцій	410	345	363	409	161	180	192
Учасники з побічними реакціями	108 (82,4)	105 (81,4)	110 (84,6)	106 (80,3)	47 (75,8)	54 (83,1)	57 (86,4)
Учасники з серйозними побічними реакціями	4 (3,1)	2 (1,6)	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (3,2)	0	3 (4,5)
Учасники з тяжкими побічними реакціями	5 (3,8)	8 (6,2)	2 (1,5)	7 (5,3)	2 (3,2)	2 (3,1)	2 (3,0)
Учасники, які остаточно припинили участь у дослідженні через побічні реакції[a]	4 (3,1)	2 (1,6)	4 (3,1)	6 (4,5)	2 (3,2)	0	4 (6,1)
Учасники, які тимчасово припинили застосування препарату через побічні реакції	17 (13,0)	16 (12,4)	20 (15,4)	16 (12,1)	5 (8,1)	13 (20,0)	8 (12,1)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Охоплює дані до 48-го тижня та період подальшого спостереження (якщо застосовно).
Учасників рахували лише один раз на кожну групу лікування в кожному рядку, за винятком кількості побічних реакцій. Серйозні побічні реакції зазначені згідно з оцінкою дослідника.
а. Учасники, які мають запис про ПР, що вказує на те, що їх було відсторонено від участі в дослідженні або від застосування досліджуваного препарату. Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 24.0).
КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 13 липня 2021 р.(13:21) Вихідні дані: adae Створення таблиці: 9 серпня 2021 р. (17:54)
(Дата створення знімка бази даних: 12 липня 2021 р.) Вихідний файл: ./ndal_cdisc/B7981015/adae_s010c
Таблиця 14.3.1.2.3.1 щодо ритлецитинібу призначена для службового використання в компанії Pfizer.

Частота побічних реакцій

- Найчастіше реєстровані ПРВППЛ (за переважним терміном (ПТ)) у будь-якій з груп як у плацебо-контрольованому періоді, так і у періоді додаткового лікування, охоплювали назофарингіт, головний біль та інфекцію верхніх дихальних шляхів.

- Частота виникнення назофарингіту, запаморочення та інфекції сечовивідних шляхів була вищою в учасників, які отримували ритлецитиніб. У групах застосування доз 200/50 мг і 200/30 мг частота виникнення фолікуліту, інфекції верхніх дихальних шляхів і кропив'янки також була вищою.

- Більшість ПРВППЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості.

- До 24-го тижня в усіх групах лікування ритлецитинібом повідомлялося про 20 тяжких ПРВППЛ (за винятком 1 ПРВППЛ головного болю (тяжкої, пов'язаної з лікуванням) у групі лікування ритлецитинібом у дозі 30 мг, про яку було повідомлено помилково). Частота тяжких ПРВППЛ була низькою в усіх групах лікування (діапазон: від 50 мг, 2 [1,5 %] до 200/30 мг, 5 [3,9 %]).

    - До 48-го тижня було зареєстровано ще 7 випадків тяжких ПРВППЛ. Загалом частота виникнення тяжких ПРВППЛ становила від 2 випадків (1,5 %) у разі застосування дози 50 мг до 8 випадків (6,2 %) у разі застосування дози 200/30 мг.

- Найчастіше повідомлялося про тяжкі ПРВППЛ ($n \geq 1,6$ % учасників): свербіж (2 [1,6 %]), алопеція (2 [1,6 %]), підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (2 [1,6 %]) у разі застосування дози 200/30 мг, а також позиційне запаморочення (1 [1,6%]) і міалгія (2 [1,6 %]) у разі застосування дози 10 мг.

Серйозні побічні реакції

СПР, що виникали під час лікування та про які повідомлялося під час дослідження, загалом рівномірно розподілялися між групами лікування.

- До 48-го тижня в 14 учасників було зареєстровано 16 СПР, 11 із яких виникли в 10 учасників під час плацебо-контрольованого періоду (до 24-го тижня).

- Протягом перших 4 тижнів лікування в учасників, які отримували навантажувальну дозу 200 мг, не було зареєстровано жодних випадків СПР.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Дослідник вважав, що жодна з СПР не була пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату, за винятком 3 учасників (сепсис та емпієма; рак молочної залози й екзема). Усі СПР минули, за винятком конверсійного розладу (минув із наслідками), раку молочної залози (на етапі лікування) та інвазивної лобулярної карциноми молочної залози (не минув). **Інші побічні реакції, що становлять інтерес із міркувань безпеки** Загалом у 4 (0,6 %) учасників спостерігалося 5 ПРВППЛ **серйозної інфекції**. З них 4 ПРВППЛ у 3 учасників було зареєстровано в плацебо-контрольованому періоді (200/50 мг: сепсис та емпієма (обидва тяжкі) та апендицит (середнього ступеня тяжкості); 30 мг: дивертикуліт (середнього ступеня тяжкості)), а 1 ПРВППЛ в 1 пацієнта виникла впродовж періоду додаткового лікування (200/30 мг: апендицит (тяжкий)). Ці СПР належали до СОК «Інфекції та інвазії»; наслідком усіх ПРВППЛ було одужання пацієнта, а 2 ПРВППЛ (сепсис та емпієма в 1 пацієнта) вважалися дослідником як такі, що пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. До 48-го тижня не було жодної ПРВППЛ, визнаної **опортуністичною інфекцією**, і жодної ПРВППЛ **туберкульозу**. До 48-го тижня у 8 (1,1 %) учасників спостерігався оперізуючий герпес (у 7 випадках був закодований під ПТ **«оперізуючий герпес»**, в 1 — під ПТ «інфекція, спричинена вірусом вітряної віспи»); 4 ПРВППЛ виникли до 24-го тижня. Усі побічні реакції трапилися в учасників, які отримували ритлецитиніб (доза 200/50 мг: 1 учасник; доза 200/30 мг: 2 учасника; доза 50 мг: 5 учасників). Вік учасників з ПРВППЛ оперізуючого герпесу коливався від 28 до 65 років, більшість з них були жінками (6 учасників). Жодна з ПРВППЛ не була дисемінованою та не охоплювала кілька дерматомів, усі були легкого або помірного ступеня тяжкості, усі пацієнти одужали, жоден пацієнт не припинив участі в дослідженні через ці ПРВППЛ. Жодна із цих ПРВППЛ не була визнана серйозною. До 48-го тижня у 21 (2,9 %) пацієнта було зареєстровано простий герпес (у 18 учасників кодований переважним терміном **«простий герпес»**, в 1 — «реактивація простого герпесу», в 1 — «герпетична інфекція», у 2 — «оральний герпес»); 14 ПРВППЛ виникли до 24-го тижня. До 48-го тижня повідомлялося про наявність простого герпесу в усіх групах лікування (діапазон: 0,8 % [200/50 мг] до 4,5 % [30 мг і pbo-50 мг]) незалежно від дози; 3 ПРВППЛ виникли в разі застосування плацебо. До 48-го тижня не було зареєстровано жодних **серйозних побічних серцево-судинних реакцій**. - Було зафіксовано 1 ПРВППЛ, яка була визнана зовнішнім Комітетом із питань серцево-судинних захворювань такою, що відповідає критеріям серцево-судинної та тромбоемболічної реакції, а саме тромбоемболії легеневої артерії. Застосування досліджуваного препарату було припинено, а пацієнт (50 мг) був виведений з дослідження через ПРВППЛ. Наслідок ПРВППЛ — пацієнт

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	одужав/явище минуло. До 48-го тижня зареєстровано 36 учасників, які мали ПРВППЛ, що були визнані зовнішнім Комітетом з оцінювання побічних реакцій, пов'язаних з неврологічною безпекою (Neurosafety Event Adjudication Committee, NSEAC), як **реакції, що становлять інтерес (PCI) з міркувань неврологічної безпеки**; у 30 учасників ці ПРВППЛ були визнані такими, що відповідають критеріям неврологічних ПРВППЛ, а в 6 учасників ці ПРВППЛ були визнані такими, що відповідають критеріям аудіологічних ПРВППЛ, — сенсоневральної приглухуватості. - Підтверджені експертизою **неврологічні PCI** рівномірно розподілялися між групами лікування. Загалом у 25 із цих учасників реєструвалися ПРВППЛ до 24-го тижня. - ПРВППЛ, які були визнані такими, що відповідають критеріям **аудіологічної PCI** «сенсоневральна приглухуватість», рівномірно розподілялися між групами лікування активним препаратом (по 2 пацієнти в разі застосування дози 200/50 мг і 30 мг; по 1 пацієнту в разі застосування дози 200/30 мг і 50 мг), за винятком 10 мг і груп, рандомізованих для отримання плацебо протягом перших 24 тижнів. Усі ПРВППЛ, визнані зовнішньою NSEAC такими, що відповідають критеріям аудіологічної PCI «сенсоневральна приглухуватість», відбивають лише результати аудіологічного тестування, передбаченого протоколом, оскільки інформація про жодну з цих ПРВППЛ в учасників дослідження не надходила в спонтанних повідомленнях. Жодна з визнаних ПРВППЛ не відповідала критеріям PCI «центральне порушення слухового сприйняття». До 48-го тижня у 2 учасників було зареєстровано по 1 ПРВППЛ **злоякісної пухлини**. Протягом плацебо-контрольованого періоду: (група дозування 200/50 мг) СПР «інвазивна часточкова карцинома молочної залози», не пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату. Протягом періоду додаткового лікування: (група дозування 50 мг) СПР «рак молочної залози», пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату. Обидві ці злоякісні ПРВППЛ були тяжкими та відповідали експертним критеріям оцінювання як явище «рак молочної залози». - До 48-го тижня не було зареєстровано жодної ПРВППЛ **плоскоклітинного або базальноклітинного раку**, а також не було повідомлень про підтверджений **немеланомний рак шкіри**. **Дерматологічні явища** загалом у групах лікування ритлецитинібом і плацебо були розподілені рівномірно. До 48-го тижня у 229 (32,0 %) учасників спостерігалися дерматологічні ПРВППЛ (діапазон: від 27,4 % [10 мг] до 37,2 % [200/30 мг]). - Найпоширенішими дерматологічними ПРВППЛ (≥ 5 %) у групах лікування були акне (7,8 %), фолікуліт (6,6 %) і кропив'янка (5,5 %). - Висип спостерігався частіше в групі застосування 50 мг

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

(5,4 % учасників) порівняно з іншими групами (від 0,0 % до 3,8 %).

- Про фолікуліт, кропив'янку та свербіж частіше повідомлялося в групах застосування доз 200/50 мг (фолікуліт — 8,4 %; кропив'янка — 6,9 %; свербіж — 3,1 %) і 200/30 мг (фолікуліт — 8,5 %; кропив'янка — 7,0 %; свербіж — 5,4 %) порівняно з іншими групами, зокрема групою плацебо.

- Частка учасників, у яких спостерігалися ПРВППЛ за терміном «Акне» вищого рівня (HLT) MedDRA (зокрема, кодовані такими ПТ, як акне, кістозні акне, акнеформний дерматит), коливалася в групах лікування від 6,1 % (200/50 мг) до 13,6 % (pbo-50 мг).

- Серед дерматологічних ПРВППЛ була 1 СПР: в 1 учасника в групі застосування препарату в дозі 10 мг виникла екзема на 147-й день дослідження. Пацієнт мав супутню патологію — атопічний дерматит на руках і ногах. ПРВППЛ екземи оцінювалася дослідником як така, що пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату. Застосування досліджуваного препарату було припинено, а учасник припинив участь у дослідженні. Наслідок — пацієнт одужав/явище минуло.

- До 48-го тижня в 41 учасника (у тому числі в 3 з групи плацебо) було зареєстровано кропив'янку легкого та помірного ступенів тяжкості.

    - 25 учасників отримали лікування.

    - 3 учасника (1 із групи 200/30 мг і 2 з групи 50 мг) остаточно припинили участь у дослідженні або застосування досліджуваного препарату через ПРВППЛ кропив'янки.

Застосування препарату під час вагітності було зареєстровано в 4 учасниць до 48-го тижня. Усі ПРВППЛ уважалися такими, що не пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату; 3 учасниці (з груп дозування 200/50 мг, 30 мг і плацебо) припинили застосування досліджуваного препарату та були виведені з дослідження. Одна (1) учасниця вже завершила лікування на той час, коли місцю проведення випробування стало відомо про її вагітність. [redacted]

Пов'язані з COVID-19 ПРВППЛ були зареєстровані у 26 учасників, зокрема в 13 учасників із ПРВППЛ COVID-19 або підозрою на COVID-19 до 48-го тижня. Кількість учасників, у яких спостерігалися ПРВППЛ COVID-19, становила від 1 у групі дозування 200/30 мг (0,8 %) і pbo-50 мг (1,5 %) до 7 (5,4 %) у групі дозування 50 мг. Усі ПРВППЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості, не вважалися такими, що пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, і всі учасники одужали. Жодна з ПРВППЛ не була оцінена як СПР, і жоден учасник не був виведений з дослідження через ПРВППЛ, пов'язану з COVID-19.

Випадки смерті

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Випадків смерті зареєстровано не було.

Лабораторні показники
СПР, пов'язаних із відхиленнями від норми лабораторних показників, зареєстровано не було.

Клінічний аналіз крові. Лікування ритлецитинібом супроводжувалося змінами показників клінічного аналізу крові, деякі з них були дозозалежними.

- Спостерігалося незначне транзиторне зниження гемоглобіну після початку лікування ритлецитинібом. Рівень гемоглобіну з 4-го до 48-го тижня був стабільним.

- Під час лікування ритлецитинібом спостерігалося невелике зниження рівня тромбоцитів на початку лікування, однак залежності від дози не спостерігалося. Рівень тромбоцитів залишався стабільним на нижньому рівні до 48-го тижня.

- У перші тижні дослідження спостерігалися невеликі варіабельні зміни в показниках лейкоцитів від ВР, які були більш помітними в разі застосування дози 200/30 мг. Рівень лейкоцитів залишався стабільним до 48-го тижня.

- На початку лікування ритлецитинібом спостерігалися невеликі варіабельні зміни в показниках нейтрофілів. Рівень нейтрофілів був стабільним з 4-го до 48-го тижня.

- Спостерігалося дозозалежне зниження абсолютної кількості лімфоцитів, CD3 (Т-лімфоцитів) і субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4 і CD8) на початку лікування. Після початкового зниження рівні частково відновилися та залишалися стабільними до 48-го тижня.

- У жодній з груп лікування не спостерігалося змін кількості клітин CD19 клітин (В-лімфоцитів).

- Спостерігалося дозозалежне зниження кількості CD16/56 клітин (НК) на початку лікування, яке було найбільш вираженим у групах, що отримували навантажувальну дозу 200 мг (200/50 мг і 200/30 мг) ритлецитинібу протягом 4 тижнів.

Біохімічний аналіз крові

Ліпіди. Після початку лікування ритлецитинібом спостерігалося невелике транзиторне підвищення рівня загального холестерину, холестерину ЛПВГ і холестерину ЛПНЩ (порівняно з плацебо), яке мало дозозалежний характер. Довготривалих змін ліпідного профілю холестерину ЛПНЩ у групах не спостерігалося до 24-го або до 48-го тижня.

Функція печінки. Загалом клінічно значущого впливу ритлецитинібу на АЛТ, АСТ, білірубін або лужну фосфатазу виявлено не було. До 48-го тижня частота підвищення рівня печінкових ферментів була низькою та

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	не залежала від дози. Жодних випадків можливої відповідності правилу Хая виявлено не було. **Креатинфосфокіназа.** До 48-го тижня клінічно значущих змін КФК у групах лікування не спостерігалося. Жодних випадків рабдоміолізу зареєстровано не було. **Основні показники життєдіяльності, ЕКГ та результати фізикального обстеження** **Основні показники життєдіяльності.** Клінічно значущих середніх показників змін систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску або частоти пульсу в групах лікування до 48-го тижня не було. **ЕКГ.** Клінічно значущих змін QTcF у групах лікування протягом дослідження до 48-го тижня не було, і жоден учасник не відповідав визначеним протоколом критеріям припинення лікування (підтверджений QTcF > 500 мілісекунд). **Результати фізикального обстеження.** До 48-го тижня лікування в дорослих клінічно значущих середніх показників змін у зрості або масі тіла між групами лікування не спостерігалося. До 48-го тижня в підлітків спостерігалися зміни зросту та маси тіла, однак ці зміни не вважалися клінічно значущими з огляду на вік цих учасників. Зміни в усіх групах лікування були стабільними.
22. Висновок (резюме)	**Ефективність** - Ритлецитиніб у дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг значно перевершував плацебо за кінцевими точками щодо наслідків, повідомлюваних клініцистами та пацієнтами, зокрема відповіді за SALT ≤ 20, SALT ≤ 10 та PGI-C. • Загальна ефективність була нижчою в учасників з ТА/УА порівняно з пацієнтами без ТА/УА. • Загальна ефективність в учасників дорослого і підліткового віку була подібною. - Моделювання відповіді на застосування препарату на основі відповіді за SALT ≤ 20 і SALT ≤ 10 на 24-му тижні показало позитивний зв’язок між дозою та відповіддю. Вплив навантажувальної дози був значущим для відповіді за SALT ≤ 20, однак для відповіді за SALT ≤ 10 р-значення не досягло статистичної значущості. - Ритлецитиніб у дозах 200/50 мг, 200/30 мг, 50 мг і 30 мг давав значно вищі показники відповіді щодо відростання волосся на голові та номінально перевершував плацебо на 24-му тижні щодо покращення стану брів і вій. - Прогресивне покращення щодо кінцевих точок ефективності спостерігалося між 24-м і 48-м тижнями, хоча цей період додаткового лікування не був плацебо-контрольованим.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	- Хоча на 24-му тижні ефективність схем лікування з навантажувальною дозою була вищою, ніж відповідних схем лікування без навантажувальної дози, на 48-му тижні ефективність схем лікування що з навантажувальною дозою, що без неї, була порівнюваною. **Безпека** - Ритлецитиніб був безпечним і добре переносився учасниками, які отримували його протягом 48 тижнів. - Випадків смерті зареєстровано не було. - Дозозалежних тенденцій щодо СПР, тяжких ПРВППЛ або ПРВППЛ, що призводять до припинення застосування препарату, виявлено не було. - Реєструвалися поодинокі серйозні інфекції; опортуністичних інфекцій зареєстровано не було. Усі ПРВППЛ оперізуючого герпесу були легкого та помірного ступенів тяжкості та спостерігалися в учасників, які отримували ритлецитиніб. - Схеми лікування з навантажувальною дозою 200 мг мали вищу частоту виникнення деяких ПРВППЛ (наприклад, фолікуліт, кропив'янка, запаморочення, грип, інфекції верхніх дихальних шляхів, свербіж та інфекції сечовивідних шляхів) порівняно з відповідними підтримувальними дозами (50 мг або 30 мг), а також більше зниження деяких параметрів клінічного аналізу крові (наприклад, лімфоцитів та їхніх субпопуляцій). - Спостерігалися легкі та переважно транзиторні зміни параметрів клінічного аналізу крові й ліпідів; деякі з них залежали від дози. Клінічно значущих тенденцій щодо лабораторних показників функції печінки або КФК не спостерігалося.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №11

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Нерандомізоване, відкрите дослідження фази 1 для оцінки фармакокінетики, безпечності та переносимості повторних доз ритлецитинібу в учасників із печінковою недостатністю та здорових учасників із нормальною функцією печінки. Протокол B7981016
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 липня 2019 р. до 5 березня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки представлені в табл. S1 нижче.

Таблиця S1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження

Тип	Мета	Кінцева точка
Частина 1		
Первинна		
Фармакокінетика (ФК)	Оцінити вплив наявності помірної печінкової недостатності на ФК препарату PF-06651600 після повторного застосування	ФК-параметри PF-06651600 в плазмі. • Площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації в плазмі від часу з моменту часу 0 до 24 годин після застосування дози (AUC_{24}), максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max})
Вторинні		
Безпека	Оцінити безпечність і переносимість повторних доз препарату PF-06651600	Оцінювання ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), результатів клініко-лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності та результатів фізикального обстеження

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	<table><tr><th>Тип</th><th>Мета</th><th>Кінцева точка</th></tr><tr><td colspan="3">Частина 2 (якщо застосовно)</td></tr><tr><td colspan="3">Первинні</td></tr><tr><td>ФК</td><td>Оцінити вплив наявності легкої печінкової недостатності на ФК препарату PF-06651600 після повторного застосування</td><td>ФК-параметри PF-06651600 в плазмі. • AUC_{24}, C_{max}</td></tr><tr><td colspan="3">Вторинні</td></tr><tr><td>Безпека</td><td>Оцінити безпечність і переносимість повторних доз препарату PF-06651600</td><td>Оцінювання ПРВППЛ, результатів клініко-лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності та результатів фізикального обстеження</td></tr></table>
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було нерандомізованим, відкритим, дослідженням повторних доз із паралельними когортами для вивчення впливу печінкової недостатності на ФК-параметри в плазмі, безпечність і переносимість препарату PF-06651600. Згідно з протоколом, було заплановано 2 частини дослідження (частина 1 і частина 2), причому частина 2 мала проводитися лише за умови, що відношення середніх геометричних значень AUC_{24} препарату PF-06651600 для групи з помірною печінковою недостатністю порівняно з групою здорових осіб становитиме ≥ 2,0 (критерій ухвалення рішення про перехід до частини 2 дослідження). Це дослідження було завершено після частини 1, оскільки критерій для переходу до частини 2 не був виконаний. Починаючи з 1-го дня учасники отримували препарат PF-06651600 по 30 мг один (1) раз на добу до 9-го дня. На 10-й день учасники отримували препарат PF-06651600 30 мг 1 раз на добу після утримання від уживання їжі протягом 8 годин
12. Основні критерії включення	До дослідження були залучені дорослі (18–70 років) учасники з помірною печінковою недостатністю та нормальною функцією печінки, з індексом маси тіла (ІМТ) від ≥ 17,5 до ≤ 40 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат PF-06651600 30 мг (3 таблетки × 10 мг) призначали вранці (08:00 [± 2 години]) кожному учаснику без утримання від їжі в 1–9-й дні та натщесерце в 10-й день
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	–
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання параметрів безпеки охоплювало фізикальні обстеження, основні показники життєдіяльності, клініко-лабораторне оцінювання параметрів безпеки, моніторинг ПР, зокрема серйозних ПР (СПР)
18. Статистичні методи	*ФК* Популяція для оцінки концентрації препарату з погляду ФК була визначена як всі учасники, у яких визначалася принаймні 1 концентрація препарату. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі учасники, які отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 із параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес. Вплив печінкової недостатності на ФК-параметри оцінювали через визначення 90%-х довірчих інтервалів навколо розрахункової різниці

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	між досліджуваною групою (група з помірною печінковою недостатністю) і контрольною групою (група з нормальною функцією печінки) за допомогою односторонньої моделі ANOVA на основі даних, перетворених за допомогою натурального логарифма. *Безпека* Популяція аналізу безпеки охоплювала всіх учасників, які отримували досліджуваний препарат і вжили принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Дані з безпечності препарату PF-06651600 оцінювалися за допомогою описової статистики
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 11 Ч/07 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 58,3/57,5 (49/68) року Расова приналежність: Б/А/інші: 17/00/01
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності не проводилося
21. Результати безпеки	Загалом у 6 (33,3 %) учасників було зареєстровано 7 ПР будь-якої причинної обумовленості, з яких у 5 (27,8 %) учасників виникли ПР, пов'язані з лікуванням (тяжкі, помірні та легкі ПР, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані в 1, 1 та 3 учасників відповідно), в 1 (5,6 %) учасника була зареєстрована СПР, а 2 (11,1 %) учасники припинили застосування досліджуваного препарату через ПР (один — через тромбоцитопенію, а інший — через підвищення рівня печінкових ферментів). Серед учасників із помірним порушенням функції печінки та учасників із нормальною функцією печінки повідомлялося про ПР будь-якої причинної обумовленості в 4 (40,0 %) і 2 (25,0 %) учасників відповідно; про ПР, пов'язані з лікуванням, повідомлялося в 4 (40,0 %) та 1 (12,5 %) учасника відповідно. Про СПР, тяжкі ПР і припинення застосування досліджуваного препарату через ПР повідомлялося лише в учасників із помірними порушеннями функції печінки; водночас в учасників із нормальною функцією печінки таких випадків не реєструвалося (1 [10,0 %] проти 0, 1 [10,0 %] проти 0 та 2 [20,0 %] проти 0 відповідно)
22. Висновок (заключення)	• Після повторного перорального застосування 30 мг препарату PF-06651600 його AUC_{24} у плазмі крові була на 18,5 % вищою, а C_{max} препарату PF-06651600 була порівнянною в учасників з помірним порушенням функції печінки та учасників з нормальною функцією печінки. • Препарат PF-06651600 загалом характеризувався як безпечний і добре переносився
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №12

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Рандомізоване, відкрите, 2-факторне перехресне дослідження фази 1 із метою оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу на фармакокінетику одноразових доз мідазоламу й ефавіренцу в здорових учасників, протокол B7981017</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>Із 7 грудня 2018 р. до 27 січня 2019 р. (основна дата завершення дослідження); 21 лютого 2019 р. (останній візит останнього учасника дослідження)</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Сполучені Штати Америки</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом 12 (отримали лікування — 11)</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Таблиця 1. Цілі та кінцеві точки дослідження
<table>
<tr><td>Тип</td><td>Мета</td><td>Кінцеві точки</td></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>Фармако-кінетика</td><td>Оцінити вплив повторних доз PF-06651600 на ФК одноразових пероральних доз мідазоламу й ефавіренцу в здорових учасників</td><td>– AUC_{inf} мідазоламу
– $AUC_{0–72}$ ефавіренцу</td></tr>
<tr><td colspan="3">Вторинні</td></tr>
<tr><td>Безпека</td><td>Оцінити безпечність і переносимість препарату PF-06651600 у разі одночасного застосування з одноразовими дозами мідазоламу й ефавіренцу</td><td>Основні показники життєдіяльності, результати лабораторних аналізів і побічні реакції</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>11. Дизайн клінічного випробування</td><td>Це дослідження було рандомізованим, 2-факторним перехресним відкритим дослідженням фази 1 впливу повторних доз препарату PF-06651600 на фармакокінетику (ФК) мідазоламу й ефавіренцу в здорових учасників. Планувалося рандомізувати учасників для отримання 1 з 2 послідовностей лікування, як описано в табл. 2. Загалом у дослідження планувалося залучити приблизно 12 здорових учасників чоловічої та/або жіночої статі, щоб у кожній послідовності лікування було приблизно по 6 учасників. Кожен курс лікування складався з 2 періодів у фіксованій послідовності.

Учасники проходили скринінг протягом 28 днів після першої дози досліджуваного препарату. Дані учасників повідомляли у відділення клінічних досліджень компанії Pfizer (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU) за день до застосування дози в день 1 (у день –1) періоду 1 для обох послідовностей лікування. З учасниками зв’язувалися по телефону щонайменше через 28 календарних днів і максимум через 35 календарних днів після останнього застосування досліджуваного препарату.

Таблиця 2. Послідовності лікування
<table><tr><th>Послідовність</th><th>Період 1</th><th>Період вимивання</th><th>Період 2</th></tr><tr><td>Послідовність 1 (N = 6)</td><td>Група A</td><td>Щонайменше 10 днів</td><td>Група B</td></tr><tr><td>Послідовність 2 (N = 6)</td><td>Група B</td><td>Щонайменше 10 днів</td><td>Група A</td></tr></table>Група A: одна доза перорального розчину мідазоламу 2 мг і капсули ефавіренцу 50 мг у 1-й день.
Група B: пероральне застосування препарату PF-06651600 200 мг один (1) раз на добу протягом 11 днів з одноразовим застосуванням перорального розчину мідазоламу 2 мг і капсули ефавіренцу 50 мг на 10-й день, які потрібно було вживати якомога раніше після вживання препарату PF-06651600</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>Вік чоловіків і жінок на момент підписання інформованої згоди становив від 18 до 55 років включно, індекс маси тіла (ІМТ) — від 17,5 до 30,5 кг/м^2; загальна маса тіла — понад 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Препарат PF-06651600 вживали приблизно о 08:00 (± 2 години) з 1-го до 11-го дня в 2-му періоді в межах послідовності лікування 1 і в 1-му періоді в межах послідовності лікування 2. Мідазолам та ефавіренц вживали після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин приблизно о 08:00 (± 2 години) у 1-й день періоду 1 і 10-й день періоду 2 в межах послідовності лікування 1, а також на 10-й день періоду 1 і 1-й день періоду 2 в межах послідовності лікування 2.

Препарат PF-06651600 постачався компанією Pfizer у формі нерозфасованих круглих таблеток від білого до майже білого кольору по 50 мг разом з індивідуальними контейнерами для таблеток і вологопоглиначами в кожному контейнері. Мідазолам та ефавіренц надавалися відділом PCRU. Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. 3.
Таблиця 3. Опис досліджуваного препарату
<table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст активної речовини</th><th>Лікарська форма Капсула</th></tr><tr><td>PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>17-001171</td><td>50 мг</td><td>Таблетки</td></tr></table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	–
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювані параметри безпеки охоплювали побічні реакції (ПР), основні показники життєдіяльності та результати лабораторних аналізів
18. Статистичні методи	Перетворені за допомогою натурального логарифма показники площі під кривою залежності концентрації в плазмі від часу з моменту часу 0, екстрапольованою до моменту часу, що дорівнює нескінченності (AUC_{inf}); площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}); максимальна спостережувана концентрація (C_{max}) для мідазоламу, а також перетворені за допомогою натурального логарифма показники площі під фармакокінетичною кривою залежності концентрації в плазмі від часу з моменту часу 0 до кількісно вимірюваної концентрації через 72 години після застосування дози ($AUC_{0–72}$), AUC_{last} і C_{max} для ефавіренцу аналізували за допомогою моделі зі змішаними ефектами, де послідовність, період і схема лікування були фіксованими ефектами, а учасник у межах певної послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуване лікування – контрольне лікування) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуване лікування/контрольне лікування) і 90%-х ДІ для співвідношень. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 11 Ч/01 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 39,7/39,0 (27/52) року Расова приналежність: Б/А/інші: 04/00/08
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності не проводилося
21. Результати безпеки	За результатами дослідженні не повідомлялося про летальні випадки, серйозні побічні реакції (СПР), тяжкі ПР, припинення участі в дослідженні або припинення застосування досліджуваного препарату через ПР. Наведено дані про всі ПР будь-якої причинної обумовленості та пов’язані з лікуванням ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ). В одного (1 [9,1 %]) учасника повідомлялося про 3 ПР після застосування одноразових доз мідазоламу 2 мг та ефавіренцу 50 мг, жодна з яких не була оцінена як така, що пов’язана з лікуванням. У трьох (3 [25 %]) учасників повідомлялося про 3 ПР

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	після застосування повторних доз препарату PF-06651600 200 мг 1 раз на добу, жодна з яких не була оцінена як така, що пов'язана з лікуванням. У трьох (3 [25 %]) учасників повідомлялося про 5 ПР після одночасного застосування повторних доз препарату PF-06651600 200 мг 1 раз на добу з одноразовими дозами мідазоламу 2 мг та ефавіренцу 50 мг, причому 4 ПР були оцінені як такі, що пов'язані з лікуванням. Не було виявлено жодних клінічно значущих відхилень в основних показниках життєдіяльності та результатах лабораторних аналізів
22. Висновок (заключення)	• Одночасне застосування повторних доз PF-06651600 збільшувало експозицію мідазоламу (AUC_{inf}) і пікову концентрацію (C_{max}) у 2,7 та 1,8 раза відповідно. Співвідношення (90%-й ДІ) скоригованих геометричних середніх для мідазоламу після застосування повторних доз препарату PF-06651600 та одноразової дози ефавіренцу (досліджуване лікування) порівняно із застосуванням тільки ефавіренцу (контрольне лікування) становило 269,41 % (216,08 %, 335,90 %) для AUC_{inf} і 180,76 % (148,10 %, 220,63 %) — для C_{max}. 90%-ві ДІ виходять за верхню межу діапазону прийнятності від 80 до 125 %. • Експозиція ($AUC_{0–72}$) і пікова концентрація (C_{max}) ефавіренцу були подібними в разі одночасного застосування з повторними дозами препарату PF-06651600 та одноразовою дозою мідазоламу й у разі застосування тільки мідазоламу. Співвідношення (90%-й ДІ) скоригованих геометричних середніх для ефавіренцу після застосування повторних доз препарату PF-06651600 з одноразовою дозою мідазоламу (досліджуване лікування) порівняно із застосуванням тільки ефавіренцу (контрольне лікування) становило 99,69 % (95,24 %, 104,36 %) для $AUC_{0–72}$ і 88,21 % (77,05 %, 101,00 %) — для C_{max}. 90%-ві ДІ $AUC_{0–72}$ були в межах діапазону прийнятності від 80 до 125 %. • Застосування препарату PF-06651600, мідазоламу й ефавіренцу загалом було безпечним і добре переносилося здоровими учасниками дослідження, коли мідазолам та ефавіренц застосовували ізольовано та разом із кількома дозами препарату PF-06651600
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №13

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу
(за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Рандомізоване, відкрите, 2-факторне перехресне дослідження фази 1 із метою оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу
на фармакокінетику застосування однієї дози оральних стероїдних контрацептивів у здорових жінок, протокол B7981018</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 21 вересня 2018 р. до 23 листопада 2018 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Сполучені Штати Америки</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом 12 (усі учасниці отримали всі дози препарату в усіх періодах лікування)</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Таблиця 1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження
<table>
<tr><td>Тип</td><td>Мета</td><td>Кінцеві точки</td></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>Фармако-кінетика (ФК)</td><td>Оцінити вплив повторних пероральних доз PF-06651600 на ФК (AUC_{inf}) однієї дози комбінованого орального контрацептиву (ОК) у здорових жінок</td><td>AUC_{inf} етинілестрадіолу (ЕЕ) і левоноргестрелу (ЛН)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Вторинні</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Безпека	Оцінити безпечність PF-06651600 у разі одночасного застосування з однією дозою комбінованого ОК у здорових жінок	Лабораторні аналізи, повідомлення про побічні реакції (ПР) та основні показники життєдіяльності
	Скорочення: ПР — побічні реакції; AUC_{inf} — площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0, екстрапольованою до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC_{last} — площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації; C_{max} — максимальна концентрація препарату в плазмі протягом інтервалу дозування; ЕЕ — етинілестрадіол; ЛН — левоноргестрел; ОК — оральний контрацептив; ФК — фармакокінетика; t½ — термінальний період напіввиведення; T_{max} — час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі протягом інтервалу дозування		
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим, 2-факторним перехресним відкритим дослідженням фази 1 впливу повторних доз препарату PF-06651600 (200 мг один (1) раз на добу) на фармакокінетику однієї дози орального контрацептиву (ОК) у здорових жінок, які не мають дітородного потенціалу. Учасниці були рандомізовані для отримання однієї з 2 послідовностей лікування. Загалом у дослідженні мали взяти участь приблизно 12 здорових жінок (по 6 на кожну послідовність лікування). Кожен курс лікування складався з 2 періодів у фіксованій послідовності. За отримання послідовності лікування 1, у період 1, день 1 учасниці одноразово вживали всередину ОК у формі 1 таблетки препарату Portia (етинілестрадіол [ЕЕ] і левоноргестрел [ЛН]). За періодом 1 одразу йшов період 2 без вимивання, у якому учасниці отримували по 200 мг препарату PF-06651600 перорально (п/о) 1 раз на добу протягом 9 днів із подальшим одноразовим вживанням дози ОК вранці на 10-й день. На 10-й день ранкову дозу PF-06651600 і єдину дозу ОК вживали одночасно. Застосування препарату PF-06651600 у дозі 200 мг п/о 1 раз на добу продовжували до 11-го дня. У разі послідовності лікування 2 в період 1 учасниці отримували препарат PF-06651600 у дозі 200 мг п/о 1 раз на добу протягом 9 днів із подальшим пероральним застосуванням однієї пероральної дози ОК в таблетках уранці на 10-й день. На 10-й день ранкову дозу PF-06651600 і єдину дозу ОК вживали одночасно. Застосування препарату PF-06651600 у дозі 200 мг п/о 1 раз на добу продовжували до 11-го дня. Потім учасниці піддавалися періоду вимивання, який тривав щонайменше 10 днів (10 днів після 12-го дня періоду 1)		
12. Основні критерії включення	Здорові жінки, які не мають дітородного потенціалу, віком від 18 до 55 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 35 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів) на момент скринінгу		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат PF-06651600 вживали приблизно о 08:00 (± 2 години) з 1-го до 11-го дня в 2-му періоді 1-ї послідовності лікування та в 1-му періоді 2-ї послідовності лікування. Таблетку препарату Portia (ЕЕ та ЛН) вживали після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин приблизно о 08:00 (± 2 години) у 1-й день періоду 1 і 10-й день періоду 2 в межах послідовності лікування 1, а також на 10-й день періоду 1 і 1-й день періоду 2 в межах		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>послідовності лікування 2. У день одночасного призначення препарату Portia (ЕЕ та ЛН) і PF-06651600 обидва препарати вживали одночасно.

Опис досліджуваного препарату представлено в табл. 2.

Таблиця 2. Опис досліджуваного препарату
<table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії поста-чальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст активної речовини</th><th>Лікар-ська форма</th></tr><tr><td>PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>17-001171</td><td>50 мг</td><td>Таблетки</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало клінічний моніторинг ПР, серйозних побічних реакцій (СПР), лабораторні аналізи на параметри безпеки, фізикальні обстеження, основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск [АТ] і частота пульсу) та електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td><u>Фармакокінетичний аналіз</u>
Перетворені за допомогою натурального логарифма показники AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} ЕЕ та ЛН аналізували окремо за допомогою моделі зі змішаними ефектами, де послідовність, період і схема лікування були фіксованими ефектами, а учасниця в межах певної послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуване лікування – контрольне лікування) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуване лікування/контрольне лікування порівняння)
і 90%-х ДІ для співвідношень. Ізольоване застосування ОК (ЕЕ та ЛН) було контрольним лікуванням, водночас ОК (ЕЕ та ЛН) у поєднанні з PF-06651600 було досліджуваним лікуванням.

Параметри ФК, як-от AUC_{inf}, C_{max}, AUC_{last}, T_{max} і $t_{½}$ для ЕЕ та ЛН були узагальнені в термінах описової статистики для кожного аналіту залежно від отримуваного лікування. Для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} індивідуальні параметри учасниць були нанесені на графік залежно від отримуваного лікування окремо для кожного аналіту (ЕЕ та ЛН). Концентрації були перелічені та підсумовані в термінах описової статистики за аналітами (ЕЕ та ЛН), лікуванням і часом отримання зразків. Будували графіки профілів залежності концентрації від часу в окремих учасниць, середніх і медіанних профілів, залежно від отримуваного лікування окремо для кожного аналіту (ЕЕ та ЛН). Що стосується підсумкової статистики та медіанних графіків відповідно до часу отримання зразків, використовувався номінальний час отримання ФК-зразків, для окремих учасниць відповідно до реального часу отримання ФК-зразків.

<u>Аналіз безпеки</u></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Дані всіх учасниць, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату, були охоплені аналізами безпеки й додані до табличних переліків. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 00 Ч/12 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 53,1/53,0 (50/55) року Расова приналежність: Б/А/інші: 12/00/00
20. Результати ефективності	У цьому дослідженні не проводилося оцінювання ефективності
21. Результати безпеки	За результатами дослідження не повідомлялося про летальні випадки, СПР, тяжкі ПР, припинення участі в дослідженні або застосування досліджуваного препарату через ПР, тимчасове припинення застосування або зниження дози препарату через ПР або помилки в медикаментозному лікуванні. Загалом у 4 учасниць повідомлялося щонайменше про 1 ПР під час лікування. Було повідомлено про шість (6) ПР, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ) будь-якої причинної обумовленості, які були розподілені за переважним терміном. Жодна з цих ПРВППЛ не вважалася такою, що пов'язана з лікуванням. Усі ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості. Найчастіше повідомлюваною ПРВППЛ за переважними термінами був закреп, про що повідомлялося в 4 учасниць, які отримували препарат PF-06651600 повторно в дозі 200 мг 1 раз на добу, та 1 учасниці, яка отримувала PF-06651600 повторно в дозі 200 мг 1 раз на добу й одну дозу ОК. Про ПРВППЛ «артралгія» повідомлялося в 1 учасниці, яка отримувала PF-06651600 повторно в дозі 200 мг 1 раз на добу й одну дозу ОК. Не спостерігалося клінічно значущих негативних тенденцій щодо відхилень від норми лабораторних аналізів, значень систолічного й діастолічного тиску та частоти пульсу в жодній з груп лікування
22. Висновок (заключення)	• Значення AUC_{inf} і C_{max} для ЕЕ знижувалися приблизно на 18 і 12 % відповідно після одночасного застосування з повторними дозами PF-06651600 порівняно з ЕЕ, що застосовувався окремо; водночас на ЛН повторні дози PF-06651600 не впливали, оскільки обидва 90%-і ДІ для AUC_{last} і C_{max} цілком перебували в межах 80–125 %. • Препарат PF-06651600 загалом був визнаний безпечним і добре переносився здоровими жінками в разі одночасного застосування з однією дозою комбінованого ОК
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A3252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №14

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (окремим досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження фази 2b з підбором доз для оцінки профілю ефективності та безпечності ритлецитинібу з частково сліпим періодом продовження дослідження для оцінки ефективності та безпечності ритлецитинібу (PF-06651600) і брепоцитинібу (PF-06700841) в учасників з активним несегментарним вітиліго. Протокол B7981019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2b
7. Період проведення клінічного випробування	З 26 листопада 2018 р. до 5 лютого 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада, Австралія, Італія, Японія, Іспанія, Тайвань, Німеччина, Бельгія, Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	Разом 364
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Таблиця S1. Цілі та кінцеві точки дослідження**

Тип	**Цілі**	**Кінцеві точки**
Період підбору доз		
Первинна		
Ефективність	Оцінити ефективність дози/режимів дозування ритлецитинібу на 24-му тижні в дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Відсоток зміни від вихідного рівня (ЗВР, %) індексу оцінки площі вітиліго на обличчі (F-VASI) на 24-му тижні, який розраховується централізовано.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість ритлецитинібу в динаміці в дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), і серйозних побічних реакцій (СПР) до 24-го тижня. - Частота виникнення відхилень специфічних клінічних лабораторних показників, зокрема анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії, лімфопенії, зміни ліпідного профілю та функціональних проб печінки (ФПП) до 24-го тижня.
	Вторинні		
	Ключова вторинна		
	Ефективність	Оцінити ефективність ритлецитинібу порівняно з плацебо за показником F-VASI на 24-му тижні в дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Частка учасників, які досягли показника F-VASI75, що розраховується централізовано (покращення показника F-VASI, який розраховується централізовано, принаймні на 75 % порівняно з вихідним рівнем (BP)), на 24-му тижні.
	Інші вторинні		
	Ефективність	Оцінити ефективність ритлецитинібу порівняно з плацебо за даними інших клінічних оцінок у дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго протягом тривалого часу.	- Частка учасників, які досягли загального індексу оцінки площі вітиліго (T-VASI)50 на 24-му тижні. - Зміна від вихідного рівня (%) в індексі T-VASI, індекс F-VASI, який розраховується централізовано та на локальному рівні, і самостійна оцінка ступеня вітиліго (SA-VES), а також абсолютна зміна від вихідного рівня в T-VASI у визначені моменти часу (за винятком 24-го тижня для індексу F-VASI, що розраховується централізовано). - Частка учасників, які досягли індексу T-VASI50/75/90/100 (покращення індексу T-VASI щонайменше на 50 %/75 %/90 %/100 % від вихідного рівня), а також індексу F-VASI50/75/90/100, який розраховується централізовано й на локальному рівні, у визначені моменти часу (за винятком 24-го тижня для індексу T-VASI50 та індексу F-VASI75, що розраховується централізовано). - Зміна від вихідного рівня в пов'язаній з вітиліго якості життя (VitiQoL) у визначені моменти часу. - Частка учасників, які досягли 0 або 1 бала за статичною загальною оцінкою дослідника (sIGA) і покращення щонайменше на 2 бали на 24-му тижні.
	Ключові пошукові		
	Ефективність	Оцінити ефективність ритлецитинібу порівняно з плацебо за іншими маркерами ефективності в дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Абсолютні значення зміни від вихідного рівня індексу F-VASI, який розраховується централізовано та на локальному рівні, у визначені моменти часу. - Частка учасників, які досягли показників «дуже сильне покращення»

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			або «значне покращення» за загальним враженням пацієнтів про зміни у вітиліго (PGIC-V). - Частка учасників, які отримали 4 («набагато менш помітно») або 5 («більше не помітно») балів за шкалою помітності вітиліго (VNS). - Зміна ступеня депігментації в цільових ураженнях.
	Фармакодинаміка (ФД)	Оцінити біомаркери, пов'язані з ФД та захворюванням у дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго, у динаміці.	- Зміна від вихідного рівня показників ФД та пов'язаних із захворюванням біомаркерів білків та (або) нуклеїнових кислот у визначені моменти часу до 24-го тижня, як зазначено в протоколі, зокрема [redacted]. - Зміна від вихідного рівня [redacted] у визначені моменти часу до 24-го тижня, як зазначено в протоколі. - Зміна від вихідного рівня [redacted] у визначені моменти часу до 24-го тижня, як зазначено в протоколі.
	Фармакокінетика (ФК)	Охарактеризувати ФК ритлецитинібу протягом 24 тижнів у дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Концентрації ритлецитинібу в плазмі крові у визначені моменти часу до 24-го тижня, як зазначено в протоколі.
	Період продовження дослідження		
	Первинна		
	Безпечність	Оцінити безпечність і переносимість ритлецитинібу та брепоцитинібу в дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Частота виникнення ПРВППЛ і СПР упродовж періоду продовження дослідження. - Частота виникнення відхилень специфічних клінічних лабораторних показників, зокрема анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії, лімфопенії, зміни ліпідного профілю та ФПП протягом періоду продовження дослідження.
	Ключові пошукові		
	Ефективність	- Оцінити довгострокову ефективність ритлецитинібу, ефективність ритлецитинібу та додавання вузькосмугового ультрафіолету області B (nbUVB) у дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго. - Оцінити ефективність брепоцитинібу в підгрупі дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Зміна від вихідного рівня (%) індексу T-VASI протягом періоду продовження дослідження. - Частка учасників, які досягли індексу T-VASI50/75/90/100, а також індексу F-VASI50/75/90/100, що розраховується централізовано та на локальному рівні, протягом періоду продовження дослідження. - Зміна від вихідного рівня (%) індексу T-VASI, індексу F-VASI, який розраховується централізовано та на локальному рівні, SA-VES, абсолютне значення зміни від вихідного рівня T-VASI, F-VASI, що розраховується централізовано та на локальному рівні, протягом періоду продовження дослідження.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			- Зміна від вихідного рівня показника VitiQoL протягом періоду продовження дослідження. - Частка учасників, які досягли значення за sIGA 0 або 1 і покращили свій результат щонайменше на 2 бали протягом періоду продовження дослідження. - Частка учасників, які досягли показників «дуже сильне покращення» або «значне покращення» за шкалою PGIC-V. - Частка учасників, які отримали 4 («набагато менш помітно») або 5 («більше не помітно») балів за шкалою VNS.
	ФД	Оцінити ФД та біомаркери, пов'язані із захворюванням, у дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Зміна від вихідного рівня показників ФД та пов'язаних із захворюванням біомаркерів білків та (або) нуклеїнових кислот у визначені моменти часу протягом періоду продовження дослідження, як зазначено в протоколі, зокрема [redacted]. - Зміна від вихідного рівня [redacted] у визначені моменти часу протягом періоду продовження дослідження, як зазначено в протоколі. - Зміна від вихідного рівня [redacted] у визначені моменти часу протягом періоду продовження дослідження, як зазначено в протоколі.
	ФК	Охарактеризувати ФК ритлецитинібу та брепоцитинібу в дорослих учасників з активним несегментарним вітиліго.	- Концентрації ритлецитинібу та брепоцитинібу в плазмі крові, як зазначено в протоколі.
11. Дизайн клінічного випробування	У цьому дослідженні фази 2b оцінювали безпечність, переносимість, ефективність, ФК і ФД ритлецитинібу в учасників з активним несегментарним вітиліго. Крім того, це дослідження надало учасникам можливість отримати додаткове лікування в періоді продовження дослідження: лікування ритлецитинібом із додатковою терапією nbUVB чи без неї або брепоцитинібом. У 24-тижневому подвійному сліпому дослідженні з підбором доз оцінювали ефективність і безпечність ритлецитинібу в учасників з активним несегментарним вітиліго. Учасники були рандомізовані в 1 з 5 груп лікування або плацебо: 2 групи, які отримують індукційну дозу ритлецитинібу (200 мг 1 р./д. або 100 мг 1 р./д.) протягом 4 тижнів із подальшою підтримувальною дозою 50 мг 1 р./д. протягом 20 тижнів; 3 групи, які отримують ритлецитиніб протягом 24 тижнів (50 мг 1 р./д., 30 мг 1 р./д. та 10 мг 1 р./д.), і група, яка отримує відповідне плацебо		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

протягом 24 тижнів (ці 6 груп надалі позначаються як 200/50 мг; 100/50 мг; 50 мг; 30 мг; 10 мг; плацебо).

Це дослідження охоплювало період продовження дослідження для оцінювання додаткової безпечності та переносимості ритлецитинібу з додатковою терапією nbUVB або без неї. Учасникам групи продовження дослідження 2 (ExtGp2) (+nbUVB), які на 12-му тижні продовження дослідження (ExtWeek) мали покращення зміни від вихідного рівня (%) індексу T-VASI на < 10 % (вихідний рівень = підбір дози 24-й тиждень), лікування було припинено. Під час періоду продовження дослідження також оцінювали безпечність, ефективність і переносимість ізольованого лікування брепоцитинібом (ExtGp1) в учасників із вітиліго після 4-тижневої перерви в застосуванні препарату без досліджуваного втручання. Перерва в застосуванні препарату передбачала період вимивання протягом 4 тижнів між періодом підбору дози та періодом продовження дослідження лише для групи ExtGp1.

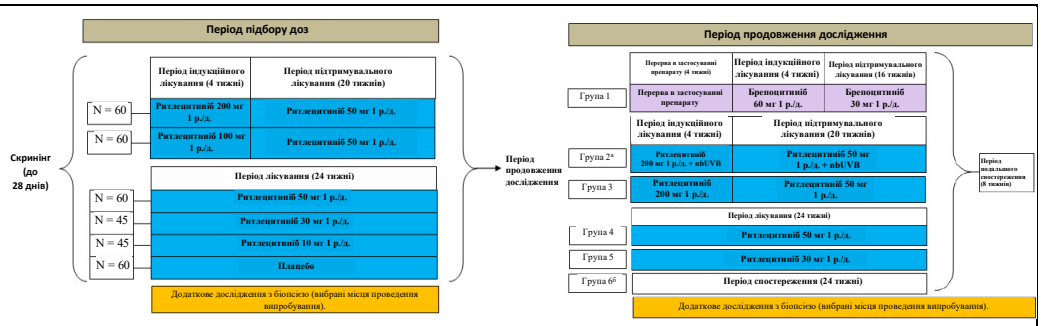
У межах періоду продовження дослідження було 6 груп із дозуванням 1 р./д. Групи ритлецитинібу з додатковою терапією nbUVB (з індукційною дозою ритлецитинібу 200 мг протягом 4 тижнів із подальшою підтримувальною дозою 50 мг протягом 20 тижнів [ExtGp2]) і тільки брепоцитинібу (з індукційною дозою 60 мг протягом 4 тижнів із подальшою підтримувальною дозою 30 мг протягом 16 тижнів [ExtGp1]) були відкритими. Інші 3 групи ритлецитинібу (індукційна доза 200 мг протягом 4 тижнів із подальшою підтримувальною дозою 50 мг протягом 20 тижнів [ExtGp3], 50 мг протягом 24 тижнів [ExtGp4] і 30 мг протягом 24 тижнів [ExtGp5]) були сліпими. Група тільки спостереження (без лікування) (ExtGp6) була відкритою. Учасники, які завершили початкові 24 тижні протоколу, могли вступити до періоду продовження дослідження. Учасники, які припинили участь до візиту на 24-му тижні, не відповідали критеріям участі в періоді продовження дослідження.

Формування груп для періоду продовження дослідження проводилося на основі індивідуальної відповіді на 16-му тижні періоду підбору доз, тобто учасники були розподілені на лікування в періоді продовження дослідження на основі того, відповідали вони на лікування (досягли покращення ≥ 50 % T-VASI від вихідного рівня) чи не відповідали на лікування (досягли покращення < 50 % T-VASI від вихідного рівня) на 16-му тижні періоду підбору доз.

Схеми дизайну дослідження для періодів підбору доз і продовження дослідження показані на рис. S1.

Рисунок S1. Дизайн дослідження для періоду підбору доз (ліворуч) і періоду продовження дослідження (праворуч)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121



а. Учасникам, у яких покращення T-VASI на 12-му тижні від значення на вихідному рівні на 24-му тижні періоду підбору дози становило < 10 %, лікування було припинено й розпочато дострокове припинення лікування та період подальшого спостереження.
б. Візити проводилися що 4 тижні до кінця дослідження або до досягнення ≥ 30 % депігментації за шкалою T-VASI на вихідному рівні, залежно від того, що було коротшим. Для учасників ExtGp6 не було здійснено жодних візитів у межах подальшого спостереження.

12. Основні критерії включення	До дослідження були залучені дорослі чоловіки та жінки (18–65 років) з активним несегментарним вітиліго.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Учасники отримували в сліпому режимі таблетки ритлецитинібу 10 мг і 50 мг, відповідне плацебо або таблетки брепоцитинібу у відкритому режимі 5 мг і 25 мг (таблиця S2), відповідно до призначеного лікування (рисунок S1); усі дози вживалися перорально, дозування було 1 р./д.

Таблиця S2. Опис досліджуваного втручання

Опис досліджуваного втручання	Номер партії постачальника	Номер партії компанії Pfizer	Дозування/вміст діючої речовини	Лікарська форма
Плацебо, таблетки діаметром 6 мм	Не застосовно (Н/З)	17-002906	0 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Н/З	17-002907	0 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Н/З	17-002908	0 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Н/З	17-002909	0 мг	Таблетки
PF-06651600-15 10 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	17-004591	10 мг	Таблетки
PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	18-000211	50 мг	Таблетки
PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	18-001308	50 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Н/З	18-001560	0 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Н/З	18-001561	0 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 6 мм	Н/З	18-003539	0 мг	Таблетки
PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	18-003615	50 мг	Таблетки
Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	Н/З	19-000972	0 мг	Таблетки
PF-06651600-15, 50 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	19-001388	50 мг	Таблетки
PF-06651600-15 10 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	Н/З	18-003410	10 мг	Таблетки

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	H/3	18-003540	0 мг	Таблетки
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	H/3	17-001174	0 мг	Таблетки
	Плацебо, таблетки діаметром 10 мм	H/3	17-001175	0 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 5 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	H/3	18-000453	5 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 25 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	H/3	18-000455	25 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 5 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	H/3	19-000338	5 мг	Таблетки
	PF-06700841-15, 25 мг, круглі таблетки від білого до майже білого кольору	H/3	19-000340	25 мг	Таблетки

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо 0 мг
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювалися такі кінцеві точки ефективності, як F-VASI — централізовано та на локальному рівні, T-VASI, sIGA, оцінка цільового ураження (уражень), а також показники щодо наслідків, повідомлюваних пацієнтами (PRO), включно з SA-VES, VitiQoL, PGIC-V, VNS тощо.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпечності охоплювала побічні реакції (ПР), СПР, клінічні лабораторні аналізи, основні показники життєдіяльності, електрокардіографію (ЕКГ), аудіометрію, спеціальне оцінювання безпечності дерматологічних явищ тощо.
18. Статистичні методи	Визначені вибірки для аналізу наведені в таблиці S3.

Таблиця S3. Вибірки для аналізу — періоди підбору дози та продовження дослідження

Вибірка для аналізу	Визначення	Вихідний рівень
Повна вибірка для аналізу (ПВА) — період підбору дози	Усі учасники, які отримали принаймні 1 дозу рандомізованого досліджуваного втручання та мали дані на вихідному рівні й принаймні 1 вимірювання після вихідного рівня (після застосування рандомізованого досліджуваного втручання).	1-й день періоду підбору дози
Вибірка для аналізу параметрів безпеки (ВАБ)	Усі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного втручання.	1-й день періоду підбору дози
Вибірка для аналізу продовження дослідження (ВАП)	Усі учасники, які отримали принаймні 1 дозу запланованого досліджуваного втручання протягом періоду продовження дослідження	24-й тиждень періоду підбору дози (або попередній непропущений візит)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Група 1 вибірки для аналізу продовження дослідження (EASG1)	Усі учасники, залучені до групи 1 у ВАП	24-й тиждень періоду підбору дози (або попередній непропущений візит)
Групи 2 та 3 вибірки для аналізу продовження дослідження (EASG23)	Усі учасники, залучені до груп 2 і 3 у ВАП	24-й тиждень періоду підбору дози (або попередній непропущений візит)
Група 3 вибірки для аналізу продовження дослідження (EASG3)	Усі учасники, залучені до групи 3 у ВАП	1-й день періоду підбору дози
Популяція для ФК-аналізу концентрації	Усі учасники, які отримали принаймні 1 дозу ритлецитинібу та в яких було зареєстровано принаймні 1 значення концентрації	

Аналіз ефективності
Період підбору дози

- **Первинна кінцева точка.** Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA), що охоплювала лікування, оцінку ефективності на вихідному рівні й тип шкіри за Фітцпатриком в якості коваріати. Аналіз спостережуваних випадків (СВ) використовувався для заповнення пропущених даних для аналізу за допомогою моделей ANCOVA.

  Множинні порівняння були проведені із застосуванням процедури Хохберга з використанням спостережуваних p-значень. Три парні порівняння були скориговані на кратність для первинної кінцевої точки виключно в такому порядку: ритлецитиніб у дозі 200 мг/50 мг порівняно з плацебо, ритлецитиніб у дозі 100 мг/50 мг порівняно з плацебо і потім — ритлецитиніб у дозі 50 мг порівняно з плацебо.

  Крім того, для характеристики відповіді на дозу в учасників, які отримували лікування ритлецитинібом до 24-го тижня, була використана 4-параметрична баєсівська модель максимального ефекту (E_{max}).

- **Ключова вторинна кінцева точка.** Ключову вторинну кінцеву точку аналізували, спочатку розглядаючи відсутні дані (не пов'язані з коронавірусною інфекційною хворобою 2019 року [COVID-19]) як відсутність відповіді на лікування, а потім застосовуючи метод точного довірчого інтервалу (ДІ) Чана та Чжана на 24-му тижні (і в інших проміжних часових точках). Дані, відсутні через COVID-19, для індексу F-VASI75, який розраховується централізовано, були вилучені з аналізу.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	- **Інші вторинні кінцеві точки.** Вторинні кінцеві точки аналізували, спочатку розглядаючи відсутні дані як відсутність відповіді на лікування, а потім застосовуючи метод точного ДІ Чана та Чжана на 24-му тижні (і в інших проміжних часових точках). Дані, відсутні через COVID-19, для бінарних кінцевих точок були вилучені з аналізу. Зміни від вихідного рівня (%) і зміни від вихідного рівня індексу T-VASI на 24-му тижні були проаналізовані з використанням тієї самої статистичної моделі, що й первинна кінцева точка. **Період продовження дослідження.** Для пошукового аналізу ефективності було використано описову статистику. Безперервні змінні були підсумовані за допомогою n, середнього, медіани, стандартного відхилення (СВ) тощо. **Аналіз ФК.** Концентрації ФК були підсумовані та представлені як зведені статистичні дані, а також, за потреби, були надані некомпартментні оцінки параметрів ФК. **Аналіз параметрів безпеки.** ПР були узагальнені описово за допомогою відповідних таблиць даних, описової статистики, категорійних узагальнень і графічних презентацій. Дані з безпечності, крім ПР, були перераховані й узагальнені за видами лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 171 Ч/193 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 44,9/46,0 (18/66) року Расова приналежність: Б/А/І/НП: 246/86/16/16
20. Результати ефективності	**Період підбору дози** - **Первинна кінцева точка.** Скориговані на множинні порівняння зміни від вихідного рівня (%) за індексом F-VASI, який розраховується централізовано, на 24-му тижні були достовірно вищими для доз ритлецитинібу 200/50 мг, 100/50 мг і 50 мг порівняно з плацебо (середня різниця за методом найменших квадратів [НК]): −23,2; −23,2 та −20,6 відповідно (за Хохбергом $p < 0,05$). Залежність «доза — відповідь» для індексу F-VASI, який розраховується централізовано, за допомогою 4-параметричного баєсівського моделювання E_{max} продемонструвала, що оцінений вплив на зміни від вихідного рівня (%) індексу F-VASI, який розраховується централізовано, для дози 75 мг становив −23,70; розрахунковий адитивний ефект індукційного дозування становив −5,83. - **Ключова вторинна кінцева точка.** Частка учасників, які досягли індексу F-VASI75, що розраховується централізовано, була вищою в групах ритлецитинібу 200/50 мг, 100/50 мг і 50 мг, ніж у групах плацебо (відмінність від плацебо: 12,1 %; 8,5 % і 7,7 % відповідно; односторонній $p < 0,05$) на 24-му тижні. - **Інші вторинні кінцеві точки** • Жодна група ритлецитинібу не відрізнялася від плацебо за часткою учасників, які досягли T-VASI50 на 24-му тижні.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	• Єдиними групами, які відрізнялися від плацебо за середнім значенням зміни від вихідного рівня (%) індексу T-VASI, були група ритлецитинібу 30 мг на 4-му тижні (односторонній p = 0,0490) і група 100/50 мг на 24-му тижні (односторонній p = 0,0357). • Щодо середнього значення зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів індексу F-VASI, який розраховується централізовано, то групи ритлецитинібу 200/50 мг і 100/50 мг (з індукційною дозою) досягли більш раннього відриву від плацебо, ніж групи ритлецитинібу 50 мг і 30 мг (без індукційної дози), як у всіх учасників, так і в учасників зі значенням індексу F-BSA ≥ 0,5 на вихідному рівні, що розраховується централізовано. • Щодо середнього значення зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів індексу F-VASI, який розраховується на місцевому рівні, то переважно не було різниці між жодною групою ритлецитинібу та плацебо на жодному візиті, якщо аналізувати дані всіх учасників; водночас в учасників зі значенням індексу F-BSA на вихідному рівні ≥ 0,5, що розраховується централізовано, відрив від плацебо спостерігався в разі застосування ритлецитинібу 200/50 мг, 100/50 мг та 50 мг у декількох часових точках. • Спостерігалася достовірна (нескориговане одностороннє значення p < 0,05) різниця між плацебо та всіма групами ритлецитинібу в середньому значенні зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів SA-VES з 4-го по 24-й тиждень. • Єдиними групами, які продемонстрували більший середній абсолютний показник зміни від вихідного рівня у T-VASI методом найменших квадратів, ніж плацебо, були група 30 мг на 4-му тижні (p = 0,0231) і група 100/50 мг на 24-му тижні (p = 0,0274). • Частка учасників, які досягли показника T-VASI50, була однаковою в усіх групах ритлецитинібу та плацебо в усіх часових точках, і жоден учасник у жодній групі ритлецитинібу не досягнув показника T-VASI75/90/100 протягом періоду підбору дози. • Учасники груп ритлецитинібу 200/50 мг і 100/50 мг, що отримували індукційну дозу протягом 4 тижнів, продемонстрували відрив від плацебо за показником F-VASI50, який розраховується централізовано, уже на 16-му тижні, що тривало до 24-го тижня включно. Ритлецитиніб у дозах 50 мг та 30 мг продемонстрував відрив від плацебо за показником F-VASI50, який розраховується централізовано, на 24-му тижні. Жодна доза ритлецитинібу не відрізнялася від плацебо за часткою учасників, що досягли показника F-VASI90, який розраховується централізовано, і жоден учасник у жодній групі не досягнув показника F-VASI100, що розраховується централізовано. • Ритлецитиніб не збільшував частки учасників, які досягли показника F-VASI50/75/90/100, що розраховується на місцевому рівні, у будь-який час до 24-го тижня, порівняно з плацебо. • Не було виявлено відмінностей між ритлецитинібом і плацебо за середнім значенням зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів у загальному балі VitiQoL або за будь-яким із 3 окремих доменів у будь-який час. • У жодного учасника, який отримував лікування ритлецитинібом,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

не було досягнуто показника sIGA 0 («чисто») або 1 («майже чисто») і покращення щонайменше на 2 бали.

- **Пошукові кінцеві точки**
  - Цільові ділянки ураження. Ритлецитиніб у дозі 200/50 мг, 100/50 мг, 50 мг і 30 мг сприяв репігментації в разі стабільних уражень. За активних уражень депігментація зменшувалася в разі застосування ритлецитинібу в дозах 200/50 мг, 100/50 мг і 30 мг. Величина зниження була невеликою за активних уражень порівняно зі стабільними ураженнями.
  - PGIC-V. Лише група ритлецитинібу 100/50 мг відрізнялася від плацебо за часткою учасників, які досягли таких показників, як «дуже сильне покращення» або «значне покращення», за шкалою PGIC-V на 24-му тижні.
  - VNS. Не було виявлено різниці між будь-якою дозою ритлецитинібу та плацебо в частці учасників, які досягли 4 або 5 балів за шкалою VNS.

Період продовження дослідження
ExtGp3 — довгостроковий ефект лікування ритлецитинібом

- Оцінка F-VASI централізовано та на локальному рівні
  - Усі послідовності лікування в ExtGp3 показали більше покращення зміни від вихідного рівня (%) та абсолютної зміни від вихідного рівня показника F-VASI, який розраховується централізовано, і F-VASI, що розраховується на місцевому рівні, з 24-го по 48-й тиждень, ніж між 1-м і 24-м тижнем. На 48-му тижні не спостерігалося плато покращення.
  - Довготривале лікування ритлецитинібом (з 24-го по 48-й тиждень) збільшило частку учасників, які досягли показника F-VASI50/75/90, який розраховується централізовано, і показника F-VASI50/75/90, що розраховується на місцевому рівні, причому найбільше покращення спостерігалося після 32-го тижня.
- T-VASI
  - Усі послідовності лікування в ExtGp3 показали більше покращення зміни від вихідного рівня (%) показника T-VASI й абсолютної зміни від вихідного рівня показника T-VASI з 24-го по 48-й тиждень, ніж між 1-м і 24-м тижнями.
  - Довготривале лікування ритлецитинібом (з 24-го по 48-й тиждень) збільшило частку учасників, які досягли показника T-VASI25/50/75 на 48-му тижні порівняно з 24-м тижнем.
- SA-VES. З 24-го по 48-й тиждень більшість лікувальних послідовностей у групі ExtGp3 продемонстрували збільшення середнього значення зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів за показником SA-VES.
- VitiQoL. Подальше покращення середнього значення зміни від вихідного рівня за шкалою VitiQoL здебільшого спостерігалося в усіх послідовностях лікування в групі ExtGp3.
- PGIC-V та VNS. Частка відповідей на PGIC-V та VNS збільшувалася з 24-го до 48-го тижня в усіх схемах лікування в групі ExtGp3.

ExtGp2 порівняно з ExtGp3 — адитивний ефект лікування nbUVB

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Аналіз спостережуваних випадків (СВ) показав очевидний адитивний ефект nbUVB, однак аналіз із використанням методу переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF), що охоплював 9 учасників у групі ExtGp2, які припинили участь у дослідженні та відповідали критерію припинення участі (покращення зміни від вихідного рівня (%) індексу T-VASI на < 10 % на 12-му тижні), показав, що адитивний ефект nbUVB був менш вираженим і навіть не мав адитивного ефекту. Результати аналізу СВ наведено нижче. • Показник F-VASI, який розраховується централізовано - Середнє значення зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів показника F-VASI, який розраховується централізовано, було більшим у групі ExtGp2 порівняно з групою ExtGp3 на 16-му тижні (p = 0,0078) і 24-му тижні (p = 0,0090). - Додавання лікування nbUVB до ритлецитинібу 200/50 мг не збільшило частки учасників, які досягли показника F-VASI50/75/90/100, що розраховується централізовано, протягом 24 тижнів. • Показник F-VASI, який розраховується на місцевому рівні. Додавання лікування nbUVB до ритлецитинібу 200/50 мг збільшило зміни від вихідного рівня (%) показника F-VASI, який розраховується на місцевому рівні, і частку учасників, які досягли показника F-VASI50/75/90, що розраховується на місцевому рівні. • T-VASI. Додавання лікування nbUVB до ритлецитинібу 200/50 мг збільшило зміни від вихідного рівня (%) показника T-VASI та частку учасників, які досягли T-VASI50 на 24-му тижні; адитивного впливу на T-VASI75/90/100 не спостерігалося. • VitiQoL. Середнє значення зміни від вихідного рівня в загальному балі vitiQoL від 24-го тижня етапу підбору доз до 24-го тижня періоду продовження дослідження було вищим у групі ExtGp2, ніж у групі ExtGp3. • SA-VES. Додавання лікування nbUVB до ритлецитинібу 200/50 мг збільшувало зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів показника SA-VES протягом 24-тижневого періоду продовження дослідження. • PGIC-V та VNS. Частка пацієнтів, які відповіли на лікування, згідно з показниками PGIC-V та VNS, була вищою в групі ExtGp2, ніж у групі ExtGp3. **ExtGp1 — вплив брепоцитинібу.** Середнє значення зміни від вихідного рівня (%) методом найменших квадратів показника F-VASI, який розраховується централізовано, послідовно зростало з 4-го до 24-го тижня.
21. Результати безпеки	**Період підбору дози — ПРВППЛ і СПР** Загалом серед 6 різних груп залежність від дози не спостерігалася щодо ПРВППЛ. - Загалом у 277 (76,1 %) учасників було 756 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, а в 126 (34,6 %) учасників — 195 ПР, пов’язаних із лікуванням. - У 4 (1,1 %) учасників були зареєстровані СПР; жодна з них не була пов’язана з лікуванням. - Більшість усіх ПРВППЛ (як будь-якої причинної обумовленості, так і пов’язаних із лікуванням) у групах лікування були легкого або

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	помірного ступеня тяжкості. В 11 (3,0 %) учасників повідомлялося про тяжкі ПР, а в 3 учасників тяжкі ПР були пов'язані з лікуванням. - Випадків смерті (протягом періоду підбору дози та продовження дослідження) зареєстровано не було. - Було 19 (5,2 %) і 12 (3,3 %) учасників, які припинили участь у дослідженні через ПР будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням відповідно. 27 (7,4 %) і 8 (2,2 %) учасників зменшили дозу або тимчасово припинили застосування препарату через ПР будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням відповідно. - Одинадцять (3,0 %) учасників припинили участь у дослідженні через причини, пов'язані з COVID-19. - Три найчастіших переважних терміни, якими описувалися ПРВППЛ: назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) і головний біль (будь-якої причинної обумовленості); назофарингіт, діарея та головний біль (пов'язаний з лікуванням). **Період продовження дослідження — ПРВППЛ і СПР** Загалом між 3 різними групами (брепоцитиніб, ритлецитиніб із nbUVB або без нього) не було виявлено жодної тенденції щодо ПРВППЛ. - Загалом у 194 (66,2 %) учасників було 454 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, а в 68 (23,2 %) учасників — 99 ПРВППЛ, пов'язаних із лікуванням. - У 2 (0,7 %) учасників спостерігалися СПР, і в 1 учасника (з групи брепоцитинібу) СПР була пов'язана з лікуванням. - Більшість усіх ПРВППЛ (як будь-якої причинної обумовленості, так і пов'язаних із лікуванням) у групах лікування були легкого або помірного ступеня тяжкості. У 8 (2,7 %) учасників спостерігалися тяжкі ПР (2 з групи брепоцитинібу та 6 із групи ExtGp3), а в 1 учасника (з групи брепоцитинібу) тяжка ПР була пов'язана з лікуванням. - Було 10 (3,4 %) і 8 (2,7 %) учасників, які припинили участь у дослідженні через ПР будь-якої причинної обумовленості та пов'язані з лікуванням відповідно. У 18 (61 %) і 7 (2,4 %) учасників було зменшено дозу або тимчасово припинено лікування у зв'язку з ПР будь-якої причинної обумовленості та ПР, пов'язаних із лікуванням, відповідно. - Дев'ять (3,1 %) учасників припинили досліджуване лікування через причини, пов'язані з COVID-19. - Три найчастіших переважних терміни, якими описувалися ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості: інфекція сечовивідних шляхів, ІВДШ і головний біль. Дві пов'язані з лікуванням ПРВППЛ, які спостерігалися в > 1,0 % учасників у всіх групах лікування, — зниження кількості нейтрофілів і головний біль. **ExtGp3 (періоди підбору дози та продовження дослідження) — ПРВППЛ і СПР** - Загалом у 162 (86,6 %) учасників було 647 ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості, а у 82 (43,9 %) учасників — 152 ПРВППЛ, пов'язаних із лікуванням. - У 4 (2,1 %) учасників були зареєстровані СПР; жодна з них не була пов'язана з лікуванням. - Більшість усіх ПРВППЛ (як будь-якої причинної обумовленості, так і пов'язаних із лікуванням) протягом усього дослідження були легкого або помірного ступеня тяжкості. У 12 (6,4 %) учасників були тяжкі ПР; жодна з них не була пов'язана з лікуванням. Частота тяжких ПР була

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

подібною протягом періоду підбору дози (3,7 %) і періоду продовження дослідження (3,2 %).
- Шестеро (3,2 %) учасників у групі ExtGp3 припинили участь у дослідженні через ТЕАЕ (усі пов'язані з лікуванням; 5 учасників припинили участь через ПР, про які повідомлялося протягом періоду продовження дослідження). У 20 (10,7 %) і 3 (1,6 %) учасників було зменшено дозу або тимчасово припинено лікування у зв'язку з ПР будь-якої причинної обумовленості та ПР, пов'язаних із лікуванням, відповідно.
- Три найчастіших переважних терміни, якими описувалися ПРВППЛ (як будь-якої причинної обумовленості, так і пов'язані з лікуванням): назофарингіт, ІВДШ і головний біль.

Лабораторні аналізи. Безвідносно до патології на вихідному рівні, 233 (64,0 %) учасники в періоді підбору дози та 208 (71,5 %) учасників у періоді продовження дослідження мали відхилення від норми лабораторних аналізів. Частка була однаковою в усіх групах лікування як під час періоду підбору дози, так і під час періоду продовження дослідження.

- **Біохімічний аналіз крові**
  - Клінічно значущих змін ліпідного профілю в групах лікування протягом періоду підбору дози або періоду продовження дослідження не спостерігалося.
  - Жодних тенденцій щодо рівня креатинфосфокінази (КФК) у разі застосування ритлецитинібу протягом періоду підбору дози або періоду продовження дослідження не реєструвалося. Загалом 27 учасників протягом періоду підбору дози та 15 учасників протягом періоду продовження дослідження мали значення КФК > 3 × ВМН (верхня межа норми); 7 учасників дослідження мали значення КФК > 10 × ВМН. Клінічно значущих явищ міоглобінурії, гострої ниркової або серцевої недостатності не зареєстровано.
  - Загалом у 15 учасників, які отримували лікування ритлецитинібом, спостерігалося ізольоване та транзиторне зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за рівнем креатиніну в сироватці крові ≥ 30 % порівняно з вихідним рівнем. Жодне зі знижень не було пов'язане з аналогічними змінами рШКФ за рівнем цистатину С і не призвело до побічних реакцій з боку нирок або виключення пацієнтів із дослідження.
  - Щодо аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або загального білірубіну, то не було виявлено жодних тенденцій і не було жодного учасника з випадками, які відповідали б критеріям закону Хая.
- **Клінічний аналіз крові.** Середні абсолютні значення показників загального аналізу крові (тромбоцити, лімфоцити, нейтрофіли, гемоглобін, гематокрит, еритроцити й ретикулоцити/еритроцити) в усіх учасників залишалися в межах норми протягом періоду підбору дози та періоду продовження дослідження.
  - Жоден учасник не відповідав загальним термінологічним критеріям побічних реакцій (CTCAE, версія 5.0 і вище) щодо тромбоцитопенії ≥ 2-го ступеня. Повідомлялося про поодинокі ПР 1-го ступеня, як-от тромбоцитопенія (1) і зниження кількості тромбоцитів (1) без жодних інших супутніх клінічних симптомів.
  - Жоден учасник не відповідав критеріям CTCAE ≥ 4-го ступеня

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	щодо порушень з боку лімфоцитів. У 6 учасників були зареєстровані явища з боку лімфоцитів, оцінені як ПР; жодне з них не було тяжким. - Жоден учасник у групах ритлецитинібу не відповідав критеріям CTCAE ≥ 4-го ступеня щодо порушень із боку нейтрофілів. У 12 учасників були зареєстровані явища з боку нейтрофілів, оцінені як ПР; жодне з них не було тяжким. - Жоден учасник не відповідав критеріям CTCAE 3/4-го ступеня щодо рівня гемоглобіну. Загалом 2 учасників відповідали критеріям CTCAE 2-го ступеня. **Оцінка інших параметрів безпеки** - Було виявлено 6 учасників із клінічно значущим поліпшенням слуху порівняно з вихідним рівнем і 4 учасників із клінічно значущим погіршенням слуху порівняно з вихідним рівнем. Усі 4 випадки погіршення були односторонніми та легкими за ступенем тяжкості й були оцінені зовнішнім консультантом як такі, що не пов'язані з досліджуваним втручанням. - У 2 учасників було виявлено немеланомний рак шкіри, обидва випадки не були пов'язані з досліджуваним втручанням. - У 7 учасників були підтверджені випадки простого герпесу. - У 5 учасників були підтверджені випадки оперізувального герпесу. - У 12 учасників спостерігався висип. - Експертизі підлягали випадки 26 учасників: злоякісні новоутворення (2); опортуністичні інфекції, що становлять особливий інтерес (3); результати патогістологічного дослідження (1); результати нейроаудіологічного обстеження (3) і неврологічні явища (18). - Підтверджено 4 випадки захворювання на COVID-19. - Клінічно значущих відхилень основних показників життєдіяльності не спостерігалося. - У 2 учасників було виявлено клінічно значущі зміни на ЕКГ, обидва не пов'язані з досліджуваним втручанням.
22. Висновок (заключення)	**Ефективність** • Ритлецитиніб у дозах 200/50 мг, 100/50 мг і 50 мг досягав первинної кінцевої точки — зміни від вихідного рівня (%) за показником F-VASI, який розраховується централізовано, — на 24-му тижні, а ключової вторинної кінцевої точки — частки учасників за показником F-VASI75, який розраховується централізовано, — на 24-му тижні. - В учасників із вихідним значенням показника F-BSA ≥ 0,5, який розраховується централізовано, зміни від вихідного рівня (%) показника F-VASI, що розраховується централізовано та на місцевому рівні, на 24-му тижні достовірно відрізнялися від плацебо в групах ритлецитинібу 200/50 мг, 100/50 мг і 50 мг. - Довготривале (до 48 тижнів) лікування ритлецитинібом призводило до більшого покращення зміни від вихідного рівня (%) показника F-VASI, який розраховується централізовано, причому найбільше покращення відбувалося після 32-го тижня; на 48-му тижні плато покращення не спостерігалося. - Результати були подібними на 48-му тижні для зміни від вихідного рівня (%) показника F-VASI, який розраховується централізовано та на місцевому рівні, у разі охоплення лише

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	учасників із вихідним значенням показника F-BSA ≥ 0,5, який розраховується централізовано. - Користь від лікування nbUVB, доданого до лікування ритлецитинібом, була обмеженою, і порівняння виявилося неточним через примусове припинення лікування в групі nbUVB, згідно з протоколом. • Застосування в індукційному режимі (4 тижні ритлецитинібу 200 мг або 100 мг, потім — 50 мг протягом 20 тижнів) призвело до більш раннього відриву від плацебо в значенні зміни від вихідного рівня (%) за показником F-VASI, який розраховується централізовано, ніж безперервне дозування 50 мг протягом 24 тижнів; однак результати на 24-му тижні лікування ритлецитинібом з індукційним лікуванням і без нього були подібними. • Лікування ритлецитинібом сприяло репігментації в разі стабільних уражень і стабілізувало перебіг захворювання (тобто запобігало подальшій депігментації або зменшувало її) за активних уражень протягом 24 тижнів. • Послідовне покращення спостерігалося в показниках PRO, зокрема SA-VES, VitiQoL, PGIC-V та VNS, у разі тривалого (48 тижнів) лікування ритлецитинібом. **Безпечність** • Ритлецитиніб загалом був безпечним і добре переносився протягом 24-тижневого періоду підбору дози, водночас не було виявлено жодних несподіваних даних щодо безпеки учасників, які отримували безперервне лікування ритлецитинібом протягом 48 тижнів. - Не було виявлено жодних дозозалежних тенденцій щодо СПР, тяжких ПР, ПР, що призвели до припинення лікування, інших значущих ПР (інфекції, дерматологічні реакції, включно з ПР, спричинені оперізувальним герпесом, і порушення слуху), або щодо ПР, про які найчастіше повідомлялося в групах лікування протягом періоду підбору дози та періоду продовження дослідження. Не повідомлялося про жодні СПР, які були б оцінені як такі, що пов’язані з ритлецитинібом. Випадків смерті зареєстровано не було. - Частота виникнення ПР була подібною під час індукційного та підтримувального дозування; учасники, які отримували індукційне дозування 200 мг як протягом періоду підбору дози, так і протягом періоду продовження дослідження (послідовність 200/50 мг → 200/50 мг), не мали підвищеної частоти ПРВППЛ. - Загальна частота виникнення та кількість ПР була нижчою протягом періоду продовження дослідження (24–48-й тижні) порівняно з періодом підбору дози (1-й день — 24-й тиждень). • В учасників, які отримували ритлецитиніб протягом 24-тижневого періоду підбору дози, не спостерігалося клінічно значущих змін показників загального аналізу крові, показників функції печінки, нирок, ліпідних показників або показників біохімічного аналізу крові, а в учасників, які отримували безперервне лікування ритлецитинібом протягом 48 тижнів, не було виявлено жодних нових клінічно значущих змін лабораторних показників. • У 55 учасників, які отримували брепоцитиніб протягом періоду

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	продовження дослідження, частота виникнення ПР (включно з СПР, тяжкими ПР, ПР, що призвели до припинення лікування, іншими значними ПР) була подібною до такої в інших групах лікування протягом періоду продовження дослідження, і не спостерігалося жодних нових клінічно значущих тенденцій з боку показників клінічного аналізу крові, показників функції печінки, нирок, ліпідних показників або показників біохімічного аналізу крові
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №15

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження: <u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td><td></td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Нерандомізоване, відкрите дослідження фази 1 для оцінки фармакокінетики, безпечності та переносимості повторних доз ритлецитинібу в учасників із порушенням функції нирок та в здорових учасників із нормальною функцією нирок. Протокол B7981020</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 19 серпня 2019 р. до 31 березня 2020 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Сполучені Штати Америки</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом 8</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Первинні та вторинні цілі, а також кінцева точка представлені в табл. S1.
Таблиця S1. Цілі дослідження та кінцеві точки
<table>
<tr><th>Тип</th><th>Мета</th><th>Кінцева точка</th></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>ФК</td><td>• Частина 1: оцінити вплив тяжкого порушення функції нирок на ФК препарату PF-06651600 після багаторазового перорального застосування.
• Частина 2 (якщо застосовно): оцінити вплив помірного та легкого порушення функції нирок на ФК препарату PF-06651600 після багаторазового перорального застосування</td><td>• Показники ФК препарату PF-06651600 у плазмі крові: C_{max} і $AUC_{0–24}$</td></tr>
<tr><td colspan="3">Вторинна</td></tr>
<tr><td>Безпека</td><td>• Оцінити безпечність і переносимість повторних пероральних доз препарату PF-06651600 в учасників із порушенням функції нирок та в здорових учасників із нормальною функцією нирок</td><td>• Безпека: побічні реакції, які виникли після початку лікування, клініко-лабораторні дослідження, вимірювання основних показників життєдіяльності, фізикальне обстеження та ЕКГ</td></tr>
</table>
Скорочення: ФК — фармакокінетика; C_{max} — максимальна концентрація в плазмі крові; AUC_{24} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до 24 годин; ЕКГ — електрокардіографія</td></tr>
<tr><td>11. Дизайн клінічного випробування</td><td>Це дослідження було нерандомізованим, відкритим, багатоцентровим дослідженням фази 1 із застосуванням повторних доз у паралельних когортах із метою вивчити вплив ниркової недостатності на показники ФК у плазмі крові,</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr>
<td></td>
<td>безпечність і переносимість препарату PF-06651600 після багаторазового перорального застосування в дозі 50 мг один раз на добу. Учасників мали відбирати та категоризувати для розподілу в групи з нормальною функцією нирок або порушенням функції нирок на основі визначеної в них розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), як показано в табл. S2.

Частина 1: загалом до частини 1 мали бути залучені близько 16 учасників: приблизно 8 учасників із тяжкою нирковою недостатністю та приблизно 8 учасників із нормальною функцією нирок, щоб у кожній групі було щонайменше по 6 учасників, яких можна було б оцінити.

Частина 2: залежно від того, чи був виконаний критерій для переходу до частини 2, планувалося залучити приблизно по 8 учасників із помірною та легкою нирковою недостатністю, щоб у кожній групі було щонайменше по 6 учасників, яких можна було б оцінити.

Дослідження було зупинено після того, як когорта 1 (з тяжкою нирковою недостатністю) завершила участь через пандемію коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19); згодом, 12 січня 2021 року, дослідницька група вирішила припинити дослідження та використати для порівняння наявні дані про здорових учасників із завершених досліджень препарату PF-06651600 фази 1. Наявні дані були проаналізовані для того, щоб можна було оцінити вплив тяжкої ниркової недостатності на плазмові параметри ФК препарату PF-06651600, не піддаючи здорових учасників без потреби впливу імуносупресивного лікарського засобу.

Таблиця S2. Категорії функції нирок за діапазонами рШКФ
<table>
<tr><th>Когорта</th><th>Порушення функції нирок[a]</th><th>Розрахункова рШКФ[б] (мл/хв)</th><th>Кількість учасників</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Тяжке порушення функції нирок</td><td>< 30 і без потреби в діалізі</td><td>8</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Порушення немає (нормальна функція нирок)</td><td>≥ 90</td><td>8</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Помірне порушення функції нирок</td><td>Від ≥ 30 до < 60</td><td>8</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Легке порушення функції нирок</td><td>60–89</td><td>8</td></tr>
</table>
а. Стадії ниркової недостатності визначені на основі клінічних настанов Ініціативи з якості результатів лікування хронічної хвороби нирок (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) для хронічної хвороби нирок (ХХН).
б. Оцінка ШКФ за формулою модифікації дієти в разі хвороби нирок (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). Для розподілу на групи буде використано середнє значення 2 скринінгових показників ШКФ.
• Крок 1: рШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = 175 × ($S_{cr, std}$)$^{-1,154}$ × (вік)$^{-0,203}$ × (0,742, якщо жінка) × (1,212, якщо афроамериканець), де $S_{cr, std}$ позначає креатинін сироватки крові, виміряний за допомогою стандартизованого аналізу.
• Крок 2. Перетворюють отриманий вище за формулою MDRD показник рШКФ, скоригований на площу поверхні тіла (ППТ), на абсолютний показник ШКФ (мл/хв) для оцінювання відповідності вимогам участі за допомогою такого рівняння:
рШКФ (мл/хв) = рШКФ (мл/хв/1,73 м^2) × ППТ учасника, де ППТ розраховується як ППТ = (Маса тіла^{0,425} × Зріст^{0,725}) × 0,007184</td>
</tr>
<tr>
<td>12. Основні критерії включення</td>
<td>У дослідженні могли брати участь лише повнолітні учасники. Оскільки дослідження було припинено після когорти 1, представлені критерії лише для учасників когорти 1. Основні критерії включення учасників до когорти 1 зазначені нижче.
<u>Критерії включення</u></td>
</tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>

Задовільний загальний стан здоров’я, що відповідає популяції з хронічною хворобою нирок (нирковою недостатністю).
Відповідність таким критеріям рШКФ під час скринінгового періоду на основі рівняння MDRD:

тяжке порушення функції нирок: рШКФ < 30 мл/хв, але без потреби в гемодіалізі;

значення рШКФ, отримані під час 2 скринінгових візитів, мають відрізнятися не більш ніж на 25 %.
Будь-яка форма порушення функції нирок, за винятком гострого нефритичного синдрому (дозволялося включати учасників із нефритичним синдромом в анамнезі, але в стадії ремісії).
Стабільна супутня медикаментозна терапія для лікування індивідуальних захворювань учасника; в індивідуальному порядку, за участю спонсора, можуть бути розглянуті учасники, які отримують варіабельну супутню медикаментозну терапію основного захворювання, якщо в такий спосіб захворювання вдається контролювати

</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Препарат PF-06651600 застосовували приблизно о 08:00 (± 2 години) з 1-го по 10-й день. З 1-го по 9-й день препарат PF-06651600 вживали після їжі, а в 10-й день — натщесерце. У 10-й день, після втримання від уживання їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 10 годин, учасники отримували таблетку препарату PF-06651600 50 мг (1 × 50 мг), запиваючи її приблизно 240 мл води кімнатної температури. Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S3.
Таблиця S3. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>PF-06651600-15 Круглі таблетки від білого до майже білого кольору по 50 мг</td><td>Н/З</td><td>17-002315</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr>
<tr><td colspan="5">Н/З — не застосовується</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало фізикальні обстеження, вимірювання основних показників життєдіяльності й температури, електрокардіографію, клініко-лабораторні аналізи та моніторинг побічних реакцій (ПР)</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Показники ФК препарату PF-06651600 у плазмі крові після багаторазового застосування були отримані на основі профілю залежності концентрації від часу. Під час отримання показників ФК використовували фактичний час відбору зразків.
Дані з оцінювання безпечності препарату переглядалися й узагальнювалися на постійній основі під час дослідження для оцінювання безпеки учасників. Потрібно було описати всі</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>відхилення від норми клінічних лабораторних показників, показників електрокардіографії, артеріального тиску та частоти пульсу, які могли викликати занепокоєння. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 05 Ч/03 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 59,5/58,5 (43/72) років
Расова приналежність: Б/А/І: 07/00/01</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td><u>Побічні реакції</u>
Загалом у 3 учасників було зареєстровано 6 ПР. Загалом у 2 учасників повідомлялося про 3 ПР, пов’язані з лікуванням. Серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких ПР, виключення з дослідження або припинення лікування через ПР, зниження дози або тимчасового припинення застосування препарату через ПР не було.
Пов’язаними з лікуванням ПР були підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і запаморочення (табл. S4). Підвищення АСТ та АЛТ спостерігалося в одного й того ж учасника водночас. Про жодні ПР не повідомлялося більш ніж в 1 учасника. Усі ПР були легкого ступеня тяжкості.

Таблиця S4. Частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування, за системно-органними класами та переважними термінами (будь-якої причинної обумовленості та пов’язані з лікуванням); вибірка для аналізу безпеки (протокол B7981020)
<table>
<tr><th>Кількість учасників, яких можна було оцінити на наявність ПР, за СИСТЕМНО-ОРГАННИМИ КЛАСАМИ та переважними термінами</th><th>Тяжке порушення функції нирок будь-якої причинної обумовленості (n) / пов’язане з лікуванням (n) (N = 8)</th></tr>
<tr><td>Будь-яка побічна реакція</td><td>3/2</td></tr>
<tr><td>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНУ ЗОРУ</td><td>1/0</td></tr>
<tr><td>Сухість очей</td><td>1/0</td></tr>
<tr><td>РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБСТЕЖЕНЬ</td><td>1/1</td></tr>
<tr><td>Підвищений рівень аланінамінотрансферази</td><td>1/1</td></tr>
<tr><td>Підвищений рівень аспартатамінотрансферази</td><td>1/1</td></tr>
<tr><td>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ</td><td>1/0</td></tr>
<tr><td>Біль у кінцівках</td><td>1/0</td></tr>
<tr><td>ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ</td><td>1/1</td></tr>
<tr><td>Запаморочення</td><td>1/1</td></tr>
<tr><td>ПОРУШЕННЯ З БОКУ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ, ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ</td><td>1/0</td></tr>
<tr><td>Носова кровотеча</td><td>1/0</td></tr>
<tr><td>Загалом явищ відповідно до переважних термінів</td><td>6/3</td></tr>
</table>
Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.
Учасники враховуються лише один раз за курс лікування на одне явище.
Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 23.1).
N/n — кількість учасників.
: 21 січня 2021 р. (02:17) Вихідні дані: adae Створення таблиці: 20 лютого 2021 р. (03:20)
Вихідний файл: ./ndal_cdisc/B7981020/adae_s041_it
Таблиця 14.3.1.4.2 щодо препарату PF-06651600 призначена для службового використання в компанії Pfizer.</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Клініко-лабораторні дослідження У всіх учасників спостерігалося підвищення рівня азоту сечовини крові > 1,3 × ВМН (верхня межа норми) і креатиніну > 1,3 × ВМН. Урати > 1,2 × ВМН і білок у сечі ≥ 1 були зареєстровані в 6 (75 %) учасників. Жодне з відхилень лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим
22. Висновок (заключення)	• На 10-й день багаторазового перорального застосування препарату PF-06651600 в учасників із тяжкою нирковою недостатністю абсорбція PF-06651600 була швидкою, а медіана T_{max} дорівнювала 0,50 години. Значення системної експозиції, виміряні за середніми геометричними значеннями для AUC_{24} і C_{max}, становили 986,3 нг/год/мл і 445,6 нг/мл відповідно. • Загалом пацієнти з тяжким порушенням функції нирок добре переносили препарат PF-06651600
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2292AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №16

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження фази 1 із застосуванням однієї дози для оцінки відносної біодоступності потенційних лікарських форм препарату PF-06651600 у вигляді капсул порівняно з таблетками в здорових учасників, протокол B7981022</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 15 липня 2019 р. до 11 жовтня 2019 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Бельгія</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом 12 (усі учасники отримали лікування за схемами кожного з 4 періодів)</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Таблиця 1. Цілі дослідження та кінцеві точки
<table>
<tr><th>Тип</th><th>Мета</th><th>Кінцева точка</th></tr>
<tr><td>Первинна фармакокінетика</td><td>Оцінити відносну біодоступність капсул препарату PF-06651600 (досліджуваний препарат) порівняно з таблетованою формою препарату (препарат порівняння) у дозі 100 мг натщесерце в дорослих здорових учасників</td><td>Значення AUC_{inf} і C_{max} у плазмі крові для препарату PF-06651600</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Вторинна фармакокінетика	Оцінити клінічно значущий вплив особливостей кожної лікарської форми (розмір часток, профілі розчинення тощо) для встановлення специфікацій для лікарського препарату	T_{max}, AUC_{last}, $t½$ (якщо це можливо з огляду на отримані дані) та інші параметри ФК, як-от CL/F, Vz/F
	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість таблетованої, капсульованої та 2 варіантів капсульованої форми препарату PF-06651600, що застосовуються здоровими учасниками натщесерце	Лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки та моніторинг ПР
	Пошукова фармакокінетика	Оцінити відносну біодоступність 2 варіантів капсульованої форми препарату PF-06651600 у порівнянні з капсулами у дозі 100 мг у разі вживання натщесерце дорослими здоровими учасниками	Значення AUC_{inf} і C_{max} у плазмі крові для препарату PF-06651600. T_{max}, AUC_{last}, $t½$ (якщо це можливо з огляду на отримані дані) та інші параметри ФК, як-от CL/F, Vz/F
	Інше	Уможливити проведення пошукових досліджень за допомогою збирання біологічних зразків із передаванням до відповідних банків зразків, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики	Потенційні результати пошукового аналізу збережених у банку біологічних зразків (ці результати можуть бути або не бути отримані в контексті цього дослідження)
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилось як відкрите, рандомізоване дослідження фази 1 із застосуванням однієї дози з 4 періодами та перехресним дизайном в одній когорті за участю приблизно 12 здорових учасників чоловічої або жіночої статі в одному центрі. Учасники були рандомізовані для отримання 1 з 4 послідовностей лікування, як описано в табл. 2.		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>Участь пацієнтів у дослідженні тривала приблизно до 2,5 місяця, включно з періодами скринінгу та подальшого спостереження. Учасники мали пройти скринінг протягом 28 днів до отримання першої дози досліджуваних препаратів, і якщо всі критерії включення в дослідження були виконані, про таких учасників повідомлялось у відділення клінічних досліджень компанії Pfizer (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU) за день до 1-го дня дозування (день −1). У 1-й день кожного періоду учасники отримували одну дозу досліджуваного препарату.

Учасники перебували в PCRU щонайменше 9 днів і були виписані на розсуд дослідника. Телефонний дзвінок у межах подальшого спостереження здійснювався щонайменше через 28 календарних днів і до 35 календарних днів після застосування останньої дози досліджуваних препаратів, щоб зафіксувати будь-яку потенційну побічну реакцію (ПР) і підтвердити належне використання засобів контрацепції.

Таблиця 2. Послідовності лікування
<table><tr><th>Послідов-ність лікування</th><th>Період 1</th><th>Період вимивання</th><th>Період 2</th><th>Період вимивання</th><th>Період 3</th><th>Період вимивання</th><th>Період 4</th></tr><tr><td>1 (n = 3)</td><td>A</td><td rowspan="4">Принаймні 2-денне вимивання між дозами препарату</td><td>B</td><td rowspan="4">Принаймні 2-денне вимивання між дозами препарату</td><td>C</td><td rowspan="4">Принаймні 2-денне вимивання між дозами препарату</td><td>D</td></tr><tr><td>2 (n = 3)</td><td>B</td><td>D</td><td>A</td><td>C</td></tr><tr><td>3 (n = 3)</td><td>C</td><td>A</td><td>D</td><td>B</td></tr><tr><td>4 (n = 3)</td><td>D</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr></table>Схема лікування A: 100 мг у формі 2 круглих таблеток препарату PF-06651600-15 від білого до майже білого кольору по 50 мг.
Схема лікування B: 100 мг препарату PF-06651600-15 у формі капсул із гіпромелози.
Схема лікування C: 100 мг препарату PF-06651600-15 у формі капсул із гіпромелози (великий розмір часток активного фармацевтичного інгредієнта [АФІ]).
Схема лікування D: 100 мг препарату PF-06651600-15 у формі капсул із гіпромелози з подвійною оболонкою</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>У дослідженні могли брати участь здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років включно з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>У цьому дослідженні досліджуваним препаратом був PF-06651600 (у формі таблеток по 50 мг і капсул по 100 мг), як описано в табл. 3.

Таблиця 3. Інформація про досліджуваний препарат
<table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr><tr><td>Капсула: № 0 із гіпромелози (світло-сіра/сіра) непрозора</td><td>7155706</td><td>E010019205</td><td>Н/З</td><td>Допоміжна речовина</td></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 100 мг у формі капсул із гіпромелози</td><td>SW-SDM</td><td>19-001002</td><td>100 мг</td><td>Капсула</td></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 100 мг у формі капсул із гіпромелози (великий розмір часток АФІ)</td><td>SW-SDM</td><td>19-001285</td><td>100 мг</td><td>Капсула</td></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>18-000399</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr></table>У кожному періоді після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники ковтали досліджуваний препарат приблизно о 08:00 годині (плюс-мінус 2 години), запиваючи його приблизно 240 мл води кімнатної температури. Учасники мали ковтати препарат PF-06651600 цілим, не проводячи з ним жодних маніпуляцій і не розжовуючи препарат перед ковтанням.

З метою стандартизації умов у дні відбору зразків для фармакокінетичного (ФК) аналізу всі пацієнти повинні були</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	утримуватися від лежання (за винятком випадків, коли це було необхідно для вимірювання артеріального тиску (АТ) і частоти пульсу), уживання їжі та інших напоїв, крім води, протягом перших 4 годин після застосування препарату
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	–
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання параметрів безпеки охоплювало моніторинг ПР і серйозних побічних реакцій (СПР), лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки, вимірювання основних показників життєдіяльності (АТ і частоти пульсу) та електрокардіографію (ЕКГ)
18. Статистичні методи	**Фармакокінетика.** Популяція для оцінювання концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату принаймні в 1 періоді лікування. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 з параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес принаймні в 1 періоді лікування. Параметри ФК після вживання однієї дози були отримані на основі кривих залежності концентрації від часу з використанням некомпартментних методів, якщо це можливо з огляду на отримані дані. Для оцінювання різниці між лікарськими формами препарату аналізували перетворену за допомогою натурального логарифму площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольовану до моменту часу, що дорівнює нескінченності (AUC_{inf}) (якщо це можливо з огляду на отримані дані), площу під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}) і максимальну спостережувану концентрацію в плазмі крові (C_{max}), використовуючи модель зі змішаними ефектами, у якій послідовність, період і лікування були фіксованими ефектами, а учасник у межах послідовності — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і 90%-х ДІ для співвідношень. **Безпека.** Вибірка для аналізу безпеки охоплювала всіх учасників, які були рандомізовані в групу досліджуваного препарату та вжили щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 11 Ч/01 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 40,6/40,5 (21/54) років Расова приналежність: Б/А/І: 12/00/00
20. Результати ефективності	Оцінка ефективності в цьому дослідженні не проводилась
21. Результати безпеки	Для кожної форми випуску препарату PF-06651600 (таблетка, капсула, капсула з великим розміром часток АФІ та подвійна капсула (з подвійною оболонкою)) у всіх 12 учасників оцінювали наявність ПР. Найбільша кількість ПР була зареєстрована під час лікування препаратом PF-06651600 у формі подвійних капсул. У двох (2) учасників повідомлялося про 2 побічні реакції, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), під час лікування препаратом PF-06651600 у формі таблетки, жодна з яких не була визначена дослідником як така, що пов'язана з лікуванням. В одного (1) учасника повідомлялося про 1 ПРВППЛ під час лікування препаратом PF-06651600 у формі капсул, яка була визначена дослідником як така, що пов'язана з лікуванням. Не повідомлялося про жодну ПРВППЛ під час лікування препаратом PF-06651600 у формі капсул із великим розміром часток АФІ. У чотирьох (4) учасників повідомлялося про 5 ПРВППЛ під час лікування препаратом PF-06651600 у формі подвійних капсул, з яких 2 ПРВППЛ, про які повідомлялося в 1 учасника, були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. Під час дослідження летальних випадків не було. Не повідомлялося про СПР або тяжкі ПР. Жодного учасника не було виведено з дослідження та жоден учасник не припинив застосування досліджуваного препарату через ПР. Не повідомлялося про зменшення дози або тимчасове припинення застосування препарату через ПР. Системно-органним класом (СОК) Медичного словника з регуляторної діяльності (MedDRA), до якого належали ПРВППЛ, зареєстровані в найбільшої кількості учасників, був клас «Загальні розлади та реакції в місці застосування» для лікування препаратом PF-06651600 у формі подвійної капсули. Найчастішими ПРВППЛ, незалежно від СОК, були гематома в місці проколу судин під час лікування препаратом PF-06651600 у формі подвійної капсули (2 учасники) і відрижка під час лікування препаратом PF-06651600 у формі капсули (1 учасник) та у формі подвійної капсули (1 учасник). Обидві зареєстровані ПРВППЛ «відрижка» дослідники вважали пов'язаними з лікуванням, водночас ПРВППЛ «гематома в місці проколу судин» уважалися такими, що не пов'язані з лікуванням. Усі ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості. Усі ПР зникли до кінця дослідження. Жодна ПРВППЛ не була визнана дослідником клінічно значущою. Відхилення від норми результатів лабораторних аналізів були зареєстровані в 1 учасника й не вважалися дослідником клінічно

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	значущими. У жодного з учасників не було виявлено абсолютних значень або змін від вихідного рівня основних показників життєдіяльності або параметрів ЕКГ, які відповідали б критеріям категоризації
22. Висновок (заключення)	• Експозиція препарату PF-06651600 у плазмі після застосування у формі капсул і таблеток була порівнянною за профілем AUC, водночас пікова експозиція, виміряна за показником C_{max}, була нижчою для капсул. Відносна біодоступність (90%-й ДІ) капсул препарату PF-06651600 100 мг порівняно з таблетками препарату PF-06651600 100 мг становила 97,99 % (90,44 %, 106,17 %), 97,99 % (90,40 %, 106,22 %) і 86,02 % (72,98 %, 101,40 %) для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} відповідно. • Після застосування капсул препарату PF-06651600 (з великим розміром часток АФІ) порівняно з його таблетованою формою експозиція в плазмі крові, виміряна за профілем AUC, і пікова експозиція, виміряна за C_{max}, були нижчими для капсульованої форми препарату. Відносна біодоступність (90%-й ДІ) капсул препарату PF-06651600 100 мг (великий розмір часток АФІ) порівняно з таблетками препарату PF-06651600 100 мг становила 90,66 % (83,67 %, 98,23 %), 90,58 % (83,57 %, 98,19 %) і 82,55 % (70,03 %, 97,31 %) для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} відповідно. • Після застосування капсул препарату PF-06651600 (подвійні капсули) порівняно з таблетками експозиція в плазмі крові, виміряна за середнім геометричним значенням AUC, була порівнянною для обох лікарських форм, водночас пікова експозиція, виміряна за середнім геометричним значенням C_{max}, була нижчою для препарату в капсулах. Відносна біодоступність (90%-й ДІ) капсул препарату PF-06651600 100 мг (подвійні капсули) порівняно з таблетками препарату PF-06651600 100 мг становила 99,77 % (92,08 %, 108,10 %), 99,50 % (91,79 %, 107,85 %) і 88,16 % (74,79 %, 103,91 %) для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} відповідно. • Після застосування капсул препарату PF-06651600 (великий розмір часток АФІ) порівняно з капсулами препарату PF-06651600 експозиція в плазмі, виміряна за середнім геометричним значенням AUC, і пікова експозиція, виміряна за середнім геометричним значенням C_{max}, були нижчими для капсул із великим розміром часток АФІ. Відносна біодоступність (90%-й ДІ) капсул препарату PF-06651600 100 мг (великий розмір часток АФІ) порівняно з капсулами препарату PF-06651600 100 мг становила 92,52 % (85,39 %, 100,25 %), 92,44 % (85,28 %, 100,20 %) і 95,97 % (81,41 %, 113,12 %) для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} відповідно. • Після застосування капсул препарату PF-06651600 (подвійні капсули) порівняно з капсулами препарату PF-06651600 експозиція в плазмі, виміряна за середнім геометричним значенням AUC, і пікова експозиція, виміряна за середнім геометричним значенням C_{max}, були порівнянними. Відносна біодоступність (90%-й ДІ) капсул препарату PF-06651600 100 мг (подвійні капсули) порівняно з капсулами препарату PF-06651600 100 мг становила 101,81 % (93,97 %, 110,32 %), 101,54 %

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	(93,67 %, 110,07 %) і 102,48 % (86,94 %, 120,80 %) для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} відповідно. • Таблетки, капсули та 2 варіанти капсул (з великим розміром часток АФІ та подвійні капсули) препарату PF-06651600 були визнані безпечними та добре переносилися здоровими учасниками дослідження натщесерце
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 7A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №17

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 із фіксованою послідовністю та 2 періодами для вивчення впливу повторних доз ітраконазолу на фармакокінетику разової дози препарату PF-06651600 у здорових учасників, протокол B7981023
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 лютого 2019 р. до 04 червня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 12 (усі учасники отримали лікування за схемами кожного з періодів)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Таблиця 1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження

Тип	Мета	Кінцеві точки
Первинна		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Фармакокінетика	Оцінити вплив повторних пероральних доз ітраконазолу на фармакокінетику разової пероральної дози 30 мг препарату PF-06651600 у здорових дорослих учасників	Значення AUC_{inf} і C_{max} для препарату PF-06651600
	Вторинна		
	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість разової пероральної дози препарату PF-06651600 30 мг у здорових дорослих учасників за відсутності та наявності повторних доз ітраконазолу	• Частота виникнення ПРВППЛ. • Частота виникнення СПР і ПР, що призводять до припинення застосування препарату. • Частота клінічно значущих відхилень від норми основних показників життєдіяльності. • Частота клінічно значущих відхилень від норми показників клініко-лабораторних аналізів
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим дослідженням фази 1 із фіксованою послідовністю та 2 періодами для вивчення впливу повторних пероральних доз ітраконазолу на фармакокінетику (ФК) разової пероральної дози препарату PF-06651600 у здорових учасників в одному дослідницькому центрі. У дослідженні мали взяти участь приблизно 12 здорових учасників чоловічої або жіночої статі. Дослідження складалося з 2 схем лікування в 1 фіксованій послідовності, як показано в табл. 2.		
12. Основні критерії включення	У це дослідження були залучені здорові жінки та чоловіки, які на момент скринінгу були віком від 18 до 55 років включно, мали		

Таблиця 2. Послідовність лікування

Послідовність	Період 1	Період 2
Послідовність 1	Схема лікування A	Схема лікування B
	День 1: разова доза препарату PF-06651600 30 мг[а]	Дні 1–3: ітраконазол 200 мг один раз на добу[б]. День 4: ітраконазол 200 мг[б] + PF-06651600 30 мг, разова доза[в]. День 5: ітраконазол 200 мг один раз на добу[б]

а. Разова пероральна доза препарату PF-06651600 30 мг (3 × 10 мг) у формі таблеток.
б. Ітраконазол у дозі 200 мг призначали у вигляді 20 мл пероральної розчину Sporanox® 10 мг/мл один раз на добу.
в. Передбачалося спільне застосування ітраконазолу 200 мг та препарату PF-06651600 30 мг (3 × 10 мг) у формі таблеток. Спочатку вживали розчин ітраконазолу, а потім відразу після цього — препарат PF-06651500 у дозі 30 мг, запиваючи 220 мл води кімнатної температури

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>індекс маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальну масу тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. 3.

Таблиця 3. Опис досліджуваного препарату
<table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачаль-ника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма — капсули</th></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 у формі круглих таблеток 10 мг від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>17-002314</td><td>10 мг</td><td>Таблетка</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало основні показники життєдіяльності (частоту пульсу, артеріальний тиск), електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальне обстеження, моніторинг побічних реакцій (ПР) і лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Аналізували перетворені за допомогою натурального логарифму параметри: площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності (AUC_{inf}), площу під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}) і максимальну спостережувану концентрацію в плазмі крові (C_{max}) для препарату PF-06651600, використовуючи модель зі змішаними ефектами, у якій схема лікування була фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і 90%-х ДІ для співвідношень. Препарат PF-06651600 у разі ізольованого застосування був препаратом порівняння, а препарат PF-06651600 у разі спільного застосування з ітраконазолом був досліджуваним лікуванням</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 10 Ч/02 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 35,5/34,5 (23/54) років
Расова приналежність: Б/А/І: 11/00/01</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Оцінка ефективності не проводилась</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>У семи (7) учасників повідомлялося про 11 побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ); у 6 учасників повідомлялося про 15 ПРВППЛ, а в 4 учасників повідомлялося про 5 ПРВППЛ після застосування препарату PF-06651600 30 мг, ітраконазолу 200 мг і спільного застосування препарату PF-06651600</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	з ітраконазолом відповідно. Серед цих ПРВППЛ 7, 14, 2 явища відповідно вважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Більшість ПРВППЛ (8 з 11, 15 із 15 та 4 з 5 після застосування препарату PF-06651600 30 мг, ітраконазолу 200 мг і спільного застосування препарату PF-06651600 з ітраконазолом відповідно) були легкими. Загалом кожна ПРВППЛ повідомлялася в одного учасника. ПРВППЛ у 3 групах лікування найчастіше реєструвалися в межах такого системно-органного класу (СОК), як «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту»; про такі реакції повідомлялося в 3, 5 та 2 учасників після застосування препарату PF-06651600 30 мг, ітраконазолу 200 мг і спільного застосування препарату PF-06651600 з ітраконазолом відповідно. Усі ПРВППЛ у класі «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» вважалися такими, що пов'язані з лікуванням. Протягом цього дослідження летальних випадків, СПР, тяжких ПРВППЛ, припинення застосування препарату чи зниження дози через ПР зареєстровано не було. Жодне зі значень лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим. Жоден учасник не відповідав категорійним критеріям щодо параметрів ЕКГ або основних показників життєдіяльності
22. Висновок (заключення)	• Одночасне застосування повторних доз ітраконазолу по 200 мг збільшувало загальну експозицію препарату PF-06651600 (AUC_{inf}) приблизно на 15 %, водночас пікова експозиція (C_{max}) була подібною порівняно з разовою дозою препарату PF-06651600 30 мг, застосовуваною окремо. Співвідношення скоригованих геометричних середніх для AUC_{inf} і C_{max} препарату PF-06651600 (90%-й ДІ) становило 115,11 % (104,61 %, 126,68 %) і 102,52 % (82,75 %, 127,02 %) відповідно в разі спільного застосування препарату PF-06651600 з повторними дозами ітраконазолу (досліджуваний препарат) порівняно з його ізольованим застосуванням (препарат порівняння). • Разова пероральна доза препарату PF-06651600 30 мг, як правило, була безпечною та добре переносилася здоровими дорослими учасниками як за відсутності, так і за наявності повторних доз ітраконазолу
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №18

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Відкрите дослідження фази 1 із 2 періодами та фіксованою послідовністю для оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу на фармакокінетику розувастатину в здорових учасників, протокол B7981024</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 26 вересня 2019 р. до 15 січня 2020 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Бельгія</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом 12 (усі учасники отримали лікування за схемами кожного з періодів)</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Таблиця S1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження
<table>
<tr><td>Тип</td><td>Цілі</td><td>Кінцеві точки</td></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>Фармако-кінетика</td><td>Оцінити вплив повторних доз препарату PF-06651600 на ФК та нирковий кліренс разової пероральної дози розувастатину в здорових учасників</td><td>AUC_{inf} і CLr розувастатину</td></tr>
<tr><td colspan="3">Інші/пошукові</td></tr>
<tr><td>Фармако-кінетика</td><td>Докладно охарактеризувати фармакокінетику в плазмі разової пероральної дози розувастатину, яку застосовували окремо або одночасно з препаратом PF-06651600.</td><td>AUC_{last}, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, Ae, Ae% розувастатину</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		Оцінити вплив повторних доз препарату PF-06651600 на CP-I	Значення AUC_{24} і C_{max} для CP-I
	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість разової пероральної дози розувастатину в разі ізольованого застосування або одночасного застосування з повторними дозами препарату PF-06651600	Основні показники життєдіяльності, лабораторні аналізи та побічні реакції
	Збереже-ні біоло-гічні зразки	Уможливити проведення пошукових досліджень за допомогою збирання біологічних зразків із передаванням до відповідних банків зразків, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики	Потенційні результати пошукового аналізу збережених у банку біологічних зразків (ці результати можуть бути або не бути отримані в контексті цього дослідження)
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим дослідженням фази 1 із 2 періодами та фіксованою послідовністю для оцінювання впливу повторних доз препарату PF-06651600 на фармакокінетику (ФК) розувастатину в здорових учасників. Планувалося, що в дослідження буде залучено приблизно 12 дорослих учасників, які отримуватимуть досліджуваний препарат (табл. S2).		
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки, які бажали взяти участь у дослідженні та були здатні дотримуватися його умов, віком від 18 до 55 років включно на момент скринінгу, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)		

Таблиця S2. Послідовність лікування

Період	День[a]	Лікування
1	1	Розувастатин 10 мг (разова доза)
	2	Лікування не проводилося
	3	Лікування не проводилося
	4	Лікування не проводилося
2	1–7	PF-06651600 200 мг 1 раз на добу
	8	PF-06651600 200 мг 1 раз на добу + розувастатин 10 мг (разова доза)
	9	PF-06651600 200 мг 1 раз на добу
	10	PF-06651600 200 мг 1 раз на добу
	11	Лікування не проводилося (виписка)
Подальше	28–35	Телефонний візит подальшого спостереження

a. День указаний відносно першого дня застосування досліджуваного препарату в кожному періоді. День 1 періоду 2 збігався з днем 5 періоду 1

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Досліджуваними препаратами були препарат PF-06651600 (200 мг у вигляді чотирьох таблеток по 50 мг) і розувастатин (10 мг у вигляді таблеток по 10 мг). Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S3.

Таблиця S3. Опис досліджуваного препарату
<table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr><tr><td>PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору</td><td>SW-SDM</td><td>19-000952</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало вимірювання основних показників життєдіяльності (частоти пульсу, артеріального тиску), оцінювання показників електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальні обстеження, моніторинг побічних реакцій (ПР) і клініко-лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Аналіз параметрів, перетворених за допомогою натурального логарифму (площі під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності [AUC_{inf}], площі під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню [AUC_{last}], максимальної концентрації в плазмі [C_{max}] і ниркового кліренсу [CLr]) розувастатину проводили з використанням моделі зі змішаними ефектами, у якій схема лікування була фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і 90%-х ДІ для співвідношень. Розувастатин у разі ізольованого застосування був препаратом порівняння, водночас розувастатин у поєднанні з препаратом PF-06651600 був досліджуваним лікуванням</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 10 Ч/02 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 38,7/40,5 (24/55) років
Расова приналежність: Б/А/І/НП: 10/00/01/01</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Оцінювання ефективності не проводилося</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>У чотирьох учасників зареєстровано 4 побічні реакції, які виникли після початку лікування (ПРВПЛ), при застосуванні разової дози розувастатину 10 мг (період 1), і всі ці випадки</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	були визнані дослідниками такими, що пов'язані з лікуванням. Загалом у 7 учасників повідомлялося про 9 ПРВППЛ під час лікування препаратом PF-06651600 200 мг один (1) раз на добу, з яких 7 ПРВППЛ, про які повідомлялося в 5 учасників, були розцінені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. Не повідомлялося про жодні ПРВППЛ у разі спільного застосування препарату PF-06651600 200 мг 1 раз на добу та разової дози розувастатину 10 мг. Було зареєстровано 13 ПРВППЛ у всіх 3 групах лікування: 12 ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості, а 1 ПР (біль у спині) у групі лікування розувастатином 10 мг була оцінена як помірного ступеня тяжкості. Під час дослідження не було зафіксовано серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких ПР, випадків зниження дози або припинення застосування препарату через ПР. Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності, відхилень показників ЕКГ або результатів фізикальних обстежень не вважалося клінічно значущим, і про нього не повідомлялося дослідником як про ПР
22. Висновок (заключення)	• Показники експозиції розувастатину в плазмі крові, виміряні за допомогою AUC_{inf} і C_{max}, знижувалися приблизно на 13 і 27 % відповідно в разі одночасного застосування повторних пероральних доз препарату PF-06651600 порівняно з його ізольованим застосуванням; водночас нирковий кліренс розувастатину був порівнянним за відсутності та наявності повторних пероральних доз препарату PF-06651600. Співвідношення скоригованих геометричних середніх для AUC_{inf}, C_{max} і CLr розувастатину (90%-й ДІ) становило 86,86 % (74,91 %, 100,71 %); 72,58 % (63,25 %, 83,30 %) і 105,52 % (98,52 %, 113,02 %) відповідно в разі спільного застосування розувастатину з повторними дозами препарату PF-06651600 (досліджуваного препарату) порівняно з ізольованим застосуванням розувастатину (препарату порівняння). • Разова пероральна доза розувастатину в разі ізольованого застосування або одночасного застосування з декількома дозами препарату PF-06651600 була загалом безпечною та добре переносилася здоровими учасниками
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Татьяна Ильченко (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №19

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Відкрите дослідження фази 1 із фіксованою послідовністю для оцінки впливу ритлецитинібу на фармакокінетику однієї дози суматриптану в здорових учасників, протокол B7981025</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 15 червня 2020 р. до 10 серпня 2020 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Сполучені Штати Америки</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом 10 (усі учасники отримали лікування за схемами кожного з періодів)</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Таблиця S1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження
<table>
<tr><td>Тип</td><td>Мета</td><td>Кінцева точка</td></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>Фармако-кінетика</td><td>Оцінити вплив ритлецитинібу на активність OCT1 через ФК пероральної дози суматриптану в здорових учасників</td><td>Показники AUC_{inf} (якщо це можливо з огляду на отримані дані), C_{max}, AUC_{last} суматриптану</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Вторинна		
	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість суматриптану в разі спільного застосування з ритлецитинібом	Основні показники життєдіяльності, лабораторні аналізи, ЕКГ у 12 відведеннях і ПР
	Скорочення: ПР — побічна реакція; AUC_{inf} — площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до нескінченності; AUC_{last} — площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу визначення останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню; C_{max} — максимальна спостережувана концентрація; ЕКГ — електрокардіограма; ОСТ — органічний катіонний транспортер; ФК — фармакокінетика		
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим дослідженням фази 1 із фіксованою послідовністю для оцінювання впливу ритлецитинібу на ФК суматриптану в здорових дорослих учасників. Загалом до дослідження планувалося залучити приблизно 12 здорових учасників чоловічої та/або жіночої статі, щоб гарантувати залучення щонайменше 10 учасників, яких можна було б оцінити. Учасники перебували у відділенні клінічних досліджень компанії Pfizer (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU) загалом 9 днів і 8 ночей (включно з періодом 1 до періоду 3). • Період 1. Разову дозу суматриптану 25 мг вживали вранці в день 1 натщесерце. Заборонялося їсти щонайменше протягом 4 годин після застосування препарату, а протягом 48 годин після застосування препарату учасники піддавалися послідовному відбору зразків крові, щоб дати змогу дослідникам охарактеризувати ФК-профіль суматриптану. Після періоду 1 одразу розпочинався період 2 без етапу вимивання. • Період 2. Учасникам призначали спільне застосування ритлецитинібу 400 мг (разова доза) і суматриптану 25 мг (разова доза) уранці в день 1 натщесерце (далі — спільне застосування). Заборонялося їсти щонайменше протягом 4 годин після застосування препарату, а протягом 48 годин після застосування препарату учасники піддавалися послідовному відбору зразків крові, щоб дати змогу дослідникам охарактеризувати ФК-профіль суматриптану. Після періоду 2 одразу розпочинався період 3 без етапу вимивання. • Період 3. Ритлецитиніб 400 мг (разова доза) призначали ввечері 1-го дня. Після утримання від уживання їжі протягом щонайменше 8–10 годин суматриптан 25 мг (разова доза) призначали вранці 2-го дня, приблизно через 8 (±1) годин після вечірньої дози ритлецитинібу (так зване поетапне застосування), і пацієнти продовжували утримуватися від їжі до 4 годин після застосування суматриптану. Учасники послідовно здавали зразки крові протягом 48 годин після застосування суматриптану, щоб дати змогу дослідникам охарактеризувати його ФК-профіль. Учасників виписували з PCRU у день 4 періоду 3 після завершення всіх процедур у межах дослідження	
12. Основні критерії включення	Здорові учасники чоловічої та жіночої статі, які бажали взяти участь у дослідженні та були здатні дотримуватися його умов, віком від 18 до 55 років на момент скринінгу включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Досліджуваними препаратами (ДП) були ритлецитиніб (400 мг у вигляді восьми таблеток по 50 мг) і суматриптан (одна таблетка по 25 мг). Опис ДП наведено в табл. S2.

Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату
<table><tr><th>Опис ДП</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору</td><td>НЗ</td><td>19-001387</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінка параметрів безпеки охоплювала вимірювання основних показників життєдіяльності (артеріального тиску, частоти пульсу й температури тіла в ротовій порожнині), ЕКГ у 12 відведеннях, фізикальні обстеження, моніторинг ПР і клініко-лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Аналіз параметрів, перетворених за допомогою натурального логарифму (AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}), для суматриптану проводили за допомогою моделі зі змішаними ефектами, у якій схема лікування була фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом. На основі моделі було отримано оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і відповідні 90%-ві довірчі інтервали (ДІ). Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і 90%-х ДІ для співвідношень. Суматриптан у разі ізольованого застосування був препаратом порівняння, водночас суматриптан у поєднанні з ритлецитинібом, який застосовували одночасно або поетапно, був досліджуваним препаратом</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 08 Ч/02 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 38,8/37,5 (25/54) років
Расова приналежність: Б/А/І: 01/02/07</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Оцінювання ефективності було незастосовним</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>Загалом у цьому дослідженні було зареєстровано 16 побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), 13 із яких дослідники вважали такими, що пов’язані з лікуванням. Найчастішою ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості за системно-органними класами (СОК) був клас «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту». Усі ці ПРВППЛ</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	були легкого ступеня тяжкості та минули. Серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких ПР або припинення застосування препарату через ПР під час дослідження не було. У двох учасників виникло 4 ПРВППЛ під час ізольованого застосування суматриптану; 2 ПРВППЛ, про які повідомлялось у 2 учасників, були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. В одного учасника спостерігалося 7 ПРВППЛ у разі спільного застосування суматриптану з ритлецитинібом; усі ПРВППЛ були визнані дослідником такими, що пов'язані з лікуванням. У двох учасників спостерігалося 5 ПРВППЛ у разі поетапного застосування суматриптану з ритлецитинібом; 4 ПРВППЛ, про які повідомлялося в 1 учасника, були розцінені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або результатів фізикальних обстежень не вважалося клінічно значущим, і про нього не повідомлялося дослідником як про ПР
22. Висновок (заключення)	ФК • Спільне застосування одноразової дози 400 мг ритлецитинібу підвищувало AUC_{inf} суматриптану приблизно на 30 % і знижувало C_{max} суматриптану приблизно на 13 % порівняно з одноразовою дозою 25 мг суматриптану, що застосовувалась окремо. Відношення скоригованих геометричних середніх (90%-й ДІ) для AUC_{inf} і C_{max} суматриптану становило 129,72 % (116,84 %, 144,02 %) і 86,87 % (73,13 %, 103,19 %) відповідно в разі спільного застосування суматриптану з однією дозою ритлецитинібу (досліджуваного препарату) порівняно з ізольованим застосуванням суматриптану (препарату порівняння). • У разі застосування суматриптану через 8 годин після одноразового перорального застосування ритлецитинібу в дозі 400 мг AUC_{inf} і C_{max} суматриптану збільшувалися приблизно на 50 % порівняно з одноразовим застосуванням 25 мг суматриптану. Відношення скоригованих геометричних середніх (90%-й ДІ) для AUC_{inf} і C_{max} суматриптану становило 149,63 % (134,77 %, 166,12 %) і 149,63 % (125,96 %, 177,75 %) відповідно в разі спільного застосування суматриптану з поетапним призначенням однієї дози ритлецитинібу (досліджуваного препарату) порівняно з ізольованим застосуванням суматриптану (препарату порівняння). Безпека • Одноразова пероральна доза суматриптану 25 мг у разі ізольованого застосування або спільного (одночасного або поетапного) застосування з однією дозою ритлецитинібу 400 мг була безпечною та добре переносилася здоровими дорослими учасниками
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №20

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 із фіксованою послідовністю для оцінки впливу повторних доз рифампіну на фармакокінетику ритлецитинібу в здорових учасників, протокол B7981026
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 25 червня 2020 р. по 10 вересня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 12 (завершили 10)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Таблиця S1. Цілі дослідження та кінцеві точки

Тип	Мета	Кінцева точка
Первинна		
Фармако-кінетика	Оцінити вплив перорального застосування повторних доз рифампіну на фармакокінетику (ФК) однієї пероральної дози ритлецитинібу 50 мг	ФК-параметри ритлецитинібу в плазмі крові: C_{max} і AUC_{inf}
Пошукова		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість однієї пероральної дози ритлецитинібу 50 мг після перорального застосування рифампіну 600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів	Оцінювання ПРВППЛ, відхилень від норми клініко-лабораторних аналізів, основні показники життєдіяльності, фізикальне обстеження та ЕКГ у 12 відведеннях
	Фармако-кінетика	Додатково описати плазмову ФК однієї пероральної дози ритлецитинібу 50 мг, що застосовується окремо або після перорального застосування рифампіну в дозі 600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів	ФК-параметри ритлецитинібу в плазмі крові: T_{max}, AUC_{last}, CL/F, Vz/F і $t_{1/2}$, якщо це можливо з огляду на отримані дані
	Скорочення: AUC_{inf} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC_{last} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню; CL/F — уявний кліренс після перорального застосування дози; C_{max} — максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові; ЕКГ — електрокардіографія; ФК — фармакокінетика; 1 раз на добу — один раз на добу; $t_{1/2}$ — термінальний період напіввиведення з плазми; ПРВППЛ — побічна реакція, що виникла після початку лікування; T_{max} — час досягнення C_{max}; Vz/F — уявний об'єм розподілу		
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим дослідженням фази 1 з 2 періодами й однією фіксованою послідовністю, призначене для оцінювання впливу пероральних повторних доз рифампіну на фармакокінетику (ФК) однієї дози ритлецитинібу після застосування одноразової пероральної дози 50 мг у здорових учасників. Загалом до дослідження планувалося залучити приблизно 12 здорових учасників чоловічої та/або жіночої статі, щоб гарантувати залучення щонайменше 10 учасників, яких можна було б оцінити після завершення ними дослідження. Планувалося, що учасники пройдуть скринінг протягом 28 днів до отримання першої дози ритлецитинібу. Фіксована послідовність складалася з 2 періодів (табл. S2). Протягом обох періодів учасники послідовно здавали зразки крові впродовж 24 годин після застосування ритлецитинібу, щоб дати змогу дослідникам охарактеризувати ФК-профіль ритлецитинібу.		

Таблиця S2. Блок-схема лікування

Період	День[a]	Лікування
1	1	Ритлецитиніб 50 мг (разова доза)
2	1–7	Рифампін 600 мг 1 раз на добу
	8	Рифампін 600 мг 1 раз на добу + ритлецитиніб 50 мг (разова доза)
	9	Лікування не проводилося (виписка)
Подальше спостереження	28–35 після отримання останньої дози досліджуваного	Телефонний візит подальшого спостереження

Між 2 періодами не було періоду вимивання.
Скорочення: 1 раз на добу — один раз на добу.
a. День указаний відносно першого дня застосування досліджуваного препарату (включно

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>з ритлецитинібом і рифампіном) у кожному періоді</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>Здорові учасники чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років включно на момент підписання документа про інформовану згоду з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Досліджуваними препаратами, що застосовувалися, були ритлецитиніб (50 мг, у вигляді однієї таблетки по 50 мг) і рифампін (600 мг, дві капсули по 300 мг). Схема та тривалість лікування в кожному періоді наведені в табл. S2. Таблетки ритлецитинібу по 50 мг постачалися до відділення клінічних досліджень (clinical research unit, CRU) нерозфасованими разом з індивідуальним дозувальним контейнером для поштучного дозування (табл. S3). Капсули рифампіну по 300 мг CRU отримувало на місцевому рівні. CRU гарантувало, що всі контейнери з капсулами рифампіну, які використовувалися в дослідженні, були з однієї партії.
У 1-й день 1-го періоду після утримання від вживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували ритлецитиніб приблизно о 08:00 годині (± 3 години) з приблизно 240 мл води кімнатної температури й продовжували втримуватися від їжі до 4 годин після застосування ритлецитинібу. У періоді 2 рифампін вживали приблизно за 1 годину до ранкового прийому їжі в дні 1–7.
Уранці 8-го дня після утримання від вживання їжі протягом ночі тривалістю приблизно 8 годин учасники вживали рифампін 600 мг за 2 години до застосування одноразової пероральної дози ритлецитинібу 50 мг і продовжували утримуватися від їжі до 4 годин після застосування ритлецитинібу.
Учасники мали ковтати досліджуваний препарат цілим, не проводячи з ним жодних маніпуляцій і не розжовуючи препарат перед ковтанням.
Таблиця S3. Інформація про досліджуваний препарат
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору</td><td>Н/З</td><td>19-001387</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr>
</table>
Скорочення: Н/З — не застосовується.</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало моніторинг побічних реакцій (ПР) і серйозних побічних реакцій (СПР), лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки, фізикальні обстеження, вимірювання основних показників життєдіяльності (артеріального тиску й частоти пульсу) та електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Вибірка для аналізу концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі учасники, які отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату принаймні в 1 періоді лікування. Вибірка для аналізу параметрів ФК була</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	визначена як усі пацієнти, які отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 з параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес принаймні в 1 періоді лікування. Аналізували перетворену за допомогою натурального логарифму площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності (AUC_{inf}), площу під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}), і максимальну спостережувану концентрацію в плазмі крові (C_{max}) для ритлецитинібу, використовуючи модель зі змішаними ефектами, у якій схема лікування була фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і 90%-х ДІ для співвідношень. Ритлецитиніб у разі ізольованого застосування був препаратом порівняння, а ритлецитиніб за спільного застосування з рифампіном був досліджуваним лікуванням. Під час отримання показників ФК використовували фактичний час відбору зразків. Вибірка для аналізу безпеки була визначена як усі учасники, яким було призначене досліджуване лікування та які вжили принаймні 1 дозу досліджуваного лікування. Про ПР і лабораторні дані повідомляли відповідно до стандартів звітності спонсора. Були зібрані дані про основні показники життєдіяльності та ЕКГ, які надаються за запитом
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 12 Ч/00 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 36,5/30,5 (20/55) років Расова приналежність: Б/А/І/НП: 08/01/02/01
20. Результати ефективності	Оцінка ефективності в цьому дослідженні не проводилося
21. Результати безпеки	Загалом було зареєстровано 25 побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), в 11 учасників дослідження; усі вони почалися під час лікування рифампіном 600 мг 1 раз на добу. Дванадцять із цих ПРВППЛ, зареєстрованих у 8 учасників, уважалися такими, що пов’язані з лікуванням, і всі вони були пов’язані із застосуванням рифампіну. Одинадцять ПРВППЛ у вигляді хроматурії, про які повідомлялося в 11 учасників, спонсор вважав такими, що пов’язані із застосуванням рифампіну, хоча дослідник визначив їх як такі, що не пов’язані з лікуванням. Дослідник вважав, що жодна з цих ПРВППЛ не була пов’язана з ритлецитинібом. Не повідомлялося про летальні випадки, СПР, тяжкі ПР, виключення з дослідження через ПР, припинення застосування досліджуваного препарату через ПР, а також про зниження дози або тимчасове припинення лікування через ПР. Про помилки застосування лікарського препарату не повідомлялося.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Найчастіше повідомлялося про такі ПРВППЛ, як-от хроматурія (11 із 12 учасників) і головний біль (6 із 12 учасників). Дослідник визначив ПРВППЛ «хроматурія» як таку, що не пов'язана з лікуванням, але хроматурія була очікуваною при застосуванні рифампіну. ПРВППЛ «головний біль» були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. Більшість ПРВППЛ (22 з 25 ПРВППЛ) були легкого ступеня тяжкості. Усі ПРВППЛ минули. У цьому дослідженні не було клінічно значущих ПР. Жодне з відхилень лабораторних показників не вважалося клінічно значущим і не було зареєстровано як ПР. Дані основних показників життєдіяльності (артеріального тиску й частоти пульсу), ЕКГ та фізикального обстеження збиралися, коли це вимагалося протоколом, але тут вони не представлені, оскільки не було виявлено жодних відхилень від норми або відповідних ПР. Дані надаються за запитом
22. Висновок (заключення)	• Відношення скоригованих геометричних середніх для AUC_{inf} і C_{max} ритлецитинібу (90%-й ДІ) становило 55,76 % (51,94 %, 59,87 %) і 75,07 % (63,25 %, 89,10 %) відповідно в разі спільного застосування ритлецитинібу з повторними дозами рифампіну порівняно із застосуванням тільки рифампіну. • Одна пероральна доза ритлецитинібу 50 мг, що застосовувалась окремо або після перорального застосування рифампіну 600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів, була безпечною та добре переносилася
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №21

<table>
<tr><td>1. Назва лікарського засобу
(за наявності — номер реєстраційного посвідчення)</td><td>Літфуло (Litfulo)</td></tr>
<tr><td>2. Заявник</td><td>Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США</td></tr>
<tr><td>3. Виробник</td><td>Пфайзер Інк, США

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина</td></tr>
<tr><td>4. Проведені дослідження:</td><td><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</td></tr>
<tr><td>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</td><td>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина</td></tr>
<tr><td>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</td><td>Рандомізоване, відкрите, перехресне, однодозове дослідження фази 1 для оцінювання біоеквівалентності потенційної капсульованої лікарської форми ритлецитинібу з відповідною таблетованою формою й оцінювання впливу їжі з високим вмістом жиру на біодоступність препарату в здорових учасників, протокол B7981029</td></tr>
<tr><td>6. Фаза клінічного випробування</td><td>Фаза 1</td></tr>
<tr><td>7. Період проведення клінічного випробування</td><td>З 28 вересня 2020 р. до 19 липня 2021 р.</td></tr>
<tr><td>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</td><td>Сполучені Штати Америки</td></tr>
<tr><td>9. Кількість досліджуваних</td><td>Загалом у дослідження було залучено 160 учасників; 158 (98,8 %) / 156 (97,5 %) учасників отримували ритлецитиніб у формі таблеток натщесерце / ритлецитиніб у формі капсул натщесерце відповідно. Дванадцять учасників отримували ритлецитиніб у формі капсул після їжі та завершили дослідження</td></tr>
<tr><td>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</td><td>Таблиця S1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження
<table>
<tr><td>Тип</td><td>Мета</td><td>Кінцева точка</td></tr>
<tr><td colspan="3">Первинна</td></tr>
<tr><td>Фармако-кінетика (ФК)</td><td>• Оцінити біоеквівалентність (БЕ) капсули (досліджуваного препарату) ритлецитинібу</td><td>Площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до нескінченності (AUC_{inf}) і максимальна</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		порівняно з таблеткою (препаратом порівняння) у дозі 100 мг натщесерце в дорослих здорових учасників. • Оцінити вплив їжі з високим вмістом жиру на відносну біодоступність капсул ритлецитинібу	спостережувана концентрація (C_{max}) для ритлецитинібу
	Вторинна		
	ФК	Охарактеризувати параметри ФК для препарату у формі капсул і таблеток	Час досягнення максимальної концентрації (T_{max}), площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню (AUC_{last}), термінальний період напіввиведення ($t_{½}$) (якщо це можливо з огляду на отримані дані), уявний кліренс після перорального застосування дози (CL/F) та уявний об'єм розподілу після перорального застосування дози (Vz/F)
	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість ритлецитинібу у формі таблеток і капсул у здорових учасників, які вживали їжу з високим вмістом жирів і натщесерце	Лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки та моніторинг побічних реакцій (ПР)
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилось як відкрите, рандомізоване дослідження фази 1 із застосуванням однієї дози з 2 або 3 періодами та перехресним дизайном в одній когорті за участю приблизно 118 здорових учасників (фактично залучено 160 осіб) чоловічої або жіночої статі в декількох дослідницьких центрах. Учасники були рандомізовані для отримання однієї з послідовностей лікування, як описано в табл. S2. Учасники проходили скринінг протягом періоду 28 днів до отримання першої дози досліджуваного препарату. Протягом усіх періодів учасники послідовно здавали зразки крові впродовж 24 годин після застосування препарату, щоб дати дослідникам змогу охарактеризувати ФК-профіль ритлецитинібу.		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Таблиця S2. Дизайн дослідження та схеми лікування

Послідовність лікування	Період 1	Період вимивання	Період 2	Період вимиванн	Період 3
1 (n = 6)	A	Принаймні	B	Принаймні	C
2 (n = 6)	B	72-годинне	A	72-годинне	C
3 (n = 53)	A	вимивання між отриманими дозами препарату	B	вимивання між отриманими дозами препарату	
4 (n = 53)	B		A		

Схема лікування A: ритлецитиніб 100 мг (2 × 50 мг), круглі таблетки від білого до майже білого кольору, натщесерце — DMID:D1500111.
Схема лікування B: ритлецитиніб 100 мг, капсули з гіпромелози синього кольору, натщесерце — DMID: D1900081.
Схема лікування C: ритлецитиніб 100 мг, капсули з гіпромелози синього кольору, після їжі — DMID: D1900081

12. Основні критерії включення	Учасники чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно на момент підписання документа про інформовану згоду (ФІЗ): 1) які були здорові за результатами медичного обстеження, що охоплювало детальний анамнез, повне фізикальне обстеження, зокрема вимірювання артеріального тиску (АТ) і частоти пульсу, клінічні лабораторні аналізи та кардіологічне обстеження (зокрема, електрокардіографію [ЕКГ]); 2) які мали індекс маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальну маса тіла > 50 кг (110 фунтів)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У цьому дослідженні досліджуваним препаратом був ритлецитиніб, який призначався у формі таблеток і капсул. Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S3. Для періодів застосування натщесерце • Після утримання від уживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували досліджуване лікування приблизно о 08:00 годині (плюс-мінус 2 години) без сніданку / стандартного прийому їжі в день 1. Для періоду застосування препарату після їжі • Після утримання від уживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували сніданок приблизно за 30 хвилин до застосування препарату, який завершувався протягом приблизно 20 хвилин. Потім учасники отримували досліджуване лікування приблизно о 08:00 годині (плюс-мінус 2 години). Для всіх періодів • Співробітники дослідницького центру протягом кожного періоду давали пацієнтам досліджуваний препарат з водою кімнатної температури загальним об'ємом приблизно 240 мл. Учасники мали ковтати досліджуваний препарат цілим, не проводячи з ним жодних маніпуляцій і не розжовуючи препарат перед ковтанням. • З метою стандартизації умов у дні відбору зразків для ФК-аналізу всі пацієнти мали втримуватися від лежання (за винятком випадків, коли це було необхідно для вимірювання АТ, частоти пульсу та реєстрації ЕКГ), уживання їжі та інших напоїв, крім води, протягом перших 4 годин після застосування препарату. **Таблиця S3. Інформація про досліджуваний препарат** **Опис досліджуваного препарату** / **Номер партії постачальника** / **Номер партії** / **Дозування / уміст діючої** / **Лікарська форма** Ритлецитиніб 50 мг у формі круглих таблеток / Н/З / 19-001387 / 50 мг / Таблетка

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	<table><tr><td>Ритлецитиніб 100 мг у формі капсул із гіпромелози синього кольору</td><td>DC5777</td><td>20-000296</td><td>100 мг</td><td>Капсула</td></tr></table>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	–
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання параметрів безпеки охоплювало збирання даних про ПР, серйозні побічні реакції (СПР), вимірювання основних показників життєдіяльності, проведення фізикального обстеження, вимірювання температури тіла, проведення ЕКГ (у 12 відведеннях), проведення лабораторних досліджень, вимірювання розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і проведення тесту на вагітність. Популяція для оцінювання параметрів безпеки охоплювала всіх учасників, які рандомізовано отримували досліджуваний препарат і вжили щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Аналіз учасників проводитиметься залежно від того, яку лікарську форму препарату вони фактично отримували. Загалом було проаналізовано 160 учасників, які увійшли до популяції для оцінювання параметрів безпеки
18. Статистичні методи	Біоеквівалентність параметрів ФК визначали за допомогою побудови 90%-х довірчих інтервалів навколо оціночної різниці між досліджуваним лікуванням і лікуванням порівняння із застосуванням моделі зі змішаними ефектами на основі даних, перетворених за натуральним логарифмом. Модель зі змішаними ефектами була реалізована з використанням SAS Proc Mixed, з методом оцінювання REML та алгоритмом ступенів свободи Кенварда — Роджера. Для оцінювання будь-якого потенційного ризику, пов’язаного з безпечністю та переносимістю застосування досліджуваних препаратів, було створено низку зведених таблиць, розділених за схемами лікування
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 99 Ч/61 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 32,0/30,0 (18/56) років Расова приналежність: Б/А/І/НП: 122/07/29/02
20. Результати ефективності	Не застосовується

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

21. Результати безпеки	Огляд ПР Зі 158 учасників, які отримували ритлецитиніб у формі таблеток натщесерце, у 40 (25,3 %) учасників повідомлялося про 69 ПР будь-якої причинної обумовленості. З них 29 ПР були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням, про які повідомлялось у 25 (15,8 %) учасників. Троє (1,9 %) учасників припинили участь у дослідженні у зв'язку з ПР будь-якої причинної обумовленості. З них 2 (1,3 %) учасники припинили участь у дослідженні через ПР, пов'язані з лікуванням. Зі 156 учасників, які отримували ритлецитиніб у формі капсул натщесерце, у 31 (19,9 %) учасника повідомлялося про 44 ПР будь-якої причинної обумовленості. З них 21 ПР були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням, про які повідомлялось у 14 (9,0 %) учасників. Двоє (1,3 %) учасників припинили участь у дослідженні у зв'язку з ПР будь-якої причинної обумовленості. З них 1 (0,6 %) учасник припинив участь у дослідженні через ПР, пов'язані з лікуванням. З 12 учасників, які отримували ритлецитиніб у формі капсул після їжі, у 3 (25,0 %) учасників повідомлялося про 4 ПР будь-якої причинної обумовленості, які були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. Жоден учасник у цей період не припинив дослідження через ПР. Не повідомлялося про летальні випадки, СПР, тяжкі ПР, припинення застосування препарату через ПРВППЛ або тимчасове припинення застосування через ПРВППЛ. Про помилки застосування лікарського препарату не повідомлялося. Усі ПРВППЛ були легкого та помірного ступеня тяжкості. Частота виникнення побічних реакцій У період застосування ритлецитинібу у формі таблеток натщесерце найчастіше повідомлялося про головний біль (15 [9,5 %] учасників), і 10 (6,3 %) із них дослідник розцінив як ПР, пов'язані з лікуванням. В одного з учасників спостерігалась астенія, яку дослідник не вважав ПР, що пов'язана з лікуванням. У період застосування ритлецитинібу у формі капсул натщесерце найчастіше повідомлялося про головний біль (8 [5,1 %] учасників), і 4 (2,6 %) із них дослідник розцінив як ПР, пов'язані з лікуванням. Інші значущі ПР охоплювали порушення уваги, серцебиття та сонливість, і всі вони були розцінені дослідником як ПР, пов'язані з лікуванням. У період застосування ритлецитинібу у формі капсул після їжі найчастішою ПРВППЛ було підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (2 [16,7 %] учасників), і обидва випадки були розцінені дослідником як ПР, пов'язані з лікуванням. В одного учасника спостерігалося помірне підвищення АЛТ на 8-й день дослідження / 2-й день періоду. Вихідний рівень АЛТ становив 34 Од/л, а найбільшим відхиленням показника АЛТ від норми було значення 134 Од/л (діапазон нормальних значень: 0–41 Од/л). ПР вважалася такою, що минула, на 104-й день дослідження / 98-й день періоду, а останнє

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	виміряне значення АЛТ становило 23 Од/л. В іншого учасника спостерігалося помірне підвищення АЛТ на 8-й день дослідження / 2-й день періоду. Вихідний рівень АЛТ становив 46 Од/л, а найбільшим відхиленням показника АЛТ від норми було значення 119 Од/л (діапазон нормальних значень: 0–41 Од/л). ПР уважалася такою, що минула, на 25-й день дослідження / 19-й день періоду, а останнє виміряне значення АЛТ становило 54 Од/л. Усі ПРВППЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості. <u>Остаточне припинення застосування препарату через ПР</u> Троє (1,9 %) учасників, які отримували ритлецитиніб у формі таблеток натщесерце, були виведені з дослідження у зв'язку з 4 ПР. Дві (1,3 %) з них були розцінені як такі, що пов'язані з лікуванням: в 1 учасника з 3-го по 7-й день дослідження з'явився висип помірного ступеня тяжкості; в іншого учасника з 2-го по 12-й день дослідження виник алергічний дерматит легкого ступеня тяжкості. В одного учасника була помірна нудота та 2 випадки помірного блювання на 4-й день дослідження, які були розцінені як такі, що не пов'язані з лікуванням. Двоє (1,3 %) учасників, які отримували ритлецитиніб у формі капсул натщесерце, були виведені з дослідження через 4 ПР. В одного учасника спостерігався помірний біль унизу живота й помірна нудота з 2-го по 9-й день дослідження, які були пов'язані з лікуванням. Цей учасник також відчував помірну втомлюваність, яка не була пов'язана з лікуванням. В іншого учасника на 2-й день дослідження спостерігався легкий біль у місці інфузії, який уважався таким, що не пов'язаний з лікуванням, а спричинений флеботомією. <u>Відхилення від норми результатів лабораторних аналізів та інші спостереження</u> У період застосування ритлецитинібу у формі таблеток натщесерце найчастіше повідомлялося про відхилення результатів лабораторних аналізів від норми, пов'язані з лейкоцитарною естеразою в аналізі сечі (у 5 [6,6 %] учасників). У період застосування ритлецитинібу у формі капсул натщесерце найчастіше повідомлялося про відхилення результатів лабораторних аналізів від норми, пов'язані з лейкоцитарною естеразою в аналізі сечі (у 3 [4,2 %] учасників). У період застосування ритлецитинібу у формі капсул після їжі повідомлялося про 1 випадок підвищення рівня АЛТ у результатах клінічного лабораторного аналізу крові й 1 випадок підвищення рівня нітритів у результатах клінічного лабораторного аналізу сечі. Відхилень основних показників життєдіяльності, показників ЕКГ, результатів фізикальних обстежень або інших спостережень, пов'язаних із безпекою пацієнтів, не було

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

22. Висновок (заключення)	ФК • Для лікарської форми ритлецитинібу у формі капсул порівняно з таблетками в умовах уживання натщесерце співвідношення скоригованих середніх геометричних значень AUC_{inf} і C_{max} для досліджуваного препарату/препарату порівняння (90%-й ДІ) становило 102,60 % (99,98 %, 105,29 %) і 100,67 % (95,45 %, 106,19 %) відповідно. Значення 90%-го ДІ повністю потрапляли в межі прийнятності для біоеквівалентності (80,00 %, 125,00 %), що вказує на те, що ці 2 препарати є біоеквівалентними. • Для лікарської форми ритлецитинібу у формі капсул, які вживалися після їжі з високим умістом жиру, порівняно з капсулами, ужитими натщесерце, співвідношення скоригованих середніх геометричних значень AUC_{inf} та C_{max} для досліджуваного препарату/препарату порівняння (90%-й ДІ) становило 110,59 % (97,82 %, 125,03 %) в 67,83 % (54,08 %, 85,08 %) відповідно. Безпека • Лікарські форми ритлецитинібу у формі таблеток і капсул були безпечними та добре переносилися здоровими дорослими учасниками в умовах уживання їжі з високим умістом жиру та натщесерце
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №22

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження фази 1 для оцінювання відносної біодоступності однієї дози ритлецитинібу (PF-06651600) у капсулах для дітей та спрею з мікрокапсулами порівняно з капсулами для дорослих у здорових дорослих учасників, протокол B7981030
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 10 вересня 2021 р. до 19 листопада 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 12 (усі учасники отримали лікування за схемами кожного з періодів)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Таблиця S1. Цілі дослідження та кінцеві точки

Тип	Мета	Кінцева точка
Первинна		
ФК	• Оцінити відносну біодоступність (БД) ритлецитинібу в капсулах для дітей (3 × 10 мг, досліджуваний препарат) порівняно з капсулами для дорослих 30 мг (препарат порівняння) у здорових дорослих учасників натщесерце.	Значення AUC_{inf} і C_{max} у плазмі крові для ритлецитинібу

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

		• Оцінити відносну біодоступність (БД) ритлецитинібу, який застосовувався у вигляді спрею з мікрокапсулами 30 мг (досліджуваний препарат), порівняно з капсулами для дорослих 30 мг (препарат порівняння) у здорових дорослих учасників натщесерце	
	Вторинна		
	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість капсул ритлецитинібу 10 мг, капсул 30 мг і спрею з мікрокапсулами в дозі 30 мг у разі застосування здоровими дорослими учасниками натщесерце	Лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки та моніторинг ПР
	Інше		
	ФК	Охарактеризувати ФК ритлецитинібу, який застосовували у вигляді капсул для дітей (3 × 10 мг), капсул для дорослих 30 мг і спрею з мікрокапсулами 30 мг у здорових дорослих учасників натщесерце	T_{max}, AUC_{last}, $t_{½}$ (якщо це можливо з огляду на отримані дані) та інші параметри ФК, як-от CL/F, Vz/F
	Оцінювання смаку	Оцінити сенсорні характеристики та загальну приємність на смак спрею з мікрокапсулами з погляду здорових учасників	Відповіді на опитувальник для оцінювання смаку, який фіксує загальну приємність, відчуття в роті, гіркий, кислий чи солоний присмак і печіння на язику / у ротовій порожнині за сенсорними характеристиками
	Скорочення: ПР — побічна реакція; AUC_{inf} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC_{last} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню; БД — біодоступність; CL/F — уявний кліренс; C_{max} — максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові; ЕКГ — електрокардіографія; ПРВППЛ — побічна реакція, що виникла після початку лікування; $t_{½}$ — термінальний період напіввиведення; T_{max} — час досягнення C_{max}; Vz/F — уявний об’єм розподілу		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>11. Дизайн клінічного випробування</td><td>Дослідження проводилось як відкрите, рандомізоване дослідження фази 1 із застосуванням однієї дози з 3 періодами та перехресним дизайном в одній когорті за участю приблизно 12 здорових учасників чоловічої або жіночої статі в одному центрі.

Планувалося, що учасники будуть рандомізовані для отримання 2 послідовностей лікування, як описано в табл. S2.

Учасники проходили скринінг протягом періоду 28 днів до отримання першої дози досліджуваного препарату. Протягом усіх періодів учасники послідовно здавали зразки крові протягом 24 годин після застосування препарату, щоб дати змогу дослідникам охарактеризувати ФК-профіль ритлецитинібу. Оцінювання смаку проводилося за допомогою опитувальника для оцінювання смаку спрею з мікрокапсулами під час періоду 3, одразу після застосування препарату, а також через 5 хв, 10 хв, 20 хв після застосування препарату.

Таблиця S2. Дизайн дослідження та схеми лікування
<table><tr><th>Послідовність лікування</th><th>Період 1</th><th>Період вимивання</th><th>Період 2</th><th>Період вимивання</th><th>Період 3</th></tr><tr><td>1 (n = 6)</td><td>A</td><td rowspan="2">Принаймні 2-денне вимивання між отриманими дозами препарату</td><td>B</td><td rowspan="2">Принаймні 2-денне вимивання між отриманими дозами препарату</td><td>C</td></tr><tr><td>2 (n = 6)</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td></tr></table>n — кількість учасників.
Схема лікування A: ритлецитиніб у формі невідкритої капсули для дорослих 30 мг.
Схема лікування B: ритлецитиніб у формі капсул для дітей 3 × 10 мг.
Схема лікування C: ритлецитиніб у формі спрею з мікрокапсулами 30 мг</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>У цьому дослідженні брали участь здорові дорослі учасники</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Таблиця S3. Проведене досліджуване лікування
<table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 30 мг у капсулах із гіпромелози жовтого кольору</td><td>DC5784</td><td>20-000711</td><td>30 мг</td><td>Капсула</td></tr><tr><td>Ритлецитиніб [Текст видалено] [Текст видалено] ядра мікросфер</td><td>21-0359</td><td>21-PN-00117</td><td>[Текст видалено]</td><td>Мікросфери</td></tr><tr><td>Ритлецитиніб [Текст видалено] Розмір 4: світло-сіра/сіра капсула з гіпромелози</td><td>Н/З</td><td>21-DP-00563</td><td>10 мг</td><td>Капсула</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки та моніторинг ПР</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

18. Статистичні методи	Фармакокінетика (ФК) Вибірка для оцінювання концентрації з погляду ФК: усі учасники, рандомізовані для отримання досліджуваного препарату, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та в яких було зареєстровано щонайменше 1 значення концентрації. Вибірка для оцінювання параметрів ФК: усі учасники, рандомізовані для отримання досліджуваного препарату, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та в яких було зареєстровано принаймні 1 з параметрів ФК, що становили інтерес. Безпека Вибірка для аналізу безпеки: усі учасники, які рандомізовано отримували досліджуваний препарат і вжили щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Аналіз учасників проводився залежно від того, який препарат вони фактично отримували
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 10 Ч/2 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 42,3/40,0 (23/56) років Расова приналежність: Б/А/І: 05/04/03
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Жодна з ПРВППЛ не була пов’язана з лікуванням. У жодного учасника не було СПР, тяжких ПР, зниження дози, остаточного або тимчасового припинення застосування препарату через ПР. Усі ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості. До системно-органних класів, у межах яких повідомлялися ПРВППЛ будь-якої причинної обумовленості в учасників дослідження незалежно від схеми лікування, належали «Загальні розлади та реакції в місці застосування» (3 явища, про які повідомлялось у 3 учасників: 2 учасників, які отримували ритлецитиніб 30 мг у вигляді невідкритої капсули для дорослих, та 1 учасника, який отримував ритлецитиніб 30 мг у вигляді спрею з мікрокапсулами) і «Порушення з боку нервової системи» (2 явища, про які повідомлялося в 1 учасника, який отримував ритлецитиніб у вигляді капсул для дітей по 3 × 10 мг). Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не було розцінене головним дослідником як ПР. У цьому дослідженні не було виявлено жодних клінічно значущих відхилень від норми основних показників життєдіяльності, результатів електрокардіографії (ЕКГ), фізикального обстеження або інших спостережень, пов’язаних із безпекою пацієнтів
22. Висновок (заключення)	<u>ФК</u> • Порівняно з лікарською формою ритлецитинібу для дорослих у вигляді капсул, капсули для дітей 3 × 10 мг і лікарська форма у вигляді спрею з мікрокапсулами 30 мг мали подібні значення експозиції, з огляду на середні геометричні значення AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max}. Для лікарської форми ритлецитинібу у вигляді капсул для дітей 3 × 10 мг порівняно з невідкритими капсулами для дорослих 30 мг співвідношення для досліджуваного препарату / препарату порівняння (90%-й ДІ) скоригованих

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	середніх геометричних значень AUC_{inf} і C_{max} становило 102,50 % (94,21 %, 111,51 %) і 101,12 % (88,25 %, 115,87 %) відповідно. Аналогічно, для лікарської форми ритлецитинібу у вигляді спрею з мікрокапсулами 30 мг порівняно з невідкритими капсулами для дорослих 30 мг співвідношення для досліджуваного препарату / препарату порівняння (90%-й ДІ) скоригованих середніх геометричних значень AUC_{inf} і C_{max} становило 106,65 % (100,07 %, 113,66 %) і 90,11 % (78,49 %, 103,44 %) відповідно. • Значення T_{max}, $t_{½}$, CL/F і Vz/F були подібними після застосування разових доз невідкритих капсул для дорослих 30 мг, капсул для дітей 3 × 10 мг і спрею з мікрокапсулами 30 мг. <u>Безпека</u> • Капсули 10 мг, капсули 30 мг і спрей з мікрокапсулами в дозі 30 мг ритлецитинібу були безпечними та добре переносилися здоровими дорослими учасниками. <u>Оцінювання смаку</u> • Смак ритлецитинібу 30 мг у формі спрею з мікрокапсулами був прийнятним для здорових дорослих учасників
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 14225AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №23

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, 2-факторне перехресне дослідження фази 1 для демонстрації відсутності впливу повторних доз ритлецитинібу на фармакокінетику разових доз оральних стероїдних контрацептивів у здорових учасниць. Протокол B7981035
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 9 серпня 2019 р. до 16 жовтня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 29 (28 отримали обидва види лікування, а 1 — лише схему лікування B)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Таблиця 1. Первинні та вторинні цілі та кінцеві точки дослідження

Тип	Мета	Кінцева точка
Первинна		
Фармако-кінетика	Продемонструвати відсутність впливу повторних пероральних доз препарату PF-06651600 на ФК (AUC_{inf}) однієї дози комбінованого орального контрацептиву (ОК) в здорових учасниць	Значення AUC_{inf} для етинілестрадіолу та левоноргестрелу
Інше		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Безпека	Оцінити безпечність препарату PF-06651600 у разі спільного застосування з однією дозою комбінованого ОК у здорових учасниць	Параметри безпеки: лабораторні аналізи, повідомлення про ПР та основні показники життєдіяльності
	Фармако-кінетика	Охарактеризувати ФК однієї дози комбінованого ОК у здорових учасниць	Значення C_{max}, AUC_{last}, T_{max} і $t_{1/2}$ для етинілестрадіолу та левоноргестрелу
	Інше	Уможливити проведення пошукових досліджень за допомогою збирання біологічних зразків із передаванням до відповідних банків зразків, якщо це не заборонено місцевим законодавством або рішенням комісії з питань етики	Потенційні результати пошукового аналізу збережених у банку біологічних зразків (ці результати можуть бути або не бути отримані в контексті цього дослідження)

11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим, відкритим, 2-факторним перехресним дослідженням фази 1 із застосуванням повторних доз для оцінювання впливу повторних доз препарату PF-06651600 на фармакокінетику (ФК) разових доз комбінованих оральних контрацептивів (ОК) у здорових учасниць. Учасниці були рандомізовані для отримання 1 з 2 послідовностей лікування, як описано в табл. 2. Загалом у дослідження планувалося залучити приблизно 28 здорових жінок (по 14 на кожну послідовність лікування). Кожна послідовність лікування складалася з 2 періодів в одній фіксованій послідовності (табл. 2). **Таблиця 2. Послідовності лікування** **Послідовність** / **Період 1** / **Період вимивання** / **Період 2** 1 (n = 14) / Схема лікування A / Немає / Схема лікування B 2 (n = 14) / Схема лікування B / Принаймні 10 днів / Схема лікування A Схема лікування A: разова доза комбінованого ОК у вигляді 1 дози препарату Portia (етинілестрадіол і левоноргестрел) або еквівалентної таблетки для перорального застосування, що містить етинілестрадіол 30 мкг і левоноргестрел 150 мкг. Схема лікування B: разова доза комбінованого ОК у вигляді 1 дози препарату Portia (етинілестрадіол і левоноргестрел) або еквівалентної таблетки для перорального застосування, що містить етинілестрадіол 30 мкг і левоноргестрел 150 мкг, уранці на 10-й день після 9 днів застосування препарату PF-06651600 у дозі 50 мг 1 раз на добу. На 10-й день ранкову дозу препарату PF-06651600 та разову дозу комбінованого ОК вживали одночасно. Препарат PF-06651600 у дозі 50 мг 1 раз на добу застосовували до 13-го дня включно
12. Основні критерії включення	У цьому дослідженні брали участь здорові жінки, які не мають дітородного потенціалу, віком від 18 до 60 років на момент скринінгу
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваним препаратом є PF-06651600, інформація про нього наведена в табл. 3. Препарат PF-06651600 (50 мг) постачався у відділення клінічних досліджень (clinical research unit, CRU) спонсором нерозфасованим у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору разом з індивідуальними дозувальними контейнерами (з вологопоглиначем) для поштучного дозування. Препарат Portia (етинілестрадіол [EE] і левоноргестрел [ЛН]), таблетки для перорального застосування, що містять 30 мкг EE та 150 мкг ЛН, закупався CRU.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Таблиця 3. Опис досліджуваного препарату **Опис досліджуваного препарату** / **Номер партії постачальника** / **Номер партії компанії** / **Дозування / уміст діючої речовини** / **Лікарська форма** Препарат PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору / **SW-SDM** / 17-002315 / 50 мг / Таблетка
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	–
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання параметрів безпеки охоплювало побічні реакції (ПР), основні показники життєдіяльності, електрокардіографію (ЕКГ), лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки, збирання медичного анамнезу, фізикальні обстеження й аналіз на мікобактерії туберкульозу (МБТ)
18. Статистичні методи	<u>Фармакокінетика</u> Популяція для оцінювання концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату принаймні в 1 періоді лікування. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 з параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес принаймні в 1 періоді лікування. Параметри ФК ОК (ЕЕ та ЛН) після застосування однієї дози були отримані на основі профілів залежності концентрації від часу із застосуванням стандартних некомпартментних методів. Ефект взаємодії з параметрами ФК визначали за допомогою побудови 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) навколо оціночної різниці між досліджуваним лікуванням і лікуванням порівняння із застосуванням моделі зі змішаними ефектами на основі даних, перетворених за натуральним логарифмом. Було застосовано модель зі змішаними ефектами. ОК (ЕЕ та ЛН) у разі ізольованого застосування був препаратом порівняння, водночас ОК (ЕЕ та ЛН) у поєднанні з препаратом PF-06651600 був досліджуваним лікуванням. <u>Безпека</u> Вибірка для аналізу безпеки була визначена як усі учасники, які були рандомізовані в групу досліджуваного препарату та вжили щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Аналіз учасників проводився залежно від того, який препарат вони фактично отримували. Дані щодо безпеки повідомляли відповідно до стандартів звітності спонсора
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 00 Ч/29 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 53,2/54,0 (43/60) років Расова приналежність: Б/А/І: 27/00/02

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності не проводилося
21. Результати безпеки	Усі ПР виникали протягом періоду отримання повторних доз препарату PF-06651600 (до початку спільного застосування PF-06651600 та ОК), за винятком 1 ПР головного болю, що виник після застосування однієї дози ОК. У цьому дослідженні частота виникнення побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), була низькою, а ступінь тяжкості ПР, пов'язаних із лікуванням, був легким або помірним. У двох (2) учасників остаточно припинили досліджуване лікування через виникнення ПР після застосування повторних доз препарату PF-06651600 (до початку спільного застосування PF-06651600 та ОК). Випадків тимчасового припинення лікування та зниження дози внаслідок ПР не було. У цьому дослідженні не повідомлялося про СПР або тяжкі ПР. Жодні відхилення від норми результатів лабораторних аналізів, спостережень за основними показниками життєдіяльності або даних фізикального обстеження не були клінічно значущими
22. Висновок (заключення)	• Після застосування однієї дози оральних стероїдних контрацептивів із повторними дозами препарату PF-06651600 50 мг співвідношення скоригованих середніх геометричних значень AUC_{inf} і C_{max} (90%-й ДІ) порівняно з ізольованим застосуванням контрацептивних стероїдів становило 98,23 % (90,63 %, 106,45 %) і 92,26 % (84,02 %, 101,30 %) відповідно для ЕЕ; співвідношення скоригованих геометричних середніх AUC_{last} і C_{max} (90%-й ДІ) становило 87,88 % (82,72 %, 93,35 %) і 80,09 % (73,10 %, 87,75 %) відповідно для ЛН. Оцінка AUC_{inf} і AUC_{last} для ЕЕ та ЛН відповідно вказує на відсутність впливу повторних доз препарату PF-06651600 у дозі 50 мг на ФК одноразової дози оральних стероїдних контрацептивів. • Препарат PF-06651600 загалом добре переносився та виявився безпечним у здорових учасниць у разі спільного застосування з однією дозою комбінованого ОК
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A226C2AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №24

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите дослідження фази 1 з однією групою для вивчення фармакокінетики ритлецитинібу в разі повторного (протягом 10 днів) перорального застосування в дозі 200 мг за участю здорових дорослих учасників із Китаю. Протокол B7981036
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 жовтня 2020 р. до 19 листопада 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Загалом 9 (усі учасники отримали лікування)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі та кінцеві точки представлені в табл. S1.

Таблиця S1. Первинні цілі дослідження та кінцеві точки

Тип	Мета	Ціль
Первинна		
Фармакокінетика (ФК) і безпечність	• Оцінити фармакокінетику та безпечність препарату PF-06651600 після одноразового та багаторазового перорального застосування препарату PF-06651600 у здорових молодих дорослих учасників із Китаю	• Основні показники ФК для концентрації препарату PF-06651600 у плазмі, якщо можливо з огляду на отримані дані: • Разова доза: максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час досягнення C_{max} (T_{max}), площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

			(AUC_{inf}), площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню (AUC_{last}), термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) і площа під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до 24 годин (AUC_{24}), середній час утримування (mean residence time, MRT), уявний об'єм розподілу (V_x/F) та уявний кліренс (CL/F). • Повторні дози: Cmax, Tmax, площа під кривою залежності концентрації від часу в інтервалі дозування tau (AUCtau) (tau = 24 години), t1/2, спостережуваний коефіцієнт накопичення (Rac), спостережуваний коефіцієнт накопичення для Cmax (Rac,Cmax), а також AUCtau та найнижча спостережувана концентрація протягом інтервалу дозування (Cmin), середня концентрація для інтервалу дозування (Cav), MRT, уявний об'єм розподілу в стаціонарному стані (Vss/F), CL/F, коливання між максимальною та мінімальною концентраціями (peak-trough fluctuation, PTF), коливання між максимальною та мінімальною концентраціями за низьких концентрацій (peak-trough swing, PTS) та коефіцієнт накопичення в стаціонарному стані

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>(Rss).
• Безпечність: побічні реакції (ПР), вимірювання основних показників життєдіяльності (артеріального тиску, частоти пульсу та температури тіла), електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, результати фізикального обстеження та лабораторні аналізи для визначення клінічної безпеки пацієнтів</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>11. Дизайн клінічного випробування</td><td>Відкрите дослідження з однією групою та застосування повторних доз за участю здорових молодих дорослих чоловіків і/або жінок із Китаю. Було заплановано включити в дослідження приблизно 9 учасників, щоб гарантувати, що загалом 8 учасників, яких можна оцінити (з усіма первинними параметрами ФК), завершать дослідження. Учасники були госпіталізовані до відділення клінічних досліджень (clinical research unit, CRU) у день −1 — за 1 день до застосування першої дози досліджуваного препарату. Досліджуваний препарат вживали один (1) раз на добу з 1-го по 10-й день</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>У цьому дослідженні брали участь здорові китайці молодого віку (від 18 до 45 років)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Препарат PF-06651600 200 мг (у вигляді 4 таблеток по 50 мг) 1 раз на добу призначали перорально кожному учаснику протягом 10 днів приблизно о 08:00 годині (± 2 години) після втримання від уживання їжі протягом ночі тривалістю принаймні 10 годин.
Досліджуваний препарат (ДП), який постачався, описаний нижче.
Таблиця S2. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору</td><td>Не застосовується (Н/З)</td><td>19-000952</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало ПР, основні показники життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях, фізикальне обстеження та лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>ФК
Вибірка для аналізу концентрації: популяція для оцінювання концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	пацієнти, які були залучені до дослідження й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації препарату. Вибірка для аналізу параметрів: популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі пацієнти, які були залучені до дослідження й отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 з параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес. Аналіз концентрації з погляду ФК і показників ФК виконували за допомогою описової статистики. *Безпека* Вибірка для аналізу безпеки: усі учасники, яким був призначений ДП і які вжили щонайменше 1 дозу ДП. Аналіз учасників проводився залежно від того, який препарат вони отримували. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі й узагальнені в термінах описової статистики, де це доречно
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 06 Ч/03 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 28,7/30,0 (21/37) років Расова приналежність: Б/А/І: 00/09/00
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності не проводилося
21. Результати безпеки	Загалом у 7 (77,8 %) учасників було зареєстровано 16 ПР будь-якої причинної обумовленості, і 9 ПР у 7 (77,8 %) учасників уважалися такими, що пов’язані з лікуванням. Не повідомлялося про серйозні ПР, тяжкі ПР, припинення застосування препарату через ПР, зниження дози або тимчасове припинення застосування препарату через ПР. У п’яти учасників спостерігалися відхилення від норми, які відповідали визначеним критеріям відхилень для визначення потенційної клінічної небезпеки. Відхилення від норми кількості лімфоцитів в 1 учасника було розцінене дослідником як клінічно значуще з медичного та наукового погляду й було зареєстроване як ПР «зниження кількості лімфоцитів». У решти 4 учасників, на думку дослідника, відхилення від норми не мали клінічного значення. У цьому дослідженні жоден учасник не відповідав критеріям категорійного узагальнення основних показників життєдіяльності або параметрів ЕКГ
22. Висновок (заключення)	• У 1-й день системні експозиції, виміряні за середніми геометричними значеннями AUC_{24} і C_{max}, становили 3963 нг·год/мл і 1848 нг/мл відповідно. Після багаторазового застосування на 10-й день середні геометричні значення AUC_{tau} та C_{max} становили 5238 нг·год/мл і 1964 нг/мл відповідно. • Після одноразового та багаторазового застосування середні значення $t_{½}$ становили 1,702 години

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	та 1,894 години відповідно. • Після багаторазового застосування один раз на добу протягом 10 днів коефіцієнти накопичення в плазмі крові, розраховані на основі AUC_{tau} (R_{ac}), C_{max} (R_{ac}, C_{max}) і R_{ss}, становили 1,321; 1,062 і 1,324 відповідно. Середнє геометричне значення R_{ss} було більше за 1, що свідчить про дещо більше, ніж лінійне збільшення експозиції препарату PF-06651600 за багаторазового застосування. • Препарат PF-06651600 був загалом безпечним і добре переносився здоровими учасниками з Китаю
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №25

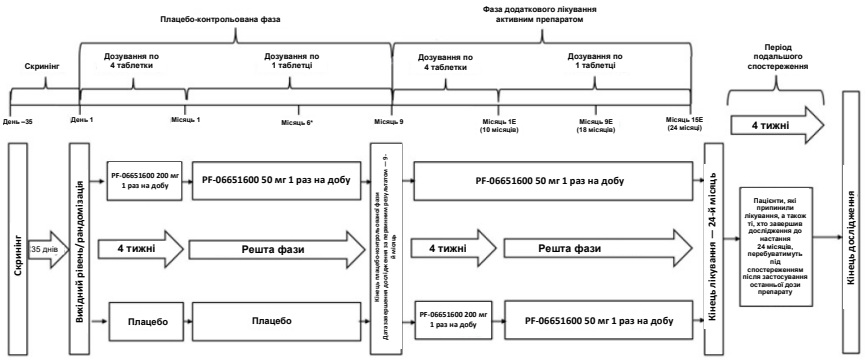
1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (окремим досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 2а для вивчення безпечності ритлецитинібу (PF-06651600) у дорослих учасників з осередковою алопецією, Протокол B7981037
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 вересня 2020 р. до 4 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Канада, Польща, США
9. Кількість досліджуваних	Загалом 71
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Таблиця S1. Цілі та кінцеві точки дослідження**

Тип	Ціль	Кінцеві точки
Первинна		
Безпечність	- Оцінити міжпікову латентність I–V на акустичних стовбурових викликаних потенціалах (АСВП) у дорослих учасників з осередковою алопецією (ОА), які отримували лікування ритлецитинібом	- Відхилення від вихідного рівня показників міжпікової латентності I–V на АСВП за інтенсивності стимулу 80 дБ на 9-му місяці
Вторинні		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Безпечність	- Оцінити міжпікову латентність I–V на акустичних стовбурових викликаних потенціалах (АСВП) у дорослих учасників з вогнищевою алопецією (ВА), які отримували лікування ритлецитинібом - Оцінити аксональну дистрофію[a] інтраепідермальних нервових закінчень у динаміці в дорослих учасників з ВА, які отримували лікування ритлецитинібом. - Оцінити щільність інтраепідермальних нервових волокон (ЩІЕНВ) у динаміці в дорослих учасників з ВА, які отримували лікування ритлецитинібом. - Оцінити амплітуду V піка на АСВП у динаміці в дорослих учасників з ВА, які отримували лікування ритлецитинібом. - Оцінити наявність V піка на АСВП у динаміці в дорослих учасників з ВА, які отримували лікування ритлецитинібом. - Оцінити довгострокову безпечність і переносимість ритлецитинібу в дорослих і підлітків з ВА	- Відхилення від вихідного рівня показників міжпікової латентності I–V на АСВП за інтенсивності стимулу 80 дБ на 6-му місяці, місяцях 9Е та 15Е. - Відхилення від вихідного рівня показників аксональної дистрофії[a] за результатами пункційної біопсії шкіри на 9-му місяці та місяці 15Е. - Відхилення від вихідного рівня показників ЩІЕНВ за результатами пункційної біопсії шкіри на 9-му місяці та місяці 15Е. - Відхилення від вихідного рівня амплітуди V піка на АСВП за інтенсивності стимулу 80 дБ на 6-му, 9-му місяцях, місяцях 9Е та 15Е. - Відсутність V піку на АСВП за інтенсивності стимулу від 80 дБ до 40 дБ на 6-му, 9-му місяцях, місяцях 9Е та 15Е. - Частота реєстрації побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), серйозних ПРВППЛ (СПРВППЛ) і побічних реакцій (ПР), що призводять до припинення застосування препарату. - Частота клінічно значущих відхилень від норми основних показників життєдіяльності. - Частота клінічно значущих відхилень від норми клініко-лабораторних показників
	Ефективність	- Оцінити відповідь на ритлецитиніб, виміряну за допомогою шкали SALT, у дорослих учасників з ВА. - Оцінити відповідь на ритлецитиніб, виміряну за допомогою опитувальника PGI-C, у дорослих учасників з ВА	- Відхилення від вихідного рівня загального бала та бала ВА за шкалою SALT[6] на 9-му місяці та в інших часових точках. - Відповідь за PGI-C на 9-му місяці та в інших часових точках визначалася як оцінка «значно покращилась» або «помірно покращилась»
	Скорочення: ВА — вогнищева алопеція; ПР — побічна реакція; АСВП — акустичний стовбуровий викликаний потенціал; дБ — децибел; ЩІЕНВ — щільність інтраепідермальних нервових волокон; PGI-C — опитувальник		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	загального враження пацієнта про зміни; SALT — шкала тяжкості ступеня алопеції; ПРВППЛ — побічна реакція, яка виникла після початку лікування; СПРВППЛ — серйозна побічна реакція, яка виникла після початку лікування. [а] У цьому звіті для опису результатів використовується термін «аксональні набряки», а не «аксональна дистрофія». [б] Бал ОА за шкалою SALT — це кількість втраченого волосся на голові внаслідок ОА.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням фази 2a в паралельних групах для оцінки безпечності й переносимості ритлецитинібу, зокрема оцінювання АСВП та інтраепідермальних нервових волокон (ІЕНВ), у дорослих віком від 18 до ≤ 50 років із втратою волосся на голові внаслідок ОА ≥ 25 %. Приблизно 60 дорослих були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 для отримання ритлецитинібу або плацебо. Загальна тривалість участі в дослідженні мала становити приблизно 26 місяців (див. рисунок S1). На 9-му місяці плацебо-контрольована фаза завершилась і всі пацієнти могли перейти до фази додаткового лікування активним препаратом та отримати ритлецитиніб. На 6-му місяці будь-який пацієнт із загальним балом за шкалою SALT ≤ 75 на вихідному рівні (ВР) мав можливість перейти до фази додаткового лікування активним препаратом, якщо його загальний бал за шкалою SALT на 6-му місяці збільшився порівняно з ВР на ≥ 25 балів. У цьому звіті групи лікування під час плацебо-контрольованої фази позначаються як 200/50 мг і плацебо. Групи лікування під час фази додаткового лікування активним препаратом позначаються як Ext 50 мг і Ext pbo-200/50 мг. **Рисунок S1. Дизайн дослідження**  E — фаза додаткового лікування активним препаратом. * Будь-якому пацієнту із загальним балом за шкалою SALT ≤ 75 на вихідному рівні буде надана можливість перейти до фази додаткового лікування активним препаратом на 6-му місяці, якщо його загальний бал за шкалою SALT на 6-му місяці збільшився порівняно з вихідним рівнем на ≥ 25 балів.
12. Основні критерії включення	У це дослідження включали дорослих із втратою волосся внаслідок ОА (включно з тотальною алопецією (ТА) і універсальною алопецією (УА)) ≥ 25 %, виміряною за допомогою шкали SALT під час скринінгу. Пацієнти мали пройти звичайне неврологічне обстеження, мати нормальний слух і АСВП. До участі в дослідженні допускалися пацієнти зі стабільним одностороннім синдромом зап'ястного каналу або стабільним одностороннім ліктьовим защемленням за результатами неврологічного обстеження або в анамнезі
13. Досліджуваний лікарський засіб,	Досліджуваними препаратами були ритлецитиніб і відповідне плацебо. Як у плацебо-контрольованій фазі, так і у фазі додаткового лікування активним препаратом кожен пацієнт отримував загалом 4 таблетки

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td>спосіб застосування, сила дії</td><td>1 раз на добу протягом початкового 4-тижневого періоду та 1 таблетку 1 раз на добу протягом решти фази дослідження. Для збереження засліплення пацієнти, які отримували ритлецитиніб під час плацебо-контрольованої фази, отримували 1 таблетку 1 раз на добу ритлецитинібу та 3 таблетки 1 раз на добу плацебо, тобто загалом 4 таблетки 1 раз на добу протягом початкового 4-тижневого періоду фази додаткового лікування активним препаратом. Ритлецитиніб і відповідне плацебо були централізовано надані спонсором.

Таблиця S2. Опис досліджуваного втручання
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного втручання</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування/вміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма: капсули</th></tr>
<tr><td>PF-06651600-15, 50 мг, таблетки від білого до майже білого кольору</td><td>Не застосовно

(Н/З)

20-002773</td><td>18-003615
19-000953
19-001387
19-001388
20-DP-00234</td><td>50 мг,

50 мг</td><td>Таблетки

Таблетки</td></tr>
<tr><td>Плацебо, таблетки діаметром 10 мм</td><td>Н/З</td><td>18-001557
19-004090</td><td>0 мг</td><td>Таблетки</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>Таблетки плацебо 0 мг</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Оцінка ефективності була вторинною кінцевою точкою:

SALT — це кількісна оцінка ступеня тяжкості ВА, що базується на втраті термінального волосся на шкірі голови. Загальний бал за шкалою SALT не розрізняє причини втрати волосся, тобто описує ступінь втрати волосся незалежно від етіології. Бал за шкалою SALT, не пов’язаний з ВА, описує втрату волосся на голові з усіх інших причин, крім ВА. Бал ВА за шкалою SALT = загальний бал за шкалою SALT – бал за шкалою SALT, не пов’язаний з ВА.

В опитувальнику PGI-C учасника просять оцінити покращення або погіршення стану ВА порівняно з початком дослідження за допомогою одного пункту: «З початку дослідження вогнищева алопеція в мене: …». Пацієнти вибирали одну із семи відповідей від «значно покращилася» до «значно погіршилася»</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання параметрів безпеки охоплювало аудіологічне обстеження й оцінювання АСВП, неврологічні обстеження, оцінювання ЩІЕНВ та аксональних набряків за результатами пункційної біопсії шкіри, моніторинг ПР і серйозних побічних реакцій (СПР), результати лабораторних досліджень, основні показники життєдіяльності, електрокардіограму (ЕКГ) і фізикальні обстеження.
18. Статистичні методи	<u>Ефективність</u> Аналіз ефективності охоплював усіх рандомізованих учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Дані були узагальнені відповідно до призначеного препарату. У плацебо-контрольованій фазі зміни від вихідного рівня (ЗВР) загального бала та бала ВА за шкалою SALT були проаналізовані за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, де ВР, група лікування, візит і взаємодія з ефектом фактору лікування залежно від візиту були фіксованими ефектами, а пацієнт — випадковим ефектом з припущенням щодо неструктурованої коваріаційної матриці. Для фази додаткового лікування активним препаратом описова статистика буде представлена в розрізі груп початкового лікування. Будуть використані дані спостережень. Щодо відповіді за PGI-C, то для плацебо-контрольованої фази було представлено числові й відсоткові дані з 95%-м довірчим інтервалом (ДІ) (на основі методу Клопера — Пірсона) за групами лікування, а також різницю в лікуванні з 95%-м ДІ (на основі точного методу Чана та Чжана). Пацієнти, які з будь-якої причини припинили участь у дослідженні або перейшли до фази додаткового лікування активним препаратом до 9-го місяця, уважалися такими, що не відповіли на лікування. Для фази додаткового лікування активним препаратом числові та відсоткові дані з 95%-м ДІ (на основі методу Клопера — Пірсона) за групами початкового лікування буде представлено на основі даних спостережень. <u>Безпечність</u> Аналіз безпечності охоплював усіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Аналіз учасників проводили відповідно до препарату, який вони фактично отримували. ЗВР міжпікової латентності I–V було проаналізовано за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, де ВР, група лікування, візит і взаємодія з ефектом фактору лікування залежно від візиту були фіксованими ефектами, а пацієнт — випадковим ефектом з припущенням про неструктуровану коваріаційну матрицю. Щодо учасників, які перейшли до фази додаткового лікування активним препаратом на 6-му місяці, аналіз плацебо-контрольованого періоду охоплював лише їхні дані протягом 6-го місяця. Для даних фази додаткового лікування активним препаратом буде представлено описову статистику. Для ЗВР амплітуди V піка на АСВП використовувався той самий метод лінійної моделі змішаних ефектів, що й для міжпікової латентності I–V, для даних 6-го та 9-го місяців. Для даних фази додаткового лікування активним препаратом буде представлено описову статистику.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Відсутність V піка на даних АСВП була узагальнена описово з використанням кількості та відсотка учасників за групами лікування на кожному рівні інтенсивності. Для ЗВР у відсотковому вмісті ІЕНВ з аксональними набряками та ЩІЕНВ за результатами пункційної біопсії шкіри були представлені дані описової статистики для безперервних змінних. ЩІЕНВ вимірювали методом підрахунку кількості волокон і відгалужень волокон, які автономно перетнули шкірно-епідермальний бар'єр (базальну мембрану). Вторинне розгалуження було виключено з кількісного підрахунку, а фрагменти не враховувалися. Довжину гістологічного зрізу (мм) і лінійну щільність епідермальних нервових волокон вимірювали як кількість інтраепідермальних нервових волокон на 1 мм. Аксональні набряки підраховували за аксонами. Будь-яке ІЕНВ з одиничним або множинним набряком уважалося одиничним явищем, тобто як один аксон з аксональним набряком. Для кожного пацієнта дані були представлені як відсотковий уміст ІЕНВ із будь-якою кількістю набряків. У цьому звіті про клінічне дослідження (ЗКД) кінцева точка «аксональна дистрофія» означає відсотковий уміст ІЕНВ з аксональними набряками. Частота виникнення явищ, пов'язаних з безпекою, значущих клінічних відхилень, відхилень ЕКГ та в основних показниках життєдіяльності була узагальнена в термінах описової статистики з використанням числових і відсоткових даних.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 21 Ч/50 Ж Середній вік/медіана віку (мін./макс.): 34,7/35,0 (18/50) року Расова приналежність: Б/А/І: 54/03/14
20. Результати ефективності	Усі оцінки ефективності були вторинними кінцевими точками. **ЗВР у загальному балі та балі ВА за шкалою SALT до 9-го місяця** Бали ОА за шкалою SALT знижувалися від ВР до 9-го місяця, водночас середньоквадратичне значення (СКЗ) ЗВР у балах ВА за шкалою SALT ставало більш від'ємним, що свідчило про покращення в разі застосування дози 200/50 мг. На 3-му, 6-му та 9-му місяцях зниження СКЗ ЗВР у балі ВА за шкалою SALT було більшим у разі застосування дози 200/50 мг (–23,0; –35,2 та –38,2 відповідно), ніж у разі застосування плацебо (–2,7; –5,1 і –6,8 відповідно). З 95%-го ДІ для різниці між групами в усіх часових точках було виключено нуль. Результати для загальних балів за шкалою SALT відповідають результатам, отриманим для балів ВА за шкалою SALT. **Відповідь за опитувальником PGI-C до 9-го місяця визначалась як**

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	оцінка «значно покращилась» або «помірно покращилась» Більша частка учасників із групи 200/50 мг дали відповіді за опитувальником PGI-C (які визначалися як оцінки «значно покращилась» або «помірно покращилась») порівняно з групою плацебо на 3-му, 6-му та 9-му місяцях (55,6 %; 58,3 % і 52,8 % відповідно). З 95%-го ДІ для різниці між групами на 3-му, 6-му та 9-му місяцях було виключено нуль
21. Результати безпеки	**Первинна кінцева точка** **ЗВР міжпікової латентності I–V на АСВП за інтенсивності стимулу 80 дБ на 9-му місяці** Середнє значення (СВ) на ВР міжпікової латентності I–V на АСВП за 80 дБ становило 4,085 (0,1614) у групі 200/50 мг і 3,989 (0,1946) у групі плацебо для правої сторони, 4,103 (0,1531) у групі 200/50 мг і 3,988 (0,2235) — у групі плацебо для лівої сторони. На 9-му місяці - Значущих змін порівняно з ВР ні в групі 200/50 мг, ні в групі плацебо для жодної зі сторін не було. Усі 95%-ві ДІ для ЗВР містили 0. - Помітних відмінностей у ЗВР міжпікової латентності I–V ні в групі 200/50 мг, ні в групі плацебо для жодної зі сторін не було. 95%-й ДІ для відмінностей містив 0. - Середні значення міжпікової латентності I–V залишалися в межах діапазону опублікованих нормативних даних (середнє значення [СВ]: 4,0 [0,21] мс), що використовуються для визначення відповідності критеріям для включення учасників до дослідження. Загальноприйнятого показника збільшення міжпікової латентності I–V, який мав би клінічне значення, наразі не визначено; однак аудіологи часто використовують > 2 СВ (0,42 мс) понад опубліковане середнє значення (4,0 мс) як відправну точку для посилення спостереження. В 1 пацієнта з групи плацебо міжпікова латентність I–V перевищувала 2 СВ від опублікованого середнього значення (середнє значення [СВ]: 4,0 [0,21] мс) на 9-му місяці. Результати АСВП для цього пацієнта не виявили жодних проблем з неврологічної безпеки. **Вторинні кінцеві точки** **ЗВР міжпікової латентності I–V на АСВП за інтенсивності стимулу 80 дБ на 6-му місяці** На 6-му місяці - Значущих змін порівняно з ВР ні в групі 200/50 мг, ні в групі плацебо для жодної зі сторін не було. Усі 95%-ві ДІ для ЗВР містили 0. - Помітних відмінностей у міжпіковій латентності I–V між 2 групами

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

для жодної зі сторін не було. 95%-й ДІ для відмінностей містив 0.

- Середні значення міжпікової латентності I–V залишалися в межах діапазону опублікованих нормативних даних (середнє значення [СВ]: 4,0 [0,21] мс), що використовуються для визначення відповідності критеріям для включення учасників до дослідження. Не було виявлено жодного пацієнта з подовженою міжпіковою латентністю I–V, яка перевищувала би 2 СВ від опублікованого середнього значення (середнє значення [СВ]: 4,0 [0,21] мс) на 6-му місяці.

ЗВР амплітуди V піка на АСВП за інтенсивності стимулу 80 дБ до 9-го місяця

Середні значення (СВ) на ВР (мкВ) амплітуди V піка на АСВП за 80 дБ у групі 200/50 мг (для правої сторони: 0,573 [0,1794], для лівої сторони: 0,562 [0,2002]) і плацебо (для правої сторони: 0,574 [0,2021], для лівої сторони: 0,556 [0,1927]) були подібними. На 6-му та 9-му місяцях у групах 200/50 мг і плацебо спостерігалися мінімальні зміни порівняно з ВР (зменшення до –0,051 мкВ) і відсоткові зміни порівняно з ВР (зменшення до –7,557 %). Помітних відмінностей у відхиленні амплітуди або відсотковому відхиленні амплітуди від ВР між 2 групами для жодної зі сторін не було.

Відсутність V піку на АСВП за інтенсивності стимулу від 80 дБ до 40 дБ до 9-го місяця

Усі пацієнти мали V пік на АСВП за інтенсивності стимулу від 80 дБ до 40 дБ до 9-го місяця, за винятком 1 пацієнта з групи 200/50 мг, у якого не реєструвався V пік на АСВП за 40 дБ із правої сторони на 9-му місяці. Це явище було одностороннім і демонструвало коливання наявності або відсутності V піку з різною інтенсивністю під час повторного оцінювання починаючи з 6-го місяця. Чутливість слуху залишалася нормальною від скринінгу до 9-го місяця. Цей випадок було розглянуто групою експертів-нейроаудіологів, які дійшли висновку, що немає жодних доказів порушення нейронної передачі в слуховому нерві або слуховому стовбурі головного мозку та що ймовірним поясненням відсутності V піку було те, що амплітуда викликаної відповіді була занадто малою, щоб її можна було ідентифікувати на електроенцефалограмі.

ЗВР у ЩІЕНВ за результатами пункційної біопсії шкіри на 9-му місяці

Значення ЩІЕНВ (/мм) на ВР за результатами пункційної біопсії шкіри в групі 200/50 мг (середнє значення [СВ]: 10,2 [3,81], медіана [квартиль 1 {Q1}; квартиль 3 {Q3}]: 9,8 [7,4; 13,3]) і плацебо (середнє значення [СВ]: 11,0 [3,95], медіана [Q1; Q3]: 10,7 [7,7; 13,6]). Як на початку, так і наприкінці плацебо-контрольованої фази (КП) (9-й місяць [або 6-й місяць для 2 учасників, які ввійшли до фази додаткового лікування активним препаратом на 6-му місяці]) середнє значення (СВ) і медіана (Q1; Q3) ЩІЕНВ для груп 200/50 мг і плацебо відповідали діапазонам опублікованих нормативних даних (середнє

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

значення [СВ]: 9,8 [3,6]/мм до 13,8 [6,7]/мм, медіана: 6,6 [5,3; 9,0]/мм). У групах ритлецитинібу та плацебо жодних відхилень у середньому або медіанному значеннях ЩІЕНВ на момент КП виявлено не було. Після 9 місяців лікування ритлецитинібом або плацебо стійкого характера відхилень виявлено не було.

В 1 пацієнта з групи 200/50 мг з [redacted] в анамнезі спостерігалися симптоми гіпестезії в нижніх кінцівках, які спочатку мали періодичний характер та стали хронічними. У цього пацієнта спостерігалося зниження ЩІЕНВ від ВР до 9-го місяця на –4,2 волокна/мм. На момент винесення первинної експертної оцінки реакціями, що становлять інтерес (PCI) для винесення експертної оцінки, були парестезія та дизестезія (але не периферична нейропатія). У трьох інших учасників, у яких спостерігалося подібне або більше зниження ЩІЕНВ від ВР до 9-го місяця (2 в групі 200/50 мг і 1 у групі плацебо), неврологічних клінічних суб'єктивних чи об'єктивних ознак не було.

ЗВР у відсотковому вмісті ІЕНВ з аксональними набряками за результатами пункційної біопсії шкіри на 9-му місяці

Відомо, що внутрішньоепідермальні аксональні набряки виникають із низькою, але змінною частотою у здорових людей у дистальному відділі гомілкової кістки. У цьому дослідженні медіана (Q1; Q3) на ВР відсоткового вмісту ІЕНВ з аксональними набряками за результатами пункційної біопсії шкіри в групах 200/50 мг (1,0 % [0,0 %; 3,0 %]) і плацебо (1,0 % [0,0 %; 3,0 %]) була подібною. ЗВР у відсотковому вмісті ІЕНВ з аксональними набряками між групами 200/50 мг і плацебо було мінімальним і подібним на момент КП (9-й місяць [або 6-й місяць для 2 учасників, які ввійшли до фази додаткового лікування активним препаратом на 6-му місяці]). Вона не свідчила про стійкий характер відхилень після 9 місяців лікування ритлецитинібом або плацебо. Очевидних відмінностей між групами 200/50 мг і плацебо виявлено не було.

Побічні реакції

Загалом у 53 (74,6 %) учасників на момент проведення ПКД було зареєстровано 141 ПРВППЛ (будь-якої причинної обумовленості), з яких 22 ПРВППЛ, що були зареєстровані в 15 (21,1 %) учасників, дослідник уважав такими, що пов'язані з лікуванням. Більша частка учасників із групи 200/50 мг повідомляла про ПРВППЛ або припиняла застосування препарату/мали перерву в застосуванні через ПР.

Випадків смерті зареєстровано не було. У двох учасників спостерігалися СПР: 1 пацієнт із групи плацебо мав перелом плечової кістки (тяжкий, не пов'язаний з лікуванням, пацієнт одужав); 1 пацієнт у групі Ext 50 мг мав артеріїт Такаясу (не пов'язаний з лікуванням, пацієнт не одужав) і був виключений з дослідження через ПР.

Більшість ПРВППЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості. Тяжкі ПР виникли у 2 (2,8 %) учасників, обидва з групи плацебо: 1 пацієнт отримав перелом плечової кістки (також класифікований як СПР) під час інтенсивних [redacted] вправ і ще 1 пацієнт отримав травму

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

кінцівки, коли [redacted]..

Один пацієнт із групи 200/50 мг припинив застосування досліджуваного препарату через ПР «простатит», але продовжував здійснювати візити в межах дослідження, не вживаючи досліджуваний препарат.

Загалом 7 учасників мали перерву в застосуванні досліджуваного препарату через ПР (6 у групі 200/50 мг і 1 у групі плацебо), з яких 3 пацієнти з групи 200/50 мг переривали застосування препарату через ПР, пов'язані з лікуванням (діарея, блювання; постпроцедурна геморагія (кровотеча з місця проведення біопсії); кропив'янка).

ПРВППЛ, про які повідомлялося найчастіше (за переважним терміном (ПТ), >5 %) у загальній популяції: коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) (8,5 %), назофарингіт, головний біль (по 7,0 %), акне, пустульозні акне, нудота, блювання, інфекція верхніх дихальних шляхів (ІВДШ), запаморочення та гіпестезія (по 5,6 %). З них про назофарингіт, головний біль, пустульозні акне, блювання, ІВДШ та запаморочення повідомлялось у більшої частки учасників із групи 200/50 мг, ніж учасників із групи плацебо.

Інші побічні реакції, що становлять інтерес із міркувань безпеки
В одного пацієнта з групи 200/50 мг на 30-й день дослідження зареєстрована інфекція вірусом вітряної віспи (легкого ступеня тяжкості, не пов'язана з лікуванням). Реакція відповідала критеріям як така, що підлягає експертизі зовнішнім Комітетом із розгляду опортуністичних інфекцій, і була визнана опортуністичною інфекцією у формі мультидерматомного оперізувального герпесу (ураження несуміжних або > 2 суміжних дерматомів). ПР було локалізовано, і як лікування пацієнт отримав противірусну терапію. ПР було визнано такою, що минула.

Не було зареєстровано жодної ПР туберкульозу.

Не було побічних реакцій, визнаних зовнішнім Комітетом із серцево-судинних захворювань такими, що відповідають критеріям серцево-судинних PCI.

ПРВППЛ у 9 учасників (4 в групі 200/50 мг, 5 у групі плацебо) були визнані такими, що відповідають критеріям неврологічних термінів PCI. Визначені терміни PCI охоплювали парестезію та дизестезію (6), астенію (1), сонливість (1) і запаморочення (що не оцінене як вертіго чи пресинкопе) (1). Жодна з них не відповідала критеріям терміну PCI «периферична нейропатія». Жоден випадок не відповідав критеріям визначення як аудіологічного терміну PCI.

Жодна ПРВППЛ не була визнана злоякісною.

Загалом 7 (9,9 %) учасників мали пов'язані з COVID-19 ПРВППЛ (COVID-19 або позитивний тест на SARS-CoV-2), зареєстровані під час плацебо-контрольованої фази. Кількість учасників із ПРВППЛ,

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	пов'язаними з COVID-19, між групами 200/50 мг (4) і плацебо (3) була подібною. Усі ці ПРВППЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості й були визнані такими, що минули. Жодна з цих реакцій не була визнана СПР і не призвела до припинення або перерви в застосуванні досліджуваного препарату. **Клініко-лабораторні дослідження** Клінічно значущих відхилень середніх значень від ВР не спостерігалося. СПР, пов'язаних із відхиленнями від норми лабораторних показників, зареєстровано не було. Не було жодних лабораторних показників, які відповідали би визначеним протоколом критеріям припинення лікування. **Основні показники життєдіяльності й ЕКГ** У небагатьох учасників основні показники життєдіяльності чи QTcF після ВР відповідали попередньо визначеним критеріям. Жоден учасник не відповідав визначеним протоколом критеріям припинення лікування: підтверджений QTcF > 500 мс або збільшення QTcF > 60 мс від ВР.
22. Висновок (заключення)	**Ефективність** - Ритлецитиніб 200/50 мг перевершував плацебо за кінцевими точками, оціненими клініцистами (ЗВР за шкалою SALT) і пацієнтами (відповідь за опитувальником PGI-C). **Безпечність** - Ритлецитиніб загалом був безпечним і добре переносився. - До 9-го місяця помітних середніх відхилень від ВР у міжпіковій латентності I–V на АСВП в разі застосування ритлецитинібу 200/50 мг або плацебо, а також помітних відмінностей у середніх показниках міжпікової латентності I–V між цими 2 групами виявлено не було. Середні значення міжпікової латентності I–V залишилися в межах опублікованих нормативних даних. - До 9-го місяця в групах ритлецитинібу 200/50 мг і плацебо спостерігалися мінімальні зміни від ВР і відсоткові відхилення від ВР в амплітуді V піку на АСВП за 80 дБ. Помітних відмінностей у змінах амплітуди або відсоткових відхиленнях амплітуди від ВР між цими 2 групами не було. - ЗВР до 9-го місяця в середньому або медіанному значеннях ЩІЕНВ або у відсотковому вмісті ІЕНВ з аксональними набряками була мінімальною та подібною в групах ритлецитинібу 200/50 мг і плацебо. - Випадків смерті зареєстровано не було. В учасників, які отримували ритлецитиніб, не було зареєстровано жодних серйозних ПР. СПР рівномірно розподілялися між групами (1 пацієнт у групі плацебо й 1 пацієнт у групі Ext 50 мг). Порівняно з плацебо, у більшої частки учасників, які вживали ритлецитиніб, виникали ПР, що призводили до припинення/переривання лікування досліджуваним препаратом.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	- У разі застосування ритлецитинібу 200/50 мг спостерігалася 1 опортуністична інфекція (оперізувальний герпес, локалізований). Ця ПР була легкого ступеня тяжкості та не була пов'язана з лікуванням. - Кількість учасників із ПРВППЛ, визнаних такими, що відповідають критеріям неврологічних термінів PCI, рівномірно розподілялася між групами лікування в плацебо-контрольованій фазі. Не було реакцій, які відповідали би критеріям визначення аудіологічних термінів PCI для сенсоневральної приглухуватості або центрального порушення слухового сприйняття. - Клінічно значущих змін середніх лабораторних показників загального аналізу крові, ліпідів, функції печінки та біохімічних аналізів порівняно з ВР не спостерігалося. Клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності зареєстровано не було.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №26

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 із двома групами для оцінки зайнятості мішеней і функціонального інгібування кіназ JAK3 та TEC одноразовими дозами ритлецитинібу в здорових дорослих учасників, протокол B7981045
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 жовтня 2021 р. до 14 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 16. Усі учасники отримали той чи інший вид лікування
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Таблиця S1. Цілі дослідження та кінцеві точки**

Тип	Мета	Кінцеві точки
Первинна		
ФД	Охарактеризувати зайнятість мішеней (Target Occupancy, TO) кіназами JAK3 та TEC у мононуклеарних клітинах периферичної крові (МКПК) після одноразового перорального застосування ритлецитинібу	Відсоток TO для кіназ JAK3 і TEC (BTK, ITK, RLK/TXK, TEC і BMX)
Вторинна		
Фармако-кінетика (ФК)	Оцінити експозицію ритлецитинібу в плазмі крові протягом 48 годин після одноразового перорального застосування	Параметри ФК ритлецитинібу в плазмі крові: C_{max}, T_{max}, C_{last}, C_{av}, AUC_{last} та AUC_{24}

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Безпека	Оцінити безпечність і переносимість пероральної дози ритлецитинібу в разі його ізольованого застосування в здорових дорослих учасників	Оцінювання ПРВППЛ, клініко-лабораторні аналізи та вимірювання основних показників життєдіяльності
	Третинна		
	Фармако-динаміка (ФД)	Охарактеризувати взаємозв'язок між ТО в МКПК та експозицією ритлецитинібу в плазмі крові протягом 48 годин після одноразової пероральної дози	– TO_{max} – IC_{50}
	ФД	Оцінити функціональну активність ритлецитинібу щодо шляхів, опосередкованих BTK та JAK3, після стимуляції цільної крові *ex vivo*	– Відсоткове зниження СІФ CD69 на В-лімфоцитах порівняно з вихідним рівнем. – Відсоткове зниження СІФ pSTAT5 на Т-лімфоцитах порівняно з вихідним рівнем
	Скорочення: AUC_{last} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню (C_{last}); AUC24 — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до 24 годин; BMX — ген тирозинкінази кісткового мозку в Х-хромосомі; BTK — тирозинкіназа Брутона; C_{av} — середня концентрація в плазмі крові з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню; CD — кластер диференціювання; C_{last} — концентрація препарату в плазмі крові через 48 годин після застосування; C_{max} — максимальна спостережувана концентрація; IC_{50} — концентрація ритлецитинібу в плазмі крові на рівні 50 % TO_{max}; ITK — Т-лімфоцитарна кіназа, індукована інтерлейкіном-2; СІФ — середня інтенсивність флуоресценції; МКПК — мононуклеарні клітини периферичної крові; pSTAT5 — фосфорильований переносник сигналу й активатор транскрипції 5; RLK — лімфоцитарна кіназа в стані спокою; ПРВППЛ — побічна реакція, що виникла після початку лікування; TO_{max} — максимальне інгібування (зайнятість) ритлецитинібом; T_{max} — час досягнення C_{max}; TXK — тирозинкіназа, експресована в Т-лімфоцитах		
	Відсоток ТО, скоригований на вихідний рівень відсоток зміни СІФ CD69 на В-лімфоцитах і скоригований на вихідний рівень відсоток зміни СІФ фосфорилювання STAT5 на Т-лімфоцитах, планувалося оцінювати графічно й узагальнювати за номінальними часовими точками за допомогою описової		

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>статистики. Крім того, взаємозв’язок між ТО й експозицією ритлецитинібу в плазмі крові планувалося оцінити графічно, а також дослідити відповідні популяційні моделі «експозиція — відповідь» для кількісного оцінювання цього взаємозв’язку</td></tr>
<tr><td>11. Дизайн клінічного випробування</td><td>Відкрите дослідження фази 1 у паралельних групах із 2 групами для оцінювання зайнятості мішеней і функціонального інгібування кіназ JAK3 та TEC одноразовими дозами ритлецитинібу в здорових дорослих учасників. Учасники отримували одноразову дозу ритлецитинібу 50 мг або 200 мг у 1-й день. Зразки крові для оцінювання ФК, ТО та функціональних тестів ритлецитинібу відбирали протягом 48 годин</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>У цьому дослідженні брали участь здорові дорослі учасники віком від 18 до 60 років включно на момент підписання інформованої згоди (ФІЗ) з індексом маси тіла (ІМТ) 17,5–30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Учасники отримували одноразову дозу ритлецитинібу 50 мг або 200 мг у 1-й день.

Кожну дозу 50 мг вживали у вигляді однієї капсули дозуванням 50 мг. Кожну дозу 200 мг вживали у вигляді чотирьох капсул по 50 мг. Досліджувані препарати постачалися до відділення клінічних досліджень (clinical research unit, CRU) нерозфасованими разом з індивідуальним дозувальним контейнером для поштучного дозування. Досліджуваний препарат надавався учасникам в індивідуальних дозувальних контейнерах.

Після втримання від уживання їжі протягом нічного періоду часу тривалістю щонайменше 10 годин учасники отримували досліджуваний препарат (50 мг для когорти 1 і 200 мг для когорти 2) перорально приблизно о 08:00 годині (плюс-мінус 2 години) у 1-й день. Співробітники дослідницького центру давали пацієнтам досліджуваний препарат із водою кімнатної температури загальним об’ємом 240 мл.
Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S2.
Таблиця S2. Проведене досліджуване лікування
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у капсулах із гіпромелози жовтого та синього кольорів</td><td>DC5781</td><td>20-001221</td><td>50 мг</td><td>Капсула</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання ПРВППЛ, клініко-лабораторні аналізи та вимірювання основних показників життєдіяльності</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>ФК та ФД</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>Популяція для оцінювання концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі пацієнти, які були залучені до дослідження й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації ритлецитинібу.
Популяція для оцінювання ФД була визначена як усі залучені пацієнти, які отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення ТО.

<u>Безпека</u>
Вибірка для аналізу безпеки: усі учасники, які вжили принаймні 1 дозу досліджуваного препарату</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>Стать: 10 Ч/6 Ж
Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 40,9/46,0 (24/56) років
Расова приналежність: Б/А/І: 08/02/06</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>21. Результати безпеки</td><td>Загалом повідомлялося про 6 побічних реакцій (ПР): 4 ПР для 3 учасників у групі ритлецитинібу 50 мг і 2 ПР для 2 учасників у групі ритлецитинібу 200 мг. У жодного учасника не повідомлялося про ПР, пов’язані з лікуванням. У цьому дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні реакції (СПР), тяжкі ПР, виключення з дослідження або припинення лікування через ПР, зниження дози або тимчасове припинення застосування препарату через ПР. Кожен переважний термін, який відповідав ПР, реєстрували в 1 учасника (табл. S3). Усі ПР були легкого ступеня тяжкості. Під час цього дослідження летальних випадків не було.

Таблиця S3. Протокол B7981045, дослідження ритлецитинібу: частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування, за системно-органними класами та переважними термінами (будь-якої причинної обумовленості та пов’язані з лікуванням); вибірка для аналізу безпеки (протокол B7981045)
<table>
<tr><th>Кількість учасників, придатних для оцінювання ПР</th><th colspan="2">РИТЛЕЦИТИНІБ КАПСУЛИ 50 МГ (N = 8)</th><th colspan="2">РИТЛЕЦИТИНІБ КАПСУЛИ 200 МГ (N = 8)</th><th colspan="2">Загальна кількість (N = 16)</th></tr>
<tr><th>Кількість (N) учасників: за СИСТЕМНО-ОРГАННИМИ КЛАСАМИ та переважними термінами</th><th>Будь-якої причинної обумовленості, n (%)</th><th>Пов’язані з лікуванням, n (%)</th><th>Будь-якої причинної обумовленості, n (%)</th><th>Пов’язані з лікуванням, n (%)</th><th>Будь-якої причинної обумовленості, n (%)</th><th>Пов’язані з лікуванням, n (%)</th></tr>
<tr><td>Будь-яка побічна реакція</td><td>3 (37,5)</td><td>0</td><td>2 (25,0)</td><td>0</td><td>5 (31,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Здуття живота</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Диспепсія</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ІНФЕКЦІЙНІ ТА ПАРАЗИТАРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>2 (12,5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Інфекції сечовивідних шляхів, спричинені бактеріями роду Escherichia</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Вірусний гастроентерит</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ТРАВМИ, ОТРУЄННЯ ТА УСКЛАДНЕННЯ ПРОЦЕДУР</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Запаморочення під час процедури</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Біль у кінцівці</td><td>1 (12,5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (6,3)</td><td>0</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	Учасники враховуються лише один раз за курс лікування на одне явище. Загальна кількість учасників на вищому рівні не обов'язково дорівнює сумі учасників на нижчих рівнях, оскільки в одного учасника може повідомлятися про дві або більше різні побічні реакції в межах категорії вищого рівня. Містить дані до 365 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Для кодування термінів використовувався Медичний словник термінології для регуляторної діяльності (MedDRA, редакція 24.1). КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 25 січня 2022 р. (2:46) Вихідні дані: adae Створення таблиці: 29 січня 2022 р. (12:03) Вихідний файл: ./ndal cdisc/B7981045/adae s031 it Таблиця 14.3.1.4.2. щодо ритлецитинібу призначена для службового використання в компанії Pfizer. Жодне з відхилень лабораторних показників не було зареєстровано як ПР або не вважалося дослідником клінічно значущим. У цьому дослідженні не спостерігалося клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності або ЕКГ
22. Висновок (заключення)	<u>ФД</u> • Ритлецитиніб продемонстрував дозозалежне захоплення мішеней усіма 5 кіназами TEC, з різними рівнями величини та тривалості захоплення для цих 5 різних кіназ, що пов'язано з біотрансформацією мішеней. Для 2 кіназ TEC (BTK і TEC) ритлецитиніб зберігав високі рівні ТО протягом 48 годин, що тривало значно довше, ніж неможливість виявлення ФК-параметрів у плазмі в концентраціях, які можна було б кількісно виміряти. Ці результати узгоджуються з незворотним ковалентним характером зв'язування ритлецитинібу та більш повільним білковим обміном BTK і TEC порівняно з іншими кіназами сімейства TEC. • Величина ТО JAK3 виявилася нижчою порівняно з кіназами сімейства TEC, з подібним максимальним ТО для доз 50 мг і 200 мг; це контрастує з дозозалежним збільшенням тривалості ТО JAK3 для дози 200 мг. Механізм цього очевидного неповного ТО незрозумілий і навряд чи має клінічне значення, виходячи з функціональної блокади, продемонстрованої за результатами щодо pSTAT5. • Ритлецитиніб продемонстрував функціональне інгібування JAK3- та BTK-залежних шляхів. Ритлецитиніб знижував рівень pSTAT5 після обробки IL-15. Виявлено дозозалежне інгібування ритлецитинібом BTK-залежних BCR-індукованих CD69. • Ці функціональні тести, а також дослідження ТО демонструють подвійне інгібування ритлецитинібом шляхів JAK3 і TEC. <u>Безпека</u> • Пероральні дози ритлецитинібу 50 мг і 200 мг були безпечними й добре переносилися здоровими дорослими учасниками в разі їхнього ізольованого застосування. За результатами цього дослідження не було згенеровано нових сигнальних повідомлень щодо наразі не відомих питань безпечності ритлецитинібу в разі застосування однієї дози, а також не спостерігалося жодних ПР або відхилень від норми. <u>ФК</u>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	• Експозиція ритлецитинібу в плазмі крові збільшувалася майже дозопропорційно зі збільшенням дози від 50 до 200 мг
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: _____ (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №27

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 із 2 періодами та фіксованою послідовністю для оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу на фармакокінетику однієї дози кофеїну за участю здорових осіб. Протокол B7981054
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 грудня 2020 р. до 05 березня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 12 (усі учасники отримали лікування за схемами кожного з періодів)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні та вторинні цілі дослідження та кінцеві точки представлені в табл. S1. **Таблиця S1. Цілі дослідження та кінцеві точки** **Тип** / **Мета** / **Кінцева точка** **Первинна** Фармакокінетика — Оцінити вплив повторних доз ритлецитинібу на ФК однієї пероральної дози кофеїну в здорових учасників — AUC_{inf} (якщо це можливо з огляду на отримані дані, в іншому разі — AUC_{last}) кофеїну **Вторинна** Безпека — Оцінити безпечність і переносимість ритлецитинібу в разі спільного застосування з однією дозою кофеїну — • Частота побічних реакцій, які виникли після початку лікування. • Частота клінічно значущих відхилень від норми основних показників життєдіяльності. • Частота клінічно значущих відхилень від норми показників клініко-лабораторних аналізів Скорочення: AUC_{inf} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC_{last} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню; ФК — фармакокінетика (фармакокінетичний)
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим дослідженням фази 1 із 2 періодами та фіксованою послідовністю для оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу на фармакокінетику (ФК) кофеїну в здорових учасників. У дослідженні мали взяти участь приблизно 12 здорових учасників чоловічої та/або жіночої статі.

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

<table>
<tr><td></td><td>Учасники мали пройти скринінг протягом 28 днів до отримання першої дози кофеїну. Між 2 періодами лікування періоду вимивання не було. Схему лікування проілюстровано в табл. S2.
Таблиця S2. Блок-схема лікування
<table>
<tr><th>Період</th><th>День[а]</th><th>Лікування</th></tr>
<tr><td>1</td><td>1
2</td><td>Кофеїн 100 мг (одна доза)
Лікування не проводилося</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1–7</td><td>Ритлецитиніб 200 мг 1 раз на добу</td></tr>
<tr><td></td><td>8
9
10
11</td><td>Ритлецитиніб 200 мг 1 раз на добу + кофеїн 100 мг (одна доза)
Ритлецитиніб 200 мг 1 раз на добу
Лікування не проводилося
Лікування не проводилося (виписка)</td></tr>
<tr><td>Подальше спостереження</td><td>28–35[б]</td><td>Телефонний візит подальшого спостереження</td></tr>
</table>
Скорочення: 1 раз на добу — один раз на добу.
а. День указаний відносно першого дня застосування досліджуваного препарату в кожному періоді. День 1 періоду 2 збігався з днем 2 періоду 1.
б. Телефонний дзвінок у межах подальшого спостереження був здійснений через 28–35 днів після отримання останньої дози, тобто на 9-й день 2-го періоду</td></tr>
<tr><td>12. Основні критерії включення</td><td>Здорові учасники чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років включно на момент підписання документа про інформовану згоду з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м^2 і загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів)</td></tr>
<tr><td>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</td><td>Досліджувані препарати охоплювали ритлецитиніб (200 мг у вигляді чотирьох таблеток по 50 мг) і кофеїн (100 мг у вигляді однієї таблетки по 100 мг). Схема та тривалість лікування в кожному періоді наведені в табл. S2. Таблетки ритлецитинібу по 50 мг постачалися до відділення клінічних досліджень компанії Pfizer (Pfizer Clinical Research Unit, PCRU) нерозфасованими разом з індивідуальним дозувальним контейнером для поштучного дозування (табл. S3). Таблетки кофеїну по 100 мг PCRU отримувало на місцевому рівні. PCRU гарантувало, що всі контейнери з таблетками кофеїну, які використовувалися в дослідженні, були з однієї партії.
Таблиця S3. Опис досліджуваного препарату
<table>
<tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постачальника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr>
<tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у формі круглих таблеток від білого до майже білого кольору</td><td>Н/З</td><td>19-001475</td><td>50 мг</td><td>Таблетка</td></tr>
</table>
Скорочення: Н/З — не застосовується</td></tr>
<tr><td>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</td><td>–</td></tr>
<tr><td>15. Супутня терапія</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>16. Критерії оцінки ефективності</td><td>Не застосовується</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Оцінювання параметрів безпеки охоплювало моніторинг побічних реакцій (ПР) і серйозних побічних реакцій (СПР), лабораторні аналізи для оцінювання параметрів безпеки, фізикальні обстеження, вимірювання основних показників життєдіяльності (артеріального тиску й частоти пульсу) та електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Вибірка для аналізу концентрації ФК була визначена як усі учасники, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації кофеїну або ритлецитинібу чи їхніх метаболітів протягом</td></tr>
</table>

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	щонайменше 1 періоду лікування. Вибірка для аналізу параметрів ФК була визначена як усі учасники, які були рандомізовані й отримували лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації AUC_{inf} кофеїну протягом щонайменше 1 періоду лікування. Аналізували перетворені за допомогою натурального логарифму параметри — площу під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності (AUC_{inf}), площу під кривою залежності концентрації від часу з моменту часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}), і максимальну спостережувану концентрацію в плазмі крові (C_{max}) для кофеїну, використовуючи модель зі змішаними ефектами, у якій схема лікування була фіксованим ефектом, а учасник — випадковим ефектом. Оцінки скоригованих середніх різниць (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і відповідних 90%-х довірчих інтервалів (ДІ) були отримані з кожної моделі. Скориговані середні різниці та 90%-ві ДІ для різниць були виражені експоненційно для представлення оцінок у формі співвідношень скоригованих геометричних середніх значень (досліджуваний препарат — препарат порівняння) і 90%-х ДІ для співвідношень. Кофеїн у разі ізольованого застосування був препаратом порівняння, водночас кофеїн у поєднанні з ритлецитинібом був досліджуваним лікуванням. Вибірка для аналізу безпеки була визначена як усі учасники, яким було призначене досліджуване лікування та які вжили принаймні 1 дозу досліджуваного лікування. Про ПР і лабораторні дані повідомляли відповідно до стандартів звітності спонсора. Основні показники життєдіяльності та дані ЕКГ були занесені в базу даних і доступні за запитом
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 08 Ч/04 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 38,0/36,0 (27/55) років Расова приналежність: Б/А/І: 4/0/8
20. Результати ефективності	Оцінювання ефективності в цьому дослідженні не проводилося
21. Результати безпеки	В одного учасника зареєстровано 2 побічні реакції, які виникли після початку лікування (ПРВППЛ), після одноразового застосування кофеїну в дозі 100 мг. У двох учасників повідомлялося про 6 ПРВППЛ після лікування ритлецитинібом 200 мг 1 раз на добу. Чотири ПРВППЛ були зареєстровані у 2 учасників після спільного застосування ритлецитинібу 200 мг 1 раз на добу й одноразової дози кофеїну 100 мг. Жодна з ПРВППЛ не вважалася такою, що пов’язана з лікуванням. Не повідомлялося про летальні випадки, СПР, тяжкі ПР, виключення з дослідження через ПР, припинення застосування досліджуваного препарату через ПР, а також про зниження дози або тимчасове припинення лікування через ПР. Про помилки застосування лікарського препарату не повідомлялося. Було зареєстровано 12 ПРВППЛ (незалежно від системно-органного класу [СОК]) під час лікування, і кожна з них була зареєстрована в 1 учасника. В одного учасника під час

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	отримання кожного виду лікування виникли ПР із СОК «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту»; у 2 учасників, які отримували ритлецитиніб 200 мг 1 раз на добу, виникли ПР із СОК «Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння». В 1 учасника спостерігалася ПР «респіраторні симптоми» (переважний термін [ПТ]) — «транзиторні симптоми з боку верхніх дихальних шляхів». Дослідник уважав, що жодна з цих ПРВППЛ не пов'язана з лікуванням або не є клінічно значущою. Усі ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості. У чотирьох учасників було виявлено 5 відхилень від норми результатів лабораторних аналізів після вживання кофеїну в дозі 100 мг. Найчастіше повідомлялося про відхилення від норми таких результатів лабораторних аналізів: моноцити/лейкоцити (%) > 1,2 × ВМН (верхня межа норми), що спостерігалося в 3 учасників. Інші відхилення результатів лабораторних аналізів: нейтрофіли ($\times 10^3$/мм^3) < 0,8 × НМН (нижня межа норми) та еозинофіли/лейкоцити (%) > 1,2 × НМН; кожне явище було зареєстроване в 1 учасника. У чотирьох учасників спостерігалося 5 відхилень від норми результатів лабораторних аналізів після спільного застосування ритлецитинібу 200 мг 1 раз на добу та кофеїну 100 мг. У двох учасників виявлено гемоглобін у сечі ≥ 1 (позитивний результат за цим показником). Інші відхилення від норми результатів лабораторних аналізів: лімфоцити/лейкоцити (%) < 0,8 × НМН, моноцити/лейкоцити (%) > 1,2 × НМН і сечовина (мг/дл) > 1,2 × НМН; кожне явище було зареєстроване в 1 учасника. Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим і не було зареєстровано як ПР. Не було виявлено жодних відхилень або відповідних ПР щодо основних показників життєдіяльності (артеріального тиску й частоти пульсу) і даних ЕКГ
22. Висновок (заключення)	– Спільне застосування кофеїну в дозі 100 мг за стаціонарних рівнів ритлецитинібу (200 мг 1 раз на добу) збільшувало експозицію кофеїну порівняно з ізольованим застосуванням кофеїну. Відношення скоригованих геометричних середніх (90%-й ДІ) для AUC_{inf} і C_{max} кофеїну становило 265,14 % (234,12 %, 300,26 %) і 109,74 % (103,90 %, 115,91 %) відповідно за одночасного застосування кофеїну за стаціонарних рівнів ритлецитинібу (досліджуваного препарату) порівняно з ізольованим застосуванням кофеїну (препарату порівняння). Отже, AUC_{inf} і C_{max} кофеїну збільшувалися приблизно на 165 і 10 % відповідно в разі спільного застосування з ритлецитинібом. – Повторні дози ритлецитинібу за спільного застосування з однією дозою кофеїну, як правило, були безпечними та добре переносилися здоровими учасниками

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

Звіт
про клінічне випробування №28

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Літфуло (Litfulo)
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Інк, США Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 із фіксованою послідовністю та 2 періодами для оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу (препарату PF-06651600) на фармакокінетику разової дози толбутаміду в здоровых учасників. Протокол B7981069
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 2 листопада 2021 р. до 10 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Загалом 12 (10 у 2-му періоді)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі дослідження та кінцеві точки наведені в табл. S1.

Таблиця S1. Цілі дослідження та кінцеві точки

Тип	Мета	Кінцеві точки
Первинна		
ФК	Оцінити вплив повторних доз ритлецитинібу (препарату PF-06651600) на ФК разової пероральної дози толбутаміду в здорових учасників	C_{max} та AUC_{inf} (якщо це можливо з огляду на отримані дані, в іншому разі — AUC_{last}) толбутаміду
Вторинна		
Безпека	Оцінити безпечність і переносимість ритлецитинібу в разі спільного застосування з разовою дозою толбутаміду	Частота виникнення ПРВППЛ
Інші/пошукові		
ФК	Охарактеризувати ФК разової пероральної дози толбутаміду в здорових учасників	ФК-параметри толбутаміду в плазмі крові: T_{max}, AUC_{last}, CL/F, V_r/F і $t_{1/2}$, якщо це можливо з огляду

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	<table><tr><td></td><td></td><td>на отримані дані</td></tr></table> Скорочення: AUC_{inf} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0, екстрапольованої до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC_{last} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з моменту часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню; CL/F — уявний кліренс; C_{max} — максимальна концентрація у плазмі крові; ФК — фармакокінетика (фармакокінетичний); ПРВППЛ — побічна реакція, що виникає під час лікування; $t_{1/2}$ — термінальний період напіввиведення; T_{max} — час для C_{max}; V_r/F — уявний об’єм розподілу
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 із 2 періодами та однією фіксованою послідовністю для оцінки впливу повторних доз ритлецитинібу на фармакокінетику разової дози толбутаміду в здорових учасників
12. Основні критерії включення	У цьому дослідженні брали участь здорові дорослі учасники
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Під час 1-го періоду учасники одноразово вживали таблетку толбутаміду 500 мг у 1-й день. Оцінювання ФК толбутаміду проводили протягом 36 годин після застосування препарату. Після 1-го періоду одразу розпочинався 2-й період без вимивання. Під час 2-го періоду учасники отримували пероральну дозу ритлецитинібу 200 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. Уранці на 10-й день учасники вживали разову дозу 500 мг толбутаміду перорально протягом приблизно 5 хвилин після застосування ритлецитинібу в дозі 200 мг. Повторне оцінювання ФК толбутаміду під час 2-го періоду виконували перед застосуванням препарату та через 36 годин після застосування толбутаміду. Інформація про досліджуваний препарат наведена в табл. S2. **Таблиця S2. Проведене досліджуване лікування** <table><tr><th>Опис досліджуваного препарату</th><th>Номер партії постача ль-ника</th><th>Номер партії компанії Pfizer</th><th>Дозування / уміст діючої речовини</th><th>Лікарська форма</th></tr><tr><td>Препарат PF-06651600-15 50 мг у капсулах із гіпромелози жовтого й синього кольорів</td><td>DC5781</td><td>20-001221</td><td>50 мг</td><td>Капсула</td></tr></table>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	–
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Частота виникнення ПРВППЛ

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

18. Статистичні методи	Фармакокінетика (ФК) Вибірка для оцінювання концентрації з погляду ФК: усі учасники, які отримали лікування та в яких визначалося принаймні 1 значення концентрації впродовж щонайменше 1 періоду лікування. Вибірка, придатна для оцінювання показників ФК: усі учасники, які отримували лікування та в яких визначався принаймні 1 з параметрів ФК, що становили першочерговий інтерес принаймні в 1 періоді лікування. Безпека Вибірка для аналізу безпеки: усі учасники, яким був призначений досліджуваний препарат та які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Аналіз учасників проводився залежно від того, який препарат вони фактично отримували
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 9 Ч/3 Ж Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 40,3/37,0 (23/57) років Расова приналежність: Б/А/І: 07/01/04
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	У жодного учасника не було зареєстровано серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких ПР або помилок застосування лікарського препарату, пов’язаних із ПРВППЛ. Одного учасника було виключено з дослідження через ПРВППЛ. Усі ПРВППЛ були легкого ступеня тяжкості. Повідомлялося про ПРВППЛ, як-от коронавірусна інфекція (COVID-19), біль, порушення з боку нігтів і гіпоглікемія. Єдиною пов’язаною з лікуванням ПРВППЛ була гіпоглікемія під час 2-го періоду (у разі спільного застосування ритлецитинібу та толбутаміду), і вважалося, що вона пов’язана з толбутамідом. Для коригування цього явища пацієнт ужив яблучний сік об’ємом 8 унцій (236,6 мл) та апельсиновий сік об’ємом 12 унцій (354,9 мл). Жодних заходів щодо учасника не було вжито, а дози ритлецитинібу 200 мг і толбутаміду 500 мг не були змінені. Кількість учасників із відхиленнями від норми результатів лабораторних аналізів була загалом однаковою протягом обох періодів. Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим. У цьому дослідженні не було виявлено жодних клінічно значущих відхилень у значеннях основних показників життєдіяльності, електрокардіографії (ЕКГ) або інших спостережень, пов’язаних із безпекою пацієнтів
22. Висновок (заключення)	ФК • Співвідношення скоригованих геометричних середніх (90%-ві ДІ) для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} толбутаміду після застосування толбутаміду з ритлецитинібом порівняно з ізольованим застосуванням толбутаміду становили 99,05 % (92,01 %, 106,62 %), 98,26 % (92,77 %, 104,08 %)

DocuSign Envelope ID: AE26346F-086E-425F-9982-E778C1B5F121

	і 103,01 % (96,66 %, 109,77 %) відповідно. • На значення AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} толбутаміду не впливало застосування повторних доз ритлецитинібу, оскільки 90%-ві ДІ для AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max} не виходили за межі діапазону 80–125 %. Безпека • Повторні дози ритлецитинібу, як правило, були безпечними та добре переносилися в разі спільного застосування з разовою дозою толбутаміду
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by: Tatyana Ilchenko 1A2282AF904E4A4... (підпис) Тетяна ІЛЬЧЕНКО (П.І.Б.)