

## Додаток 29

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

## Звіт про доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	АЙЛІЯ®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (автономне досьє) інший лікарський засіб Нова діюча речовина Зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу
2) проведені дослідження	так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Номер звіту NR R-13499/VGFT-PH-19050-SR-01V1:</p> <p>Основні фармакологічні випробування <i>in vivo</i> були проведені на кролячій моделі — залучали кролів із хронічною неоваскуляризацією сітківки. У цьому дослідженні оцінювали ступінь і тривалість інгібіторного ефекту різних інтравітреальних доз афліберсепту на хронічну неоваскуляризацію сітківки. Одноразове інтравітреальне введення 500 мкг/око або 2 мкг/око афліберсепту кролям (що еквівалентно дозам для людини приблизно 2 та 8 мкг/око, виходячи з різних об'ємів склоподібного тіла) спочатку призвело до повного пригнічення транссудації за обох доз. Однак під час застосування високої дози 2 мкг/око цей ефект тривав довше й був більш вираженим, ніж у разі застосування дози 500 мкг/око. У групі, що отримувала дозу 500 мкг/око, у жодному з очей не спостерігалася транссудації до 2 тижнів після введення афліберсепту, але в 3 із 7 очей знову почалася незначна транссудація із судин сітківки на 4-му тижні. У групі, що отримувала 2 мкг/око, у жодному з очей не спостерігалася транссудації до 4-го тижня, але в 1 із 8 очей знову почалася незначна транссудація із судин сітківки на 6-му тижні. Відсоток очей, у яких спостерігалася повне пригнічення транссудації, був більшим у групі, що отримувала 2 мкг/око, ніж у групі, що отримувала 500 мкг/око, починаючи із 4-го тижня й до кінця дослідження.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Нових вторинних фармакодинамічних досліджень не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведене дослідження афліберсепту в дозі 2 мг.</p> <p><u>Серцево-судинна функція (номер звіту VGFT-MX-0818):</u></p> <p>У цьому дослідженні були охарактеризовані ефекти підшкірного введення VEGF Trap (афліберсепту) на артеріальний тиск у дорослих мишей лінії C57BL/6 і пацюків лінії WKY, за якими спостерігали методом телеметрії.</p> <p>VEGF Trap підвищує артеріальний тиск як у пацюків, так і у мишей, причому ефект залежить від дози як за амплітудою, так і за тривалістю та тісно пов'язаний із рівнем циркулюючого вільного VEGF Trap.</p>
3) фармакологія безпеки	Нових досліджень фармакології безпеки лікарського засобу не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг.

	<p><u>Центральна нервова система та серцева функція (номери звітів VGFT-TX-02037; VGFT-TK-02029; VGFT-TX-03048; VGFT-TX-05009):</u></p> <p>Спеціальних досліджень фармакології безпеки VEGF Trap (афліберсепту) з метою оцінки впливу на центральну нервову систему та серцеву функцію не проводилося, але фармакологічні показники безпеки, як-от фізикальне обстеження, ректальна температура тіла та електрокардіограма (ЕКГ), оцінювалися в межах токсикологічних досліджень у яванських макак. У цих дослідженнях, тривалість лікування яких становила до 26 тижнів, не спостерігалось значущих ефектів, пов'язаних із лікуванням, які могли би бути пов'язані з порушенням функції центральної нервової системи або змінами на ЕКГ.</p> <p><u>Дихальна функція (номер звіту VGFT-TX-06009):</u></p> <p>Потенційний вплив VEGF Trap (афліберсепту) на параметри дихання оцінювали у свідомих, нефіксованих щурів за допомогою плетизмографії всього тіла. Після одноразової внутрішньовенної інфузії VEGF Trap не мав жодного біологічно значущого впливу на параметри дихання.</p> <p><u>Додаткове дослідження щодо тромбозу (номер звіту VGFT-TX-06012):</u></p> <p>Потенційний вплив VEGF Trap (афліберсепту) на утворення венозних та артеріальних тромбів оцінювали в моделі електролітичного ураження новозеландських білих кролів. Внутрішньовенне введення VEGF Trap не впливало на утворення венозних та артеріальних тромбів.</p> <p><u>Додаткові дослідження щодо загоєння ран (номери звітів VGFT-TX-06010; VGFT-TX-06011):</u></p> <p>Вплив VEGF Trap (афліберсепту) на загоєння ран оцінювали в моделях інцизійних та ексцизійних ран у кролів. У моделі загоєння інцизійної рани повторні внутрішньовенні інфузії VEGF Trap гальмували відновлення тканин і загоєння рани, про що свідчило зменшення щільності кровоносних судин і міцності рани на розрив. У моделі загоєння ексцизійної рани повторні інфузії VEGF Trap призвели до порушення нормального відновлення тканин і загоєння рани, що було підтверджено морфологічним та/або гістопатологічним дослідженням.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	<p>Посилання на два попередні аналітичні методи та звіт про валідацію з досьє на афліберсепт у дозі 2 мг (VGFT-AS-02042-SA-01 і VGFT-AS-02042-PV01-SA-01). Крім того, було розроблено нову біоаналітичну методику (VGFT-AV-12112-VA-01).</p> <p>Антитіла до VEGF Trap (Anti-Drug Antibodies, ADA) у сироватці крові мавп спочатку виявляли за допомогою валідованого прямого імуноферментного аналізу (ELISA) (VGFT-AS-02042-SA-01 і звіту VGFT-AS-02042-PV01-SA-01).</p> <p><u>Номер звіту VGFT-AS-02042-SA-01:</u></p> <p>Прямий імуноферментний аналіз (ELISA) для кількісного аналізу антитіл, що реагують на VEGF Trap (афліберсепт) у сироватці крові мавп, був ретельно випробуваний і задовольнив усі визначені критерії прийнятності, викладені в Протоколі валідації VGFT-AS-02042 та доповненні до протоколу VGFT-AS-02042A.</p> <p>Валідований аналіз, проведений у 10%-й матриці сироватки крові мавп, має нижню межу кількісного визначення (НМКВ) 89,41 мМО/мл, що відповідає НМКВ 894,10 мМО/мл у нерозведеній сироватці крові.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-AS-02042-PV01-SA-01:</u></p>

	<p>Біоаналітичний метод, запропонований для аналізу антитіл, що реагують на VEGF Trap (афліберсепт) у сироватці крові мавп, був ретельно випробуваний і задовольнив усі критерії прийнятності, зазначені в Протоколі часткової валідації VGFT-AS-02042-PV01 і доповненні до протоколу VGFT-AS-02042-PV01_Amend1. Валідований аналіз, проведений у 10%-й матриці сироватки крові мавп, має нижню межу кількісного визначення (НМБК) 89,41 мМО/мл, що відповідає НМБК 894,1 мМО/мл у нерозведеній сироватці крові мавп.</p> <p>Крім того, було розроблено та валідовано новий біоаналітичний метод (VGFT-AV-12112-VA-01) для виявлення антитіл до VEGF Trap у зразках сироватки крові мавп за допомогою електрохемілюмінесцентного методу у форматі перехідного аналізу. Метод є не кількісним аналізом на основі титру, який потенційно охоплює три рівні оцінювання зразка: первинний скринінговий аналіз для виявлення зразків, які потенційно є позитивними на антитіла до препарату (ADA); підтверджувальний аналіз для визначення, чи може спостережувана позитивна реакція під час скринінгу бути пригнічена через наявність надлишку препарату (підтвердження зразка як позитивного на ADA), а також аналіз титру для оцінювання рівнів ADA у позитивних зразках. Аналіз передбачає попередню обробку зразків сироватки крові кислотою для поліпшення виявлення ADA у присутності циркулюючого VEGF Trap.</p> <p>Чутливість до моноклональних мишачих антитіл до VEGF Trap, яке використовувалося як позитивний контроль, становила 3,4 нг/мл, а переносимість препарату за концентрації позитивного контролю 250 нг/мл становила 372,2 мкг/мл. Цей метод аналізу використовувався для визначення ADA (антитіл до препарату) у двох інтравітреальних зв'язувальних дослідженнях лікарських форм із високою концентрацією препарату в мавп, що підтримує застосування афліберсепту в дозі 8 мг (VGFT-TX-18169 та VGFT-TX-20170).</p>
2) всмоктування	<p>Нових досліджень всмоктування не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг. (VGFT PK-03028, VGFT PK-01001, VGFT PK-01002, звіт №VGFT PK-01007, звіт № VGFT PK-010012).</p> <p><u>Номер звіту VGFT PK-03028:</u></p> <p>Розподіл вільного VEGF Trap (афліберсепту) у судинній оболонці ока, сітківці, склоподібному тілі та плазмі крові самців пігментованих кролів досліджували після одноразового інтравітреального введення 0,5 мг у кожне око.</p> <p>Середні розрахункові значення <math>t_{1/2}</math> вільного VEGF Trap у кожній із досліджених тканин ока були подібними й коливалися від 115 годин у склоподібному тілі до 132 годин у сітківці; вільний VEGF Trap виявлявся в склоподібному тілі протягом 28 днів після введення дози.</p> <p>Концентрації вільного VEGF Trap (афліберсепту) у тканинах судинної оболонки та сітківки були приблизно в 14 та 23 рази нижчими відповідно порівняно зі склоподібним тілом; це свідчить про те, що досить великі молекули вільного VEGF Trap можуть бути обмежені міжклітинним простором у цих тканинах, а склоподібне тіло слугує резервуаром для вільного VEGF Trap.</p> <p>Після інтравітреального введення кролям VEGF Trap повільно розподіляється з ока в системний кровообіг. Відповідний середній час напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>) вільного VEGF Trap із плазми крові становив 157 годин; концентрації вільного VEGF Trap у плазмі крові виявлялися протягом 28 днів після введення дози. Максимальні концентрації вільного VEGF Trap у плазмі крові були в 1000 разів</p>

	<p>нижчими, ніж у склоподібному тілі, і досягалися через 72 години після введення дози, що свідчить про повільний перехід VEGF Trap у кровообіг і обмеження швидкості виведення препарату з кровообігу.</p> <p>Відповідне середнє значення вільного VEGF Trap AUC<sub>0-∞</sub> у плазмі крові було в 310 разів нижчим порівняно з експозицією, визначеною для вільного VEGF Trap у склоподібному тілі. Схожі значення вільного VEGF Trap t<sub>1/2</sub> у плазмі крові та тканині ока свідчать про те, що виведення з кровообігу контролюється швидкістю перенесення вільного VEGF Trap між очним і центральним компартментами.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-ПК-01001:</u></p> <p>Метою цього дослідження було визначення біодоступності та фармакокінетичних (ФК) профілів VEGF Trap (афліберсепту) після підшкірного (п/ш) або внутрішньовенного (в/в) введення VEGF Trap у дозі 1 мг/кг самцям і самицям пацюків лінії Спрег — Доулі.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-ПК-01002:</u></p> <p>Розрахункові значення фармакокінетичних (ФК) параметрів VEGF Trap (афліберсепту) у разі підшкірного введення визначали у пацюків лінії Спрег — Доулі. Цілі: (1) визначити розрахункові значення фармакокінетичних параметрів VEGF Trap після одноразового підшкірного (п/ш) введення, (2) оцінити пропорційну дозі залежність і (3) визначити, чи є статеві відмінності в оцінках фармакокінетичних параметрів.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-ПК-01007:</u></p> <p>Метою цього дослідження було визначення біодоступності та фармакокінетичних (ФК) профілів VEGF Trap (афліберсепту) після підшкірного (п/ш) або внутрішньовенного (в/в) введення 1 мг/кг VEGF Trap самцям і самицям мишей CD-1. Кожній миші вводили препарат одноразово 1 мг/кг підшкірно або внутрішньовенно.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-ПК-010012:</u></p> <p>Метою цього дослідження було 1) вивчити дозозалежну фармакокінетику VEGF Trap (афліберсепту) у яванських макак після одноразового внутрішньовенного (в/в) або підшкірного (п/ш) введення та 2) визначити біодоступність VEGF Trap, введеного підшкірно.</p> <p>Висновок: Після внутрішньовенного введення мишам (VGFT-ПК-01007), пацюкам (VGFT-ПК-01001) і мавпам (VGFT-ПК-01012) вільний VEGF Trap продемонстрував багатокompартментний профіль фармакокінетики в плазмі або сироватці крові, повільно виводився з організму та мав подовжений кінцевий період напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) і середній час утримання, а об'єм розподілу в стаціонарному стані (V<sub>ss</sub>) був дещо більшим за об'єм центрального компартменту.</p> <p>Біодоступність VEGF Trap у разі підшкірного введення була високою в мишей (94 %; VGFT-ПК-01007) і мавп (85 %; VGFT-ПК-01012) і помірною в пацюків (33 %; VGFT-ПК-01002). У пацюків і мавп, яким вводили підшкірні дози VEGF Trap у діапазоні від 0,75 до 15 мг/кг, спостерігався нелінійний фармакокінетичний профіль, що виникав унаслідок, імовірно, насичуваного процесу кліренсу або, можливо, залежної від дози швидкості та/або ступеня абсорбції, що призводило до збільшення періоду напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) та середнього часу утримання вільного VEGF Trap, а також до позитивного відхилення експозиції від пропорційної дози для доз VEGF Trap від 5 мг/кг порівняно з нижчими дозами.</p>
3) розподіл	<p>Нових досліджень щодо розподілу не проводилося, тому посилання зроблено на раніше проведене дослідження афліберсепту в дозі 2 мг.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-ПК-01005:</u></p>

	Було визначено біорозподіл міченого $^{125}\text{I}$ VEGF Trap (афліберсепту) у самиць пацюків лінії Спрег — Доулі після внутрішньовенного введення. Результати свідчать про те, що розподіл міченого $^{125}\text{I}$ VEGF Trap обмежується переважно кровообігом, його виведення відбувається швидко, а значне накопичення в тканинах мало ймовірно.
4) метаболізм	Дослідження метаболізму не проводилися, оскільки Айлія® є терапевтичним засобом на основі білка.
5) виведення	Нових досліджень щодо виведення з організму не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг. <u>Номер звіту VGFT-ПК-01004:</u> Метою цього дослідження було визначити роль нирок у виведенні VEGF Trap (афліберсепту) у самиць пацюків лінії Спрег — Доулі після одноразового внутрішньовенного введення VEGF Trap у дозі 1 мг/кг у двох групах пацюків — група фіктивного оперативного втручання та група функціональної нефректомії. Первинною кінцевою точкою дослідження було порівняння $\text{AUC}_{0-t}$ у пацюків, яким було проведено фіктивну операцію, з $\text{AUC}_{0-t}$ у пацюків із функціональною нефректомією.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Відсутність перехресних механізмів кліренсу для біологічних препаратів загалом, а також низькі системні концентрації VEGF Trap (афліберсепту) після введення в око й невеликі молекулярні маси лікарських засобів, як очікується, обмежують ризики взаємодій, пов'язаних із фармакокінетикою. Тип молекули та ціль мають ініціювати оцінювання ризиків і відповідні доклінічні дослідження взаємодій лише у випадку, якщо очікується вплив на безпеку або ефективність. У цьому випадку не передбачається жодних конкретних ризиків, які можуть спричинити проведення відповідних доклінічних досліджень.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Нових досліджень не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг. <u>Номер звіту VGFT-ПК-06005-9:</u> Основною метою цього фармакокінетичного дослідження було вивчення того, як потенційне підвищення або зниження рівня сіалової кислоти в різних серіях VEGF Trap (афліберсепту) впливає на властивості <i>in vivo</i> , пов'язані з білком. Результати цього фармакокінетичного дослідження свідчать, що ступінь насиченості сіаловою кислотою не впливає на активність або чистоту VEGF Trap, але може впливати на загальну експозицію вільного лікарського засобу. Згідно з результатами цього дослідження, очікується, що VEGF Trap із Z-числом 0,9 або вище буде демонструвати мінімальні відмінності в розподілі VEGF Trap <i>in vivo</i> .
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Нових досліджень токсичності у разі одноразового введення не проводилося, тому посилення зроблено на два раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг (VGFT-TX-06007, VGFT-TX-06008). <u>Номер звіту VGFT-TX-06007:</u> Одноразове внутрішньовенне введення (хвостова вена, 30-хвилинна інфузія) AVE0005 (афліберсепту) пацюкам Спрег — Доулі Crl:CD®(SD)IGS BR (по 3 тварини кожної статі на рівень дози) у дозах 150 та 500 мг/кг (у різних лікарських формах), за яким слідував 2-тижневий період відновлення без лікування, призвело до тимчасових уражень шкіри та зміни кольору хвоста (місце введення) у разі введення дози 150 мг/кг. У самців і самиць пацюків за всіх уведених доз спостерігалось помірне зниження приросту маси тіла, що супроводжувалося помірним зниженням споживання корму в

	<p>самців пацюків, які отримували дозу 500 мг/кг. Летальна доза та максимально переносима доза перевищували 500 мг/кг.</p> <p><u>Номер звіту VGFT-TX-06008:</u></p> <p>Одноразова 30-хвилинна внутрішньовенна інфузія AVE0005 (афліберсепту) пацюкам Спрег — Доулі Crl:CD®(SD)IGS BR (по 5 тварин кожної статі на рівень дози) у дозах 0, 50, 150 або 500 мг/кг, після якої слідував 2-тижневий період відновлення без лікування, призвела до уражень у місці ін'єкції в кількох пацюків у разі введення доз 50 та 500 мг/кг, а також до тимчасового помірному, пов'язаного з дозою зниження середнього приросту маси тіла в самців на всіх рівнях дози, що супроводжувалося незначним зниженням середнього споживання корму. Летальна доза становила понад 500 мг/кг, а рівень, при якому не спостерігається побічних ефектів, був визначений як 150 мг/кг, оскільки за такої дози вплив на приріст маси тіла до кінця дослідження змінився на зворотний, а вплив на споживання корму наприкінці дослідження був мінімальним (менше ніж 10%-ве зниження).</p>
<p>2) токсичність у разі повторних уведень</p>	<p>Було проведено два інтравітреальні зв'язувальні токсикологічні дослідження (VGFT-TX-18169, VGFT-TX-20170) на мавпах із використанням нової лікарської форми афліберсепту із високою концентрацією для підтримки застосування афліберсепту в дозі 8 мг із метою доповнити вже наявну токсикологічну програму, що підтримує комерційний афліберсепт у дозі 2 мг. Шестимісячне перехідне дослідження було призначене для підтвердження профілю безпеки, раніше встановленого для комерційного афліберсепту в дозі 2 мг, у вже завершеному восьмимісячному дослідженні інтравітреального введення. Крім того, 3-місячне інтравітреальне токсикологічне дослідження з використанням лікарських форм із високою концентрацією препарату афліберсепту, збагаченого приблизно 6 % та 10 % високомолекулярними видами (ВМВ), було проведено для вивчення переносимості високих концентрацій ВМВ із метою підтримки специфікації афліберсепту в дозі 8 мг. Завдяки отриманим у цих двох токсикологічних дослідженнях токсикокінетичним даним жодні додаткові доклінічні фармакокінетичні дослідження для нового препарату афліберсепт у дозі 8 мг не вважалися необхідними.</p> <p>Профіль безпеки, встановлений у попередніх токсикологічних дослідженнях<sup>1</sup> із використанням комерційної лікарської форми афліберсепту в дозі 2 мг, був підтверджений у двох додаткових перехідних дослідженнях інтравітреального застосування, які були проведені з використанням нової лікарської форми з високою концентрацією препарату на підтримку афліберсепту в дозі 8 мг. Щомісячне двостороннє інтравітреальне введення лікарської форми афліберсепту в лікарській формі, що містить 8 мг, у дозах 4 та 7 мг/око мавпам (що, з урахуванням різниці в об'ємі склоподібного тіла мавп і людей, приблизно дорівнює половині приблизної дози 8 або 14 мг/око людини) підтвердило офтальмологічну переносимість афліберсепту. Зміни з боку очей обмежувалися легкою та тимчасовою очною запальною реакцією, яка не мала шкідливого характеру та була зворотною між введеннями доз або після періоду відновлення. Як і у випадку раніше проведених інтравітреальних досліджень із використанням комерційної лікарської форми афліберсепту в дозі 2 мг, екстраокулярні зміни після інтравітреального введення обмежувалися ураженнями носових раковин з ерозією / виразкою респіраторного епітелію та виникали за системної експозиції, що перевищувала експозицію в людини після одностороннього інтравітреального введення афліберсепту в дозі 8 мг. Системна</p>

експозиція в мавп за найнижчого рівня, при якому спостерігався шкідливий ефект, у дозі 2 мг/око (двобічна доза) в раніше проведеному 8-місячному інтравітреальному дослідженні в мавп із лікарською формою афліберсепту в дозі 2 мг була приблизно в 42 і 29 разів вищою (за показниками  $C_{max}$  і AUC вільного афліберсепту), ніж прогнозована за моделлю експозиція в дорослих пацієнтів після односторонньої інтравітреальної дози 8 мг/око. За рівнем, при якому не спостерігається побічних ефектів 0,5 мг/око мавпи (доза в разі двостороннього введення) у межах того самого дослідження системна експозиція за показниками  $C_{max}$  та AUC вільного афліберсепту була в 5,2 та 3,3 рази вищою відповідно, ніж прогнозована за моделлю експозиція в людей після односторонньої інтравітреальної дози 8 мг/око. Розрахований безпечний діапазон концентрацій для одностороннього інтравітреального лікування пацієнтів афліберсептом у дозі 8 мг у разі введення 70 мкл/око вважається достатнім.

У новому 3-місячному інтравітреальному токсикологічному дослідженні на мавпах із використанням лікарської форми з високою концентрацією, збагаченого приблизно 6 % та 10 % високомолекулярними видами (ВМВ) (Модуль 4.2.3.2, VGFT-TX-20170), дози 5,6 мг/око вводили в обидва ока кожні 4 тижні, загалом 4 дози. Відповідно до описаних вище досліджень інтравітреального введення мавпам після введення препарату не було виявлено побічних ефектів із боку органів зору, що свідчить про хорошу переносимість мавпами повторного інтравітреального введення афліберсепту в дозі 5,6 мг на око з приблизно 6 % та 10 % ВМВ. Потрібно зазначити, що під час цього дослідження не було виявлено уражень слизової оболонки носа, попри те, що системна експозиція вільного афліберсепту в цьому дослідженні була вищою, ніж спостерігалось раніше ( $C_{max}$ : 20 порівняно з 6–11 мкг/мл,  $AUC_{0-28}$  днів: більше ніж 5000 мкг·год/мл порівняно з 2000–3400 мкг·год/мл). Ці відмінності в результатах можуть бути пов'язані з меншою дозою, що вводилася протягом 3-місячного дослідження (40 мкл/око), порівняно з дозою, що застосовувалася раніше (50 мкл/око). Ці дані свідчать про те, що введення в склоподібне тіло мавпи об'єму  $\leq 50$  мкл, імовірно, призводило до меншого післяін'єкційного рефлюксу афліберсепту з місця інтравітреальної ін'єкції та потрапляння його через носослізний канал до носових раковин. Тому оцінка ризику була відповідно змінена: з огляду на різницю в об'ємі склоподібного тіла між мавпами та людьми, після інтравітреальної ін'єкції об'ємом 80 мкл/око в людей не очікується післяін'єкційного рефлюксу, що, відповідно, покриває об'єм дози 70 мкл/око для афліберсепту 8 мг, який використовувався в клінічних дослідженнях.

Окрім досліджень токсичності в разі повторного введення препарату інтравітреально, також доступні дослідження системного (внутрішньовенного або підшкірного) введення.

Токсикологічні результати досліджень системного в/в та/або п/ш введення тривалістю до 6 місяців у мавп свідчать про надмірні фармакологічні ефекти, які загалом відповідають пригінченню VEGF. Значення експозиції вільного афліберсепту були значно вищими порівняно з інтравітреальним введенням. У жодному із системних токсикологічних досліджень не було виявлено рівня, при якому не спостерігається побічних ефектів. Основними органами-мішенями в дорослих мавп були нирки, зони росту кісток, надниркові залози та яєчники. Вони були виявлені за системної експозиції, що більш ніж у 45 разів перевищувала прогнозовану експозицію в людей після одностороннього інтравітреального введення афліберсепту в дозі 8 мг, а про додаткові органи-мішені повідомлялося за ще вищих коефіцієнтів експозиції, що досягали

	<p>91-кратного перевищення. За винятком екзостозу, виявленого в 6-місячному внутрішньовенному дослідженні, усі спостережувані зміни виявилися частково або повністю зворотними. Побічні ефекти, виявлені в системних дослідженнях токсичності у дорослих мавп, вважаються такими, що мають обмежене прикладне значення для пацієнтів, оскільки вони спостерігалися за коефіцієнтів експозиції, що перевищували такі в людини в 45 разів або більше.</p> <p><sup>1</sup> Звіт про кількість раніше проведених досліджень токсичності повторного введення афліберсепту в дозі 2 мг: VGFT-TX-02006, VGFT-TX-02029, VGFT-TX-02037, VGFT-TX-03004, VGFT-TX-03048, VGFT-TX-04019, VGFT-TX-04025, VGFT-TX-05009, VGFT-TX-05010, VGFT-TX-05011 (ключове дослідження: 8-місячне інтравітреальне дослідження в мавп), VGFT-TX-05015.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується. Відповідно до настанов ICH S6 та CPMP/ICH/302/95 (1998), дослідження генотоксичності не проводилися. Оскільки VEGF Trap є великою молекулою, не очікується, що він буде безпосередньо взаємодіяти з ДНК або іншим хромосомним матеріалом.
<i>in vivo</i> (включно з додатковим оцінюванням токсикокінетики)	Не застосовується (див. попередній розділ).
4) канцерогенність:	<p>Не застосовується.</p> <p>Фармацевтичні препарати, що вводяться в очі, можуть не потребувати досліджень канцерогенності, якщо немає підстав для занепокоєння або якщо немає значної системної експозиції, згідно з настановою ICH S1A3. Це не стосується афліберсепту: завдяки добре вивченій ролі VEGF в ангіогенезі пухлин, афліберсепт також був розроблений як протираковий препарат після системного введення (зіф-афліберсепт). Крім того, після інтравітреального введення афліберсепту експозиція є низькою, а ознак накопичення не виявлено. За тривалого застосування не було виявлено жодних ознак, що вказують на можливість сприяння або індукції проліферативних уражень або інших гістопатологічних змін, які вважаються ознаками підвищеного ризику розвитку пухлин. З огляду на ці міркування, дослідження канцерогенності не проводилися.</p>
Довгострокові дослідження	Не застосовується
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
Додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність і токсичний вплив на розвиток потомства:	
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Нових досліджень щодо фертильності та раннього ембріонального розвитку не проводилося, тому посилання зроблено на раніше проведене дослідження афліберсепту в дозі 2 мг (VGFT-TX-05009). Вплив на фертильність чоловічих і жіночих особин оцінювали в межах 6-місячного дослідження в мавп із щотижневим внутрішньовенним введенням афліберсепту (починаючи з 15-го тижня: кожні два тижні) у дозах від 3 до 30 мг/кг. За усіх доз спостерігалися відсутність або нерегулярність менструацій, пов'язані зі змінами рівня жіночих репродуктивних гормонів і змінами морфології та рухливості сперматозоїдів. За найнижчим рівнем, за якого спостерігається шкідливий ефект 3 мг/кг у разі внутрішньовенного введення системна експозиція вільного</p>

	<p>афліберсепту була більш ніж у 91 раз вищою, ніж прогнозована за моделлю експозиція у людини після односторонньої інтравітреальної ін'єкції афліберсепту 8 мг.</p> <p>Отже, вплив на фертильність вважається малоймовірним у людей, які отримують інтравітреальні ін'єкції афліберсепту 8 мг. Це підтверджується тим фактом, що жодного впливу на чоловічі та жіночі репродуктивні органи не спостерігалось в 13-тижневому інтравітреальному дослідженні у мавп (модуль 4.2.3.2, VGFT-TX-04019) за рівнів експозиції, що відповідають терапевтичній експозиції в людей після одностороннього інтравітреального введення афліберсепту 8 мг. Розрахунок переносу афліберсепту в сперму або зі сперми до партнерки — жінки репродуктивного віку — і в зародок показав незначну експозицію як у жінки-партнерки, так і в зародка (детальніше див. у модулі 2.6.6, Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі (Додаток) для 8 мг. Тож контрацепція для чоловіків під час та після лікування афліберсептом у дозі 8 мг не вважається необхідною.</p>
Ембріотоксичність	<p>Нових досліджень ембріотоксичності не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг (VGFT-TX-06002, VGFT-TX-11034).</p> <p>Вплив афліберсепту на внутрішньоутробний розвиток був продемонстрований у дослідженнях ембріофетального розвитку потомства вагітних кролиць у разі внутрішньовенного (від 3 до 60 мг/кг в/в на 6-й, 9-й, 12-й, 15-й та 18-й дні вагітності) та підшкірного (від 0,1 до 1 мг/кг підшкірно на 1-й, 7-й і 13-й дні вагітності) введення. NOAEL для материнських особин становив 3 мг/кг або 1 мг/кг відповідно. Рівень, при якому не спостерігається побічних ефектів, що не впливає на розвиток, не було визначено. Відповідно до антиангіогенних властивостей афліберсепту, шкідливий вплив на розвиток переважно проявлявся як вісцеральні вади та зміни розвитку серцево-судинної системи; також у різних групах спостерігалися додаткові вади та зміни розвитку інших органів та/або скелета. Вищеописані вади та зміни розвитку розвиваються на ранніх стадіях органогенезу (період основного органогенезу в людини завершується після першого триместру вагітності). Коефіцієнти експозиції за найнижчого рівня спостережуваного побічного ефекту 0,1 мг/кг (підшкірно) для ембріофетального розвитку, що становлять від 1,7 до 0,9 на основі <math>C_{max}</math> та сумарної AUC вільного афліберсепту порівняно з прогнозованою за моделлю експозицією після дози афліберсепту 8 мг, яка вводилася в одне око, свідчать про те, що афліберсепт 8 мг не можна застосовувати під час вагітності, якщо лише потенційна користь не перевищує потенційний ризик для ненародженої дитини. Не рекомендується застосовувати препарат під час годування груддю, оскільки не досліджено його виділення в грудне молоко. Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними засобами контрацепції під час лікування та протягом щонайменше чотирьох місяців після останньої ін'єкції афліберсепту в дозі 8 мг. Тривалість контрацепції протягом 4 місяців після введення останньої дози 8 мг афліберсепту інтравітреально базувалася на тих самих міркуваннях, що використовувалися для визначення тривалості контрацепції для 2 мг афліберсепту. Для афліберсепту в дозі 8 мг була використана популяційна ФК-модель для моделювання медіанного часу (із 99%-м предиктивним інтервалом, ПІ), необхідного для того, щоб концентрація вільного афліберсепту в плазмі крові досягла нижньої межі кількісного визначення за схемами HDq12 та HDq16 у популяції з 5000 віртуальних учасників із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД) і 5000 віртуальних учасників із діабетичним набряком макули (ДНМ).</p>

	<p>На основі тривалості в 10 тижнів, необхідної для того, щоб 99 % віртуальної популяції досягли нижньої межі кількісного визначення вільного афліберсепту в плазмі крові, та із застосуванням такого ж буферного проміжку тривалістю в 1 місяць, як і для афліберсепту в дозі 2 мг (10 тижнів + 4 тижні = 14 тижнів або 3,5 місяця), рекомендована тривалість контрацепції для жінок репродуктивного віку після введення останньої дози афліберсепту в дозі 8 мг становить 4 місяці.</p> <p>Контрацепція протягом 4 місяців після останньої інтравітреальної дози 8 мг також є обґрунтованою з токсикологічних міркувань. Вже через три місяці після третьої дози 8 мг у пацієнтів із нВМД та ДНМ, концентрація вільного афліберсепту в плазмі крові, оцінена за допомогою популяційної фармакокінетики, становила &lt;0,005 мг/л (модуль 5.3.3.5 VEGF-PK-22159-SR-01V1, розділ 3.1.2., рис. 11). Ця концентрація більш ніж у 50 разів нижча, ніж <math>C_{max}</math> 0,259 мг/л за найнижчого рівня спостережуваного побічного ефекту 0,1 мг/кг у дослідженні ембріофетального розвитку у кролів за підшкірного введення (детальніше див. у модулі 2.6.6, Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі (Додаток) для 8 мг. Згідно з настановою ICH S5(R3) щодо репродуктивної токсикології, «ефекти, що виникають лише за експозиції, яка перевищує 25-кратну експозицію для людини за максимальною рекомендованою дозою для людини, зазвичай викликають незначне занепокоєння щодо клінічного застосування лікарського засобу». З огляду на оцінену за популяційною ФК-моделлю експозицію, яка більш ніж у 50 разів нижча за експозицію за консервативного найнижчого рівня спостережуваного побічного ефекту для ембріофетального розвитку афліберсепту вже через 3 місяці після введення останньої дози 8 мг у пацієнтів із нВМД та ДНМ, контрацепція протягом 4 місяців після останньої дози 8 мг також є обґрунтованою з токсикологічних міркувань.</p>
<p>пренатальна та постнатальна токсичність</p>	<p>За поточними показаннями, препарат призначається пацієнтам похилого віку з неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД) та порушень зору внаслідок діабетичного набряку макули (ДНМ). Крім того, стандартне дослідження пренатального та постнатального розвитку на пацюках із системним введенням афліберсепту самицям від моменту імплантації до моменту відлучення від матері не вважалось доцільним, оскільки сильна імунна відповідь на афліберсепт у пацюків (і мишей) у разі повторного введення призводила до летальних випадків і виключала можливість використання гризунів для довготривалих токсикологічних досліджень. Крім того, вплив афліберсепту на внутрішньоутробний розвиток був продемонстрований у дослідженнях ембріофетального розвитку у вагітних кролиць у разі внутрішньовенного або підшкірного введення. Шкідливі впливи на розвиток проявлялися головним чином як вісцеральні вади та зміни розвитку серцево-судинної системи, що узгоджується з антиангіогенними властивостями афліберсепту. У всіх групах також були виявлені додаткові вади та зміни розвитку інших систем органів та/або скелеті. У потенційному дослідженні пренатального та постнатального розвитку у кролів це, імовірно, мало б негативний вплив на виживаність потомства, що робило б оцінювання їх подальшого розвитку в достатньо великій кількості молодих кролів більш ніж сумнівною. Крім того, через істотні відмінності між інтравітреальним і системним введенням препарату не очікувалося, що дослідження пренатального та постнатального розвитку у кролів із системною експозицією дози від моменту імплантації до моменту відлучення від матері надасть значущі дані щодо безпеки інтравітреального введення афліберсепту людям. Тому</p>

	дослідження щодо пренатального та постнатального розвитку не проводилися.
дослідження, у яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена доза	Нових досліджень у нестатевозрілих тварин не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг (VGFT-TX-05010). У межах розроблення для інших показань було проведено 3-місячне дослідження внутрішньовенної токсичності з 5-місячним періодом відновлення в молодих, скелетно-незрілих яванських макак (які характеризуються відкритою зоною росту) з метою дослідження впливу VEGF Trap у нестатевозрілих тварин, з особливим акцентом на скелетну систему. Оскільки волога форма ВМД трапляється виключно в літньої популяції, ці дослідження вважаються неактуальними для поточного застосування.
б) місцева переносимість	Нових досліджень місцевої переносимості не проводилося, тому посилення зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг (VGFT-TX-05008). <u>Номер звіту VGFT-TX-05008:</u> Місцева переносимість двох лікарських форм AVE0005 (афліберсепту) [лікарська форма 1 (F1) та лікарська форма 2 (F2)] була оцінена та порівняна в разі введення у вигляді одноразової внутрішньовенної болюсної ін'єкції у вушну вену, одноразової внутрішньом'язової ін'єкції в стегно й одноразової підшкірної ін'єкції в бокову частину тулуба кролів. Трьом самицям кролів, які отримували F1, вводили водний розчин плацебо F1* у ліве вухо, стегно або бік (контрольні ділянки введення плацебо) та водний розчин AVE0005 (F1) у концентрації 24,4 мг/мл у праве вухо, стегно або бік у вигляді одноразової внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Три самиці кролів, яким вводили F2, отримували 0,9% водний розчин натрію хлориду або водний розчин плацебо AVE0005 (F2) у ліве вухо, стегно чи бік (відповідно як абсолютні контрольні ділянки та контрольні ділянки введення плацебо), а також водний розчин AVE0005 (F2) у концентраціях 25 або 100 мг/мл у праве вухо, стегно чи боки у вигляді одноразової внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Об'єм дози становив 1 мл для внутрішньо-венних та 0,5 мл для внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій. Після введення дози кролів утримували протягом 8 днів без лікування для спостереження. Місцеві реакції, що спостерігалися у вухах, м'язах стегон і шкірі боків кролів, яким вводили дозу 24,4 мг/мл AVE0005 (F1), були схожими на реакції, що спостерігалися в кролів, які отримували дози 25 і 100 мг/мл AVE0005 (F2), а також були схожими на реакції, що спостерігалися на вухах, м'язах стегон і шкірі боків кролів, які отримували відповідне плацебо (контроль плацебо) і 0,9% розчин натрію хлориду (абсолютний контроль). Наприкінці 8-денного періоду спостереження жодних макроскопічних і мікроскопічних ознак, пов'язаних із препаратом, виявлено не було. * Плацебо F1: 5 мМ фосфату натрію, 5 мМ цитрату натрію, 100 мМ хлориду натрію, 20 % (мас./об.) сахарози та 0,1 % (мас./об.) полісорбату 20 за рН 6,0 ** Плацебо F2: 20 мМ гістидину, 5 % (мас./об.) сахарози, 1,5 % (мас./об.) гліцину, 3 % (мас./об.) ПЕГ3350 за рН 6,3
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Вимірювання реакції утворення антитіл було охоплено дослідженням токсичності повторного введення афліберсепту
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	

залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	<p>Нових досліджень не проводилося, тому посилання зроблено на раніше проведені дослідження афліберсепту в дозі 2 мг.  <u>SPS 01-141:</u>  Для оцінювання потенційної перехресної реактивності VEGF Trap (афліберсепт) із тканинами людини біотин-кон'югований VEGF Trap (біотин-VEGF Trap) наносили на зрізи різних тканин. Зв'язування біотину-VEGF Trap із тканинами людини оцінювали для концентрацій 5,0 та 25,0 мкг/мл. Не було виявлено специфічного забарвлення під час застосування біотин-VEGF Trap до різних тканин людини в обох випробуваних концентраціях. Клітини CHO-K1, які не експресують антиген VEGF, були використані як негативна контрольна клітинна лінія та не фарбувалися біотин-VEGF Trap. Клітини CHO-K1, трансфіковані VEGF людини, використовували як позитивний контроль і вони продемонстрували сильне забарвлення біотин-VEGF Trap, що вказує на те, що ця методика здатна виявляти специфічне зв'язування біотин-VEGF Trap.</p> <p><u>Гем №1:</u> оцінювання VEGF Trap (афліберсепту) для індукції гемолізу в крові мавп та індукції флокуляції в плазмі та сироватці крові мавп.</p> <p>Для планового внутрішньовенного введення VEGF Trap у токсикологічному дослідженні на мавпах було визначено сумісність препарату білка із цільною кров'ю, сироваткою та плазмою крові. Комбінація VEGF Trap в ізоосмолярній лікарській формі із цільною гепаринізованою кров'ю мавп не призвела до гемолізу або лізису еритроцитів. Крім того, ця лікарська форма не призводила до утворення флокулянтів або осадів у сироватці або плазмі крові в кількості, що перевищувала кількість, утворену 0,9% розчином натрію хлориду, який зазвичай використовується для внутрішньовенного введення лікарських засобів.</p> <p><u>Гем №3:</u> оцінювання VEGF Trap (афліберсепту) для індукції гемолізу в цільній крові людини та індукції флокуляції в людини.</p> <p>З метою планового внутрішньовенного введення VEGF Trap у клінічному дослідженні фази I було визначено сумісність препарату білка із цільною кров'ю, сироваткою та плазмою крові. Комбінація VEGF Trap в ізоосмолярній лікарській формі із цільною гепаринізованою кров'ю людини не спричиняла гемолізу або лізису еритроцитів. Крім того, ця лікарська форма не призводила до утворення флокулянтів або осадів у сироватці або плазмі крові людини в кількостях, що перевищують кількість, яка утворюється в разі введення 0,9% розчину натрію хлориду, що зазвичай використовується для внутрішньовенного введення лікарських засобів.</p> <p><u>Гем №4:</u> оцінювання VEGF Trap (афліберсепту) для індукції гемолізу в цільній крові людини та індукції флокуляції в плазмі та сироватці крові людини.</p> <p>Для планового внутрішньовенного введення VEGF Trap у клінічному дослідженні фази I було визначено сумісність препарату білка із цільною кров'ю, сироваткою та плазмою крові. Поєднання VEGF Trap, розведеного до 4,0 мг/мл за допомогою 0,9% або 0,45% розчину натрію хлориду, із цільною гепаринізованою кров'ю людини не спричиняло гемолізу або лізису еритроцитів. Крім того, жодна лікарська форма з концентрацією 4,0 мг/мл у разі інкубації із сироваткою або плазмою крові в людини не призводила до утворення флокулянтів у кількості, що перевищує кількість, утворену 0,9% розчином натрію хлориду або фізіологічним</p>

	<p>розчином, який використовується для внутрішньовенного введення лікарських засобів.</p> <p><u>Гем №5:</u> оцінювання VEGF Trap (афліберсепту) для індукції гемолізу в цільній крові людини та індукції флокуляції в плазмі та сироватці крові людини.</p> <p>Для запланованого внутрішньовенного введення VEGF Trap у концентрації 8 мг/мл у майбутньому клінічному дослідженні було визначено сумісність препарату білка із цільною кров'ю, сироваткою та плазмою крові. Поєднання VEGF Trap, розведеного до 8,0 мг/мл за допомогою 0,9% розчину натрію хлориду, із цільною гепаринізованою кров'ю людини не спричиняло гемолізу або лізису еритроцитів. Крім того, жодна лікарська форма з концентрацією 8,0 мг/мл у разі інкубації із сироваткою або плазмою крові в людини не призводила до утворення флокулянтів у кількості, що перевищує кількість, утворену 0,9% розчином натрію хлориду або фізіологічним розчином, який використовується для внутрішньовенного введення лікарських засобів.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічних досліджень</p>	<p>Було реалізовано комплексну програму доклінічних досліджень відповідно до чинних рекомендацій для підтвердження застосування нової дози афліберсепту 8 мг у дорослих пацієнтів. Наявні дані доклінічних досліджень вважаються достатніми для одностороннього застосування афліберсепту в дозі 8 мг у пацієнтів із нВМД і ДНМ / діабетичною ретинопатією (ДР).</p> <p>Фармакологічне дослідження моделі хронічної неоваскуляризації сітківки у кролів показало більш тривалий ефект пригнічення хронічної неоваскуляризації сітківки, опосередкований афліберсептом, за вищої інтравітреальної дози, що відповідає дозі 8 мг/око у людей, порівняно з дозою 2 мг/око. Це підтверджує гіпотезу, що збільшення дози афліберсепту для інтравітреального введення пацієнтам також призведе до подовження тривалості ефекту та дасть змогу зменшити кількість ін'єкцій на рік, що є підставою для затвердження нової дози афліберсепту 8 мг.</p> <p>Повторна оцінка наявних фармакологічних досліджень безпеки односторонньої інтравітреальної ін'єкції афліберсепту в дозі 8 мг людям виявило, що потенційний ризик незначного підвищення артеріального тиску не може бути повністю виключений на основі низьких коефіцієнтів експозиції (у 6,5 раза перевищує NOEL, а перші ефекти з'являються в разі перевищення в 14,7 раза), а також впливу на загоєння ран (у 39,7 раза перевищує LOAEL). У 44-тижневому дослідженні фази II CANDELA та за даними 48-го тижня досліджень фази III PULSAR і PHOTON частота побічних явищ, пов'язаних із гіпертензією, була порівнянною між групами, і протягом усього періоду дослідження не спостерігалось клінічно значущого підвищення систолічного / діастолічного артеріального тиску.</p> <p>Щодо токсикології, профіль безпеки, встановлений у попередніх токсикологічних дослідженнях із використанням комерційної лікарської форми афліберсепту в дозі 2 мг, був підтверджений у двох додаткових перехідних дослідженнях інтравітреального застосування, які були проведені з використанням нової лікарської форми з високою концентрацією препарату на підтримку афліберсепту в дозі 8 мг. Щомісячне двостороннє внутрішньовітреальне введення лікарської форми афліберсепту в лікарській формі, що містить 8 мг, у дозах 4 та 7 мг/око мавпам (що, з урахуванням різниці в об'ємі склоподібного тіла, еквівалентно приблизно 8 або 14 мг/око людини) не супроводжувалося несприятливими офтальмологічними ефектами. Як і у випадку раніше проведених інтравітреальних досліджень із використанням комерційної лікарської форми афліберсепту в дозі 2 мг,</p>

екстраокулярні зміни після інтравітреального введення обмежувалися ураженнями носових раковин з ерозією / виразкою респіраторного епітелію та виникали за системної експозиції, що перевищувала експозицію в людини після одностороннього інтравітреального введення афліберсепту в дозі 8 мг. Розрахований безпечний діапазон концентрацій для одностороннього інтравітреального лікування пацієнтів афліберсептом у дозі 8 мг у разі введення 70 мкл/око вважається достатнім. Безпечний діапазон концентрацій також дає змогу проводити одночасне лікування другого ока афліберсептом 2 мг. Виходячи зі спостережуваних змін, моніторинг очей, а також серйозних подразнень слизової носа був включений до клінічних досліджень афліберсепту 8 мг. Жодного сигналу безпеки, пов'язаного з подразненнями слизової носа, не було виявлено у пацієнтів, які отримували лікування афліберсептом 8 мг у поточних дослідженнях фази III PHOTON і PULSAR.

Через відсутність даних про безпечний діапазон концентрацій щодо ембріофетального розвитку афліберсепт 8 мг не можна застосовувати під час вагітності, якщо тільки потенційна користь не перевищує потенційний ризик для ненародженої дитини. Його також не рекомендується застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не користуються контрацептивами, або під час годування груддю.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



**Задорожна І.В.**

Менеджер з реєстрації

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙЛІЯ®
2. Заявник	Байєр АГ, Німеччина
3. Виробник	Байєр АГ, Німеччина (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка), вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії) Каталент Індіана ЛЛС, США (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка); контроль якості) Байєр АГ, Німеччина (контроль якості)
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (автономне досье) інший лікарський засіб Відома діюча речовина Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, однократно сліпе, активно контрольоване дослідження фази 2 безпеки, переносимості та ефективності повторних високих доз афліберсепту у пацієнтів з неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (CANDELA) Номер дослідження спонсора: 21086 Номер IND: 12462
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	з 4 листопада 2019 по 30 листопада 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 100 фактична: 106
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити безпеку високої дози (ВД)</li> <li>Визначити, чи забезпечує ВД більший вплив на внутрішньоочний PD та/або тривалість дії у порівнянні з 2 мг інтраветріальної ін'єкції афліберсепту (IIA)</li> </ul> Вторинна: <ul style="list-style-type: none"> <li>У цьому дослідженні не було вторинних цілей</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, однократно сліпе, активно контрольоване дослідження фази 2
12. Основні критерії включення	<u>Критерії включення</u> Пацієнт повинен відповідати наступним критеріям як під час скринінгового, так і/або рандомізаційного візитів, щоб мати право на включення до дослідження: 1. Чоловіки або жінки віком від 50 років з активною субфовеальною ХНВ, вторинною внаслідок неоваскулярної

	<p>(вологої) вікової макулодистрофії (ВМД), включаючи юкстафовеальні ураження, що впливають на фовеа в досліджуваному оці, за оцінкою незалежного центру дослідження.</p> <p>2. Найкраща скоригована гострота зору (BCVA) за шкалою раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) від 78 до 24 балів (еквівалент Снеллена від 20/32 до 20/320) в досліджуваному оці.</p> <p>3. Бажання та здатність дотримуватися клінічних візитів та процедур, пов'язаних з дослідженням. 4. Надання інформованої згоди, підписаної пацієнтом або його законним представником.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Доза афліберсепту 8 мг, що вводиться інтравітреально у вигляді 70 мкл розчину з концентрацією 114,3 мг/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтним препаратом є афліберсепт 2 мг, що вводиться інтравітреально у вигляді 50 мкл розчину з концентрацією 40 мг/мл.
15. Супутня терапія	<p>Якщо супутні лікарські засоби перед лікуванням вводяться в досліджуване око перед ін'єкцією (наприклад, антибіотик або анестетик), їх також необхідно вводити для лікування іншого ока.</p> <p><u>Заборонені лікарські засоби:</u> Введення нових антигіпертензивних препаратів або зміни до поточних схем лікування хронічної гіпертензії не очікуються протягом дослідження, і будь-які зміни в схемі лікування повинні бути зафіксовані в електронному зборі даних (EDC). Якщо пацієнт повідомляє про нове або посилене використання антигіпертензивних препаратів, головний дослідник повинен обговорити з лікарем пацієнта щодо того, чи слід припинити досліджуване лікування.</p> <p><u>Лікування досліджуваного ока:</u> Пацієнтам не дозволяється отримувати будь-яке стандартне або досліджуване лікування неоваскулярної (вологої) ВМД в досліджуваному оці, окрім призначеного їм досліджуваного лікування за допомогою ВД або інтравітреальної ін'єкції афліберсепту (IIA), як зазначено в протоколі. Це включає ліки, що вводяться місцево (наприклад, внутрішньовенна терапія, місцево, юкстасклерально або періорбітально), а також ті, що вводяться системно з метою лікування нВМД в досліджуваному оці або іншому оці.</p> <p><u>Лікування іншого ока:</u> Якщо в іншому оці є неоваскулярна (волога) ВМД або будь-яке інше затверджене показання, буде дозволено інтравітреальна ін'єкція афліберсепту (2 мг), яка буде введена за допомогою Інтерактивної системи веб-відповідей (IWRS). Пацієнтам не дозволяється отримувати будь-які інші анти-VEGF засоби в інше око. Пацієнти, зареєстровані в піддослідженні цільної фармакокінетики, не можуть отримувати IIA (2 мг) в інше око до 12-го тижня.</p> <p><u>Дозволені ліки:</u> Дозволено введення будь-яких інших ліків, які вважаються необхідними для благополуччя пацієнта та які не повинні впливати на оцінку досліджуваного препарату.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Частка учасників без ретинальної рідини в центральному підполі на 16-му тижні
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, пов'язані з лікуванням та серйозні небажані явища до 4-го тижня

18. Статистичні методи	<p><u>Безпека</u> Аналіз безпеки проводився з початкового рівня/дня з 1 до 4-го тижня (первинний аналіз) та до кінця дослідження (44-й тиждень). Небажані явища, включаючи серйозні небажані явища, небажані офтальмологічні явища та системні небажані явища, а також інша інформація з безпеки (операції, лабораторні показники, життєві знаки, електрокардіограма з 12 відведеннями та показники безпеки очей) були підсумовані.</p> <p><u>Ефективність</u> Первинний аналіз ефективності проводився на 16-му тижні. Статистичний аналіз проводився за допомогою тесту хі-квадрат на двосторонньому рівні значущості 5%. 95% довірчі інтервали були надані на основі нормального наближення. Аналіз випадків, що спостерігалися, та супутні аналізи (додаткові LOCF та додаткові ОС) були проведені для первинної кінцевої точки ефективності як аналіз чутливості.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В цілому, демографічні дані та базові характеристики були в основному добре збалансовані між групами лікування, за винятком статі (більше чоловіків у порівнянні з жінками в групі ВД у порівнянні з групою ІІА). У обох групах лікування більшість учасників були білими, віком від 65 років. Середнє базове значення ГЗММК, внутрішньоочний тиск, площа хоріоїдальної неоваскуляризації та загальна площа уражень на момент початку лікування були подібні між групами лікування. Середня вихідна центральна товщина сітківки була чисельно вищою у групі ВД (516,2 мкм) у порівнянні з групою ІІА (488,1 мкм); проте медіанна вихідна центральна товщина сітківки була порівняна між обома групами.</p>
20. Результати ефективності	<p>На 16-му тижні чисельно більша частка учасників досягла сухості в центральному підполі в групі ВД (50,9%) порівняно з групою ІІА (34,0%), хоча різниця не досягла статистичної значущості (різниця між групами лікування: 17,0%; 95% ДІ: -1,6, 35,5; <math>p = 0,0770</math>).</p> <p>На 44-му тижні частка учасників, які досягли сухості в центральному підполі, залишалася чисельно вищою в групі ВД (39,6%) порівняно з групою ІІА (28,3%; різниця між групами лікування: 11,3%; 95% ДІ: -6,6, 29,2; <math>p = 0,2185</math>).</p> <p>Результати аналізу чутливості для частки учасників без рідини в центральному підполі досліджуваного ока з використанням спостережуваного випадку (ОС), допоміжного останнього перенесеного спостереження (LOCF) та допоміжного ОС показали тенденцію до покращення стану в групі ВД порівняно з групою ІІА, що узгоджується з тим, що спостерігалось за допомогою LOCF. Загалом, на 16-му та 44-му тижні покращення анатомічних результатів (сухість у центральному підполі, сухість макули, відсутність субретинальної рідини в центральному підполі та в макулі) було зареєстровано у більшій частці учасників групи ВД порівняно з групою ІІА.</p> <p>Чисельно більше покращення ГЗММК спостерігалось в групі ВД (приріст <math>\geq 10</math> літер та <math>\geq 15</math> літер від початкового рівня) порівняно з групою ІІА. Група ВД продемонструвала чисельно більше медіанне зниження товщини сітківки порівняно з групою ІІА на 16-му та 44-му тижнях.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека постійно контролювалася під час проведення цього відкритого дослідження. На момент завершення візиту 4-го тижня останнім зареєстрованим учасником не спостерігалось жодних відмінностей між групами лікування</p>

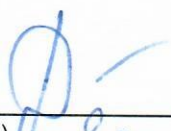
	<p>щодо небажаних ефектів, що виникли під час лікування, та серйозних небажаних ефектів.</p> <p>Загалом, до 44-го тижня чисельно вища частка учасників мала побічні ефекти, що виникли під час лікування у групі ВД (79,2%) порівняно з групою ІА (69,8%). Частка учасників з побічні ефекти, що виникають під час лікування очей в досліджуваному оці була однаковою в обох групах лікування (37,7%). Аналогічно, частка учасників з побічними ефектами, що виникають під час лікування очей, пов'язаними з ін'єкцією, в досліджуваному оці також була однаковою в обох групах лікування (7,5%). Чисельно вища частка учасників мала неokuлярні побічні ефекти, що виникають під час лікування очей в групі ВД (52,8%) порівняно з групою ІА (45,3%). Один побічний ефект тяжкого ступеня, що виникає під час лікування очей, досліджуваного ока була зареєстрована під час дослідження в групі ВД (1,9%); жодних тяжких небажаних ефектів, що виникають під час лікування очей досліджуваного ока в групі ІА не зареєстровано.</p> <p>Частота серйозних небажаних ефектів, що виникли під час лікування була загалом низькою, хоча про неї повідомлялося у чисельно вищій частці учасників у групі ВД (11,3%) порівняно з групою ІА (7,5%). Під час дослідження було зареєстровано меншу частку серйозних небажаних ефектів, що виникли під час лікування з боку очей (2 події в групі ВД та 1 подія в групі ІА) порівняно з неочними серйозними побічними ефектами, що виникли під час лікування (5 подій у групі ВД та 4 події в групі ІА) досліджуваного ока. В жодній з груп лікування під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних ТЕАЕ з боку очей парного ока. Під час дослідження не було зареєстровано жодних небажаних ефектів, що виникли під час лікування, що призвели б до припинення прийому досліджуваного препарату. Під час дослідження не було зареєстровано жодних подій, пов'язаних з аналітичним судженням співробітників Антиагрегаційного випробування, у жодній з груп лікування.</p> <p>Не було виявлено клінічно значущих тенденцій у середніх або медіанних змінах від базового рівня за жодними з параметрів гематології, хімії, аналізу сечі, внутрішньоочного тиску та електрокардіограми. Протягом часу не було клінічно значущих змін для більшості параметрів життєвих показників (сistolічний та діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та температура). Серед учасників групи ВД середнє зважене за часом середнє значення зміни від базового рівня для систолічного АТ становило 1.63 мм рт.ст., а для діастолічного АТ – 0.18 мм рт.ст. Відмінностей між групами не було виявлено за зваженими середніми значеннями як систолічного, так і діастолічного АТ. Не було зафіксовано значного диференційованого впливу на АТ при дозі 8 мг.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чисельно більший відсоток учасників у групі ВД, порівняно з групою ІА, продемонстрував покращення анатомічних результатів (сухість у центральному підполі, суха макула, відсутність субретинальної рідини в центральному підполі та в макулі) на 16-му і 44-му тижні.</li> <li>• Чисельно вище покращення у ГЗММК спостерігалось в групі ВД у порівнянні з групою ІА. Значно більший відсоток</li> </ul>

	<p>учасників у групі ВД досяг клінічно значущого покращення ГЗММК на <math>\geq 10</math> літер та <math>\geq 15</math> літер від початкового рівня.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Група ВД показала чисельно вище середнє зменшення товщини сітківки у порівнянні з групою ІА на 16-му та 44-му тижні.</li><li>Лікування з використанням ІА та ВД добре переносилося, і профіль безпеки як для очей, так і системний профіль безпеки ВД та ІА був подібний. Нових сигналів безпеки не було виявлено.</li><li>Ці тенденції до кращих анатомічних та візуальних результатів у групі ВД спостерігалися на тлі меншої кількості додаткових доз та/або доз PRN, що вводилися в групі ВД порівняно з групою ІА до кінця дослідження.</li></ul>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

  
Загородська Г.В.

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	АЙЛІЯ®
2. Заявник	Байєр АГ, Німеччина
3. Виробник	Байєр АГ, Німеччина (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка), вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії) Каталент Індіана ЛЛС, США (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка); контроль якості) Байєр АГ, Німеччина (контроль якості)
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) інший лікарський засіб Відома діюча речовина Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	PHOTON — рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження фази 2/3 ефективності та безпеки високих доз афліберсепту у пацієнтів із діабетичним макулярним набряком Номер дослідження, призначений спонсором: 21091 Номер IND: 12462 Номер EudraCT: 2019-003643-30
6. Фаза клінічного випробування	II/III
7. Період проведення клінічного випробування	Основне дослідження (масковане): 96 тижнів з 29 червня 2020 року (перший візит першого пацієнта) до 27 квітня 2023 року (останній візит останнього пацієнта)*. Додаткова відкрита фаза розширеного дослідження: до 60 тижнів (156 тижнів). * Тривалість маскованого дослідження становить 96 тижнів. Цей перший звіт (номер звіту про дослідження R-14238) охоплює результати дослідження до 60-го тижня, включно з первинними та вторинними кінцевими точками. Другий звіт (R-14237) охоплює період до 96 тижнів і містить дані про дозування Q20 HD. Розширене дослідження завершилося останнім візитом останнього пацієнта 18 червня 2024 року. Дані розширеного дослідження (тиждень 156) будуть представлені в окремому звіті про клінічне дослідження.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Чеська Республіка, Німеччина, Угорщина, Японія, Великобританія та Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 640 Фактична: 660
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні</u> Визначити, чи забезпечує лікування високими дозами (ВД/HD) афліберсепту з інтервалами 12 або 16 тижнів не гірші показники

	<p>максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК) порівняно з 2 мг афліберсепту, які вводяться що 8 тижнів.</p> <p><u>Вторинні</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити вплив ВД афліберсепту порівняно з 2 мг афліберсепту на анатомічні та інші візуальні показники відповіді;</li> <li>• оцінити безпеку, імуногенність і ФК афліберсепту (ВД та 2 мг).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження фази 2/3</p> <p><u>Групи лікування</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться що 12 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq12).</li> <li>• Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться що 16 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq16).</li> <li>• Афліберсепт 2 мг, який вводиться що 8 тижнів, після 5 початкових ін'єкцій з 4-тижневим інтервалом (2q8).</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<p><u>Ключові критерії включення</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіки або жінки віком <math>\geq 18</math> років (або які досягли повноліття, встановленого законодавством країни, якщо цей вік становить <math>&gt; 18</math> років) із цукровим діабетом 1-го або 2-го типу.</li> <li>• Діабетичний набряк макули (ДНМ) із центральним ураженням досліджуваного ока із центральною товщиною сітківки (ЦТС) <math>\geq 300</math> мкм (або <math>\geq 320</math> мкм за даними Spectralis), як визначено в центрі розшифровки даних під час скринінгового візиту.</li> <li>• Буквений бал за шкалою МГЗК за результатами дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) від 78 до 24 (приблизний еквівалент за таблицею Снеллена від 20/32 до 20/320) на досліджуваному оці зі зниженим зором, що, як визначено, є наслідком переважно ДНМ.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Афліберсепт (BAY 86-5321) 8 мг (ВД): 8 мг афліберсепту вводять інтравітреально у вигляді 70 мкл розчину 114,3 мг/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний препарат — афліберсепт (BAY 86-5321) 2 мг, що вводиться інтравітреально у вигляді 50 мкл розчину 40 мг/мл.
15. Супутня терапія	<p>Супутніми препаратами вважалися препарати, які застосовувалися на момент початку лікування в межах дослідження або застосування яких було розпочато після початку лікування в дослідженні.</p> <p>Усі учасники повідомили про застосування супутніх препаратів (W96 таблиця 14.1.3/5).</p> <p>Більше половини учасників у 3 групах лікування застосовували препарати, що за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією лікарських засобів мають коди засобів, застосовуваних у пацієнтів із діабетом, стоматологічних препаратів, офтальмологічних препаратів, засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, ліпідомодифікуючих засобів, а також кардіологічних препаратів. Застосування супутніх препаратів було добре збалансованим у всіх групах лікування; відмінності серед поширених препаратів не перевищували <math>&gt; 10\%</math>.</p> <p><u>Досліджуване око</u></p> <p>Пацієнтам не дозволяється отримувати будь-яке стандартне або досліджуване лікування ДНМ у досліджуваному оці, окрім призначеного їм досліджуваного лікування ВД або 2 мг афліберсепту, як зазначено в протоколі. Таке лікування передбачає препарати, що вводяться місцево (наприклад, інтравітреально (i/v), місцево, юкстасклерально або периорбітально) для лікування ДНМ в досліджуваному оці.</p>

	<p><u>Лікування другого ока</u> Якщо друге око має ДНМ або будь-яке інше затверджене показання, буде дозволено введення пацієнту 2 мг афліберсепту та його отримання через IWRS. Після того, як друге око отримає терапію афліберсептом 2 мг під час дослідження, небажані явища (НЯ) / серйозні небажані явища (СНЯ) будуть оцінюватися як пов'язані / не пов'язані з лікуванням афліберсептом 2 мг на другому оці, а також як пов'язані / не пов'язані з досліджуваним препаратом (введеним у досліджуване око), процедурою і/в ін'єкції та іншими процедурами, зазначеними в протоколі. Пацієнтам не дозволяється застосовувати будь-які інші анти-VEGF препарати для лікування другого ока. Пацієнтам, включеним до субдослідження фармакокінетики (ФК) із частим збиранням зразків, не дозволяється отримувати 2 мг афліберсепту в друге око до збирання ФК-зразка під час візиту 3 на 4-му тижні.</p> <p><u>Неокулярне (системне) лікування</u> Неокулярне (системне) стандартне або досліджуване лікування ДНМ у досліджуваному або другому оці не дозволяється.</p> <p><u>Дозволені препарати та процедури</u> Дозволені будь-які інші препарати або процедури, які вважаються необхідними для благополуччя пацієнта та які, як очікується, не вплинуть на оцінку досліджуваного лікарського засобу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинні</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня в МГЗК на 48-му тижні.</li> </ul> <p><u>Ключові вторинні кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка учасників із <math>\geq 2</math>-ступеневим покращенням за шкалою тяжкості діабетичної ретинопатії (Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS) на 48-му тижні.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в МГЗК на 60-му тижні.</li> </ul> <p><u>Додаткові вторинні кінцеві точки</u></p> <p><u>Ефективність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка учасників, які набрали <math>\geq 15</math> літер на 48-му тижні.</li> <li>• Частка учасників із МГЗК <math>\geq 69</math> літер на 48-му тижні.</li> <li>• Частка учасників без рідини у фовеальному центрі на 48-му тижні.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня ЦТС на 48-му тижні.</li> <li>• Частка учасників без витоків за даними флуоресцеїнової ангіографії на 48-му тижні.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в загальному балі за опитувальником зорових функцій Національного офтальмологічного інституту (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, NEI-VFQ) на 48-му тижні.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Безпека</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка безпеки за допомогою оцінки НЯ та СНЯ протягом 48-го, 60-го, 96-го та 156-го тижнів.</li> </ul> <p><u>Інші</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системна ФК афліберсепту за оцінкою від вихідного рівня до 48-го тижня.</li> <li>• Оцінка імуногенності афліберсепту до кінця основного тижня дослідження (тиждень 96).</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Для безперервних змінних описова статистика охоплює такі параметри: кількість учасників, відображених у розрахунок (n), середнє значення, медіану, стандартне відхилення (СВ), мінімум і максимум.</p> <p>Для категоріальних або порядкових даних частоти та відсотки були відображені для кожної категорії.</p> <p><u>Аналізи ефективності:</u></p>

Первинний аналіз ґрунтувався на понятті оцінюваного показника. Оцінюваний показник визначався через визначення популяції, змінної, стану лікування, інтеркурентних явищ (ІКЯ) та узагальнення на рівні популяції.

Первинний аналіз ефективності складався з ієрархічної процедури тестування для порівняння між досліджуваними групами в такому порядку: 1 + 2) HDq12 проти 2q8 (перша кінцева точка на 48-му тижні, друга кінцева точка на 60-му тижні) і 3 + 4) HDq16 проти 2q8 (третя кінцева точка на 48-му тижні, четверта кінцева точка на 60-му тижні).

Не меншу ефективність оцінювали за допомогою порівняння нижньої межі 95%-го довірчого інтервалу (ДІ) для оціненої різниці в лікуванні з межею не меншої ефективності (4 літери).

Первинну змінну ефективності (зміну МГЗК від вихідного рівня до 48-го тижня) аналізували на основі повної вибірки для аналізу (full analysis set, FAS) і групи лікування як рандомізованої за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (mixed model for repeated measurements, MMRM). Модель охоплювала вихідну МГЗК як коваріату, групу лікування, вихідну категорію ЦТС (із центру розшифровки даних) (< 400 мкм, ≥ 400 мкм), попереднє лікування ДНМ (згідно з електронним збором даних [ЕЗД]) (так, ні), географічний регіон (решта світу, Японія) і візит як фіксовані ефекти, а також умови взаємодії для лікування за візитом і вихідну МГЗК за візитом. Для знаменника ступенів свободи було використано апроксимацію Кенуарда — Роджера. Аналіз чутливості охоплював аналіз коваріації з відсутніми даними, імплікованими за допомогою перенесення вперед даних останнього спостереження (last observation carried forward, LOCF), аналіз множинної імплікації (MI) та аналіз критичної точки; а додаткові аналізи охоплювали модель MMRM для первинної кінцевої точки з використанням вибірки обстежених за протоколом (per-protocol set, PPS).

Ключову вторинну кінцеву точку — зміну від вихідного рівня в МГЗК на 60-му тижні (тільки EP-SAP) — аналізували за допомогою моделі, що відповідає моделі для первинної кінцевої точки.

Було проведено тестування більшої ефективності за зміною від вихідного рівня в МГЗК на 60-му тижні та розміщено в ієрархії.

Ключову вторинну кінцеву точку ефективності (частка учасників з ≥ 2-ступеневим покращенням за DRSS на 48-му тижні) аналізували за допомогою методу Кохрана — Мантеля — Хензеля (CMH), стратифікованого за вихідним рівнем ЦТС, попереднім лікуванням ДНМ і географічним регіоном. Ключові вторинні гіпотези щодо не меншої ефективності (із межею не меншої ефективності 15 %) були перевірені згідно з процедурою ієрархічного тестування на основі 2-стороннього 95%-го ДІ. Не меншу ефективність оцінювали за допомогою порівняння нижньої межі 95%-го ДІ для оціненої різниці в лікуванні з межею не меншої ефективності.

Усі додаткові вторинні змінні ефективності аналізували за допомогою описової статистики під час кожного запланованого візиту від вихідного рівня до 48-го або 60-го тижня, якщо це було застосовно. Ці описові аналізи могли охоплювати статистичні тести (з номінальними р-значеннями) для змінних ефективності та 2-сторонніх 95%-х ДІ, так само, як описано для первинної та ключової вторинної змінної ефективності. Змінні часу до явища були проаналізовані за допомогою методу Каплана — Мейєра. Коригування множинності для додаткових вторинних аналізів ефективності не проводилося.

*Контроль множинності:*

Для стратегії в межах глобального плану статистичного аналізу (Global Statistical Analysis Plan, G-SAP) статистичні гіпотези щодо первинної кінцевої точки (МГЗК на 48-му тижні) та ключової вторинної кінцевої точки ( $\geq 2$ -ступеневе покращення за шкалою DRSS на 48-му тижні) оцінювали разом після того, як усі учасники завершили 48-й тиждень (або достроково припинили участь у дослідженні), використовуючи описані нижче методи.

Для стратегії плану статистичного аналізу Європейської Медичної Агенції (European Medicines Agency) / Агентства лікарських засобів і медичних виробів Японії (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (EMA/PMDA Statistical Analysis Plan, EP-SAP) статистичні гіпотези щодо первинної кінцевої точки (МГЗК на 48-му тижні) і ключових вторинних кінцевих точок (МГЗК на 60-му тижні,  $\geq 2$ -ступеневе покращення за шкалою DRSS на 48-му тижні) оцінювали разом після того, як усі учасники завершили 60-й тиждень (або достроково припинили участь у дослідженні), використовуючи описані нижче методи.

Загальна помилка 1-го роду з поправкою на ефект множинних порівнянь контролювалася на односторонньому рівні 0,025 для тестування первинної та ключових вторинних кінцевих точок. Коригування для множинних порівнянь первинної та ключових вторинних кінцевих точок було здійснено за допомогою процедури ієрархічного тестування. Цей підхід уможливив підтвердження гіпотези на повному альфа-рівні 0,025 після успішного відхилення гіпотез, які займають більш високе місце в ієрархії. Гіпотези були (G-SAP) і будуть (EP-SAP) перевірятися в порядку, зазначеному нижче.

Порядок тестування в межах процедури ієрархічного тестування<sup>a</sup> в G-SAP та EP-SAP:

G-SAP

1.  $H_{10}$ : Q12 МГЗК 48-й тиждень, не менша ефективність.
2.  $H_{30}$ : Q16 МГЗК 48-й тиждень, не менша ефективність.
3.  $H_{50}$ : Q12 DRSS 48-й тиждень, не менша ефективність.
4.  $H_{60}$ : Q16 DRSS 48-й тиждень, не менша ефективність.
5.  $H_{70}$ : Q12 МГЗК 48-й тиждень, більша ефективність.
6.  $H_{90}$ : Q16 МГЗК 48-й тиждень, більша ефективність.

EP-SAP:

1.  $H_{10}$ : Q12 МГЗК 48-й тиждень, не менша ефективність.
2.  $H_{20}$ : Q12 МГЗК 60-й тиждень, не менша ефективність.
3.  $H_{30}$ : Q16 МГЗК 48-й тиждень, не менша ефективність.
4.  $H_{40}$ : Q16 МГЗК 60-й тиждень, не менша ефективність.
5.  $H_{50}$ : Q12 DRSS 48-й тиждень, не менша ефективність.
6.  $H_{60}$ : Q16 DRSS 48-й тиждень, не менша ефективність.
7.  $H_{70}$ : Q12 МГЗК 48-й тиждень, більша ефективність.
8.  $H_{80}$ : Q12 МГЗК 60-й тиждень, більша ефективність.
9.  $H_{90}$ : Q16 МГЗК 48-й тиждень, більша ефективність.
10.  $H_{100}$ : Q16 МГЗК 60-й тиждень, більша ефективність.

<sup>a</sup> Для порівняння з групою досліджуваного лікування 2q8.

У звіті про клінічне дослідження (CSR) Week 96 представлені всі кінцеві точки ефективності, заплановані на 96-й тиждень, який є точкою блокування бази даних.

Усі змінні ефективності на 96-му тижні аналізували описово під час кожного запланованого візиту від вихідного рівня до 96-го тижня, якщо це було застосовно. Ці описові аналізи могли охоплювати статистичні тести (з номінальними р-значеннями) для змінних ефективності та 2-сторонніх 95%-х довірчих інтервалів (ДІ), так само, як описано для первинної та вторинної змінної ефективності. Змінні часу до явища були проаналізовані

	<p>за допомогою методу Каплана — Мейєра. Коригування множинності для пошукових аналізів ефективності не проводилося.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Небажані явища, пов'язані з лікуванням (НЯПЛ), були визначені як НЯ за період від першої дози досліджуваного препарату до останньої дози досліджуваного препарату [активного або плацебо] плюс 30 днів для учасників, які припинили участь у дослідженні до 96-го тижня. Для учасників, які не припинили участь у дослідженні до візиту на 96-й тиждень, усі НЯ за період від першої дози досліджуваного препарату до 96-го тижня вважалися НЯПЛ.</p> <p>Зведені дані про всі НЯПЛ за групами лікування охоплюють кількість (n) і відсоток (%) учасників, які мали щонайменше 1 НЯПЛ, класифіковані за класами органів та систем (КОС) і переважним терміном (ПТ), НЯПЛ за максимальним ступенем тяжкості, представлені КОС та ПТ, а також усі НЯПЛ під час лікування, представлені КОС та ПТ. Летальні випадки та інші СНЯ перераховані й узагальнені за групами лікування. Перераховані НЯПЛ, що призвели до остаточного припинення лікування. Усі НЯ, про які повідомлялося в цьому дослідженні, були закодовані за словником MedDRA.</p> <p>Інші змінні безпеки, включно із життєво важливими показниками (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура), клінічними лабораторними аналізами та вимірюванням внутрішньоочного тиску, були узагальнені за вихідним рівнем і змінами від вихідного рівня до кожної запланованої часової точки оцінювання за допомогою описової статистики.</p> <p><u>Фармакокінетичний аналіз</u></p> <p>Для окремих учасників у цьому аналізі використовувалися фактичні часові точки. Концентрації вільного та скоригованого зв'язаного афліберсепту з плином часу були узагальнені за допомогою описової статистики для кожної групи лікування. Було досліджено вплив введення в інше око та модифікацій режиму дозування на концентрації вільного та скоригованого зв'язаного афліберсепту.</p> <p>Фармакокінетичні параметри узагальнені описово за групою лікування (2q8) або комбінованими групами лікування (HDq12 + HDq16), аналітом (вільний та скоригований зв'язаний афліберсепт) і географічним регіоном (японські та неяпонські популяції) для вибірки аналізу фармакокінетики із частим збиранням зразків (dense pharmacokinetic analysis set, DPKS). Параметри ФК (визначені після першої дози) для вільного та скоригованого зв'язаного афліберсепту охоплювали <math>C_{max}</math>, <math>C_{max}/\text{дозу}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{last}</math>, <math>C_{last}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{28}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{inf}/\text{дозу}</math>, <math>t_{1/2}</math>, та <math>C_{trough}</math> день 28.</p> <p><u>Аналіз імуногенності</u></p> <p>Дані щодо антитіл до препарату (anti-drug antibody, ADA) були узагальнені як абсолютна частота (N) і відсоток (%) учасників за часом клінічного дослідження та групою лікування. Дані щодо ADA для окремих учасників наведені за фактичним часом у списках. Зразки з позитивним результатом тесту на ADA додатково перевіряли на наявність нейтралізуючих антитіл (NAb). Зразки з негативним результатом на ADA не досліджувалися на наявність NAb, а результати NAb вважалися негативними.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Групи 2q8, HDq12 та HDq16 були добре збалансовані за вихідними демографічними категоріями, включно з віком, статтю, расою й етнічною приналежністю. Крім того, групи 2q8, HDq12 і HDq16 були добре збалансовані за вихідними характеристиками

	<p>досліджуваного ока. Більшість учасників у всіх групах лікування мали діабетичну ретинопатію від легкого до помірного ступеня (за шкалою DRSS — рівень 43 або краще на противагу рівню 47 або гірше), хоча в групі HDq16 таких пацієнтів було трохи більше.</p> <p>Повна вибірка для аналізу (FAS) (і вибірка для аналізу безпечності (SAF)) складалася із 401 (60,9 %) чоловіка і 257 (39,1 %) жінок у віці від 24 до 90 років (медіана: 63 роки). Більшість учасників були білими (71,6 %) або азіатами (15,3 %). Середній (стандартне відхилення, СВ) показник гостроти зору МГЗК на вихідному рівні становив 62,5 (10,86) літери. Учасники були стратифіковані за категорією скринінгової ЦТС, і більшість із них мали ЦТС <math>\geq</math> 400 мкм (58,1 %); середній показник ЦТС був добре збалансований між групами і варіював від 449,1 до 460,3 мкм. На вихідному рівні середні показники МГЗК, VOT, ЦТС, попереднього лікування ДНМ та бал за шкалою DRSS були порівнянними між групами.</p> <p>Демографічна інформація за учасниками представлена у Week 48 Post-text Listing 16.2.4.1.</p>
20. Результати ефективності	<p>Первинні, вторинні та пошукові кінцеві точки, проаналізовані на 48-му тижні, були проаналізовані за допомогою методів описової статистики на 96-му тижні. Усі кінцеві точки на 96-му тижні були пошуковими. Загалом результати ефективності, отримані на 96-му тижні, узгоджуються з результатами, отриманими у попередніх дослідженнях.</p> <p><u>Зміна від вихідного рівня в МГЗК (виміряна за буквеною таблицею ETDRS)</u></p> <p>Зміна від вихідного рівня в МГЗК (виміряна за буквеною таблицею ETDRS) була первинною кінцевою точкою ефективності на 48-му тижні, ключовою вторинною кінцевою точкою на 60-му тижні (тільки для EP-SAP) та пошуковою кінцевою точкою на 96-му тижні. Первинна кінцева точка аналізу була досягнута на 48-му тижні: лікування HDq12 та HDq16 продемонструвало не меншу ефективність, ніж 2q8, використовуючи межу в 4 літери. Результати щодо МГЗК на 96-му тижні відповідали критеріям не меншої ефективності, які були визначені для первинної кінцевої точки на 48-му тижні. Зміни середніх значень за МНК від вихідного рівня в МГЗК на 96-му тижні становили 8,15 літери у групах HDq12 та 6,59 літер у групах HDq16 порівняно з 7,70 літери у групі 2q8. Різниця середніх значень за МНК порівняно з 2q8 (95%-й ДІ) становила 0,45 (–1,55, 2,45) і –1,11 (–3,27, 1,05) для HDq12 і HDq16 відповідно. Робастність цих результатів була підтверджена аналізом чутливості.</p> <p>Важливо зазначити, що зміна середніх значень у МГЗК спостерігалася в контексті учасників у групах HD, які отримували лікування з подовженими інтервалами дозування порівняно з групою 2q8. Більшість учасників отримували лікування щонайменше відповідно до їх рандомізованого інтервалу дозування, 87,5 % та 83,5 % у групах HDq12 та HDq16 відповідно, до 96-го тижня, без необхідності скорочення призначеного інтервалу лікування.</p> <p>Для цієї кінцевої точки було проведено аналіз підгруп. Клінічно значущих відмінностей між популяціями підгруп і загальною популяцією відзначено не було.</p> <p><u>Частка учасників із <math>\geq</math> 2-ступеневим покращенням від вихідного рівня за шкалою DRSS:</u></p> <p>Ключовою вторинною кінцевою точкою ефективності була частка учасників із <math>\geq</math> 2-ступеневим покращенням від вихідного рівня за шкалою DRSS на 48-му тижні. На 48-му тижні група HDq12 не поступалася групі 2q8 за ключовою вторинною кінцевою точкою, використовуючи межу не меншої ефективності, встановлену на</p>

	<p>рівні 15 %, однак для групи HDq16 не меншої ефективності продемонстровано не було. Результат за шкалою DRSS на 96-му тижні відповідав результату 48-го тижня.</p> <p>Використовуючи на 96-му тижні ті ж самі критерії, що й на 48-му тижні, група HDq12 (але не група HDq16) не поступалася групі 2q8 за часткою учасників із <math>\geq 2</math>-ступеневим покращенням за шкалою DRSS. У групі HDq16 було більше учасників із помірною та легкою ретинопатією (рівень 43 або краще на противагу рівню 47 або гірше) на вихідному рівні. Тож очікувалося, що менша кількість учасників у цій групі досягне <math>\geq 2</math>-ступеневого покращення за шкалою DRSS. Це було очевидно на 12-му тижні, коли всі групи отримали однакову кількість доз; під час цього візиту група HDq16 мала чисельно меншу частку учасників із <math>\geq 2</math>-ступеневим покращенням за шкалою DRSS порівняно з іншими групами лікування.</p> <p>Для цієї кінцевої точки було проведено аналіз підгруп. Клінічно значущих відмінностей між популяціями підгруп і загальною популяцією відзначено не було.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, результати оцінювання безпечності, отримані на 96-му тижні, узгоджуються з результатами попередніх аналізів. Зведені дані про НЯ до 96-го тижня наведені в таблиці 2 синопсису звіту про дослідження. Профіль безпеки ВД афліберсепту і/в був подібним до профілю безпеки афліберсепту у дозі 2 мг і/в. Більшість зареєстрованих НЯПЛ були оцінені як легкі або помірні та зникли протягом періоду спостереження без необхідності остаточного припинення застосування досліджуваного препарату.</p> <p>Про НЯПЛ ПТ катаракти частіше повідомлялося в групі HDq16 (11,7 %) порівняно з групами HDq12 (5,5 %) і 2q8 (3,6 %) на досліджуваному оці до 96-го тижня. У зв'язку із цим дисбалансом був проведений аналіз для оцінки групування всіх термінів катаракти; різниця між групами лікування була присутня, але в аналізі вона була меншою. Однак було також відзначено, що на другому оці, щодо якого було дозволено лікування лише 2 мг афліберсепту, спостерігався подібний дисбаланс між групами лікування для ПТ катаракти, а також під час аналізу всіх термінів, якими позначається катаракта. Це дає змогу припустити, що дисбаланс був пов'язаний не з дозою, а скоріше з потенційним дисбалансом вихідного рівня в групах лікування. За результатами аналізу даних анамнезу, ПТ катаракта (а також за результатами аналізу всіх термінів катаракти) був більш поширеним як на досліджуваному оці, так і на другому оці в групі HDq16 порівняно з групою 2q8. Отже, дані про катаракту в анамнезі були пропорційні результатам НЯПЛ на обох очах; більше учасників у групі HDq16 мали ризик прогресування або погіршення стану катаракти під час дослідження порівняно з групами 2q8 або HDq12. Загалом, клінічно значущих відмінностей у типі офтальмологічних НЯПЛ або їх частоті між групами лікування ВД та 2q8 виявлено не було.</p> <p>Офтальмологічні НЯПЛ у досліджуваному оці, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, виникли в невеликої кількості учасників: 3 (0,9 %) учасників у групі HDq12 і жодного учасника в групах 2q8 або HDq16. Аналогічно, неофтальмологічні НЯПЛ призвели до припинення застосування досліджуваного препарату в невеликої кількості учасників: 4 (2,4 %) учасників у групі 2q8 та 13 (2,6 %) учасників в об'єднаній групі ВД.</p> <p>Взаємозв'язку між дозою або режимом дозування та частотою або типами НЯПЛ між учасниками в групах ВД та 2q8 виявлено не було. Результати аналізу НЯПЛ за підгрупами були порівнянними з результатами в усій досліджуваній популяції і не вказували на</p>

клінічно значущі відмінності між групами лікування в жодній із досліджуваних підгруп.

Загалом під час цього дослідження було зареєстровано 32 летальні випадки. Частота була подібною в усіх групах лікування. Жоден із летальних випадків не був пов'язаний із досліджуваним препаратом або процедурою дослідження. Усі летальні випадки були пов'язані із супутніми захворюваннями та ускладненнями цих захворювань, характерними для людей похилого віку.

Аналіз лабораторних даних, показників життєдіяльності та даних ЕКГ (включно з інтервалом QT) не виявив жодних клінічно значущих тенденцій від вихідного рівня до 96-го тижня для будь-яких гематологічних, біохімічних показників, показників сечі, HbA1c, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або температури тіла в групах ВД і 2q8 або відмінностей між групами. Деяка вища частота гіпертензивних НЯ спостерігалася в групі HDq16 порівняно з групою 2q8, але не в порівнянні HDq12 з 2q8; однак вона не була інтерпретована як клінічно значуща, оскільки не було очевидного зв'язку з дозою (тобто, HDq16 проти HDq12). Частка учасників із явищами, що виникли під час лікування, визначеними в межах Співробітництва дослідників антитромбоцитарних препаратів (Antiplatelet Trialists' Collaboration), була низькою і загалом подібною в усіх групах лікування.

НЯПЛ, пов'язані з внутрішньоочним запаленням, були нечастими й виникали з однаковою частотою серед 3 груп лікування; крім того, жодне із цих явищ не було серйозним. Не було виявлено клінічно значущих тенденцій у середніх або медіанних змінах VOT у досліджуваному оці від вихідного рівня до введення дози в жодній групі лікування до 96-го тижня, а частка учасників, які відповідали попередньо визначеним критеріям VOT, була подібною в усіх групах лікування.

#### Фармакокінетичні результати:

ФК-аналізи проводили від вихідного рівня до 48-го тижня відповідно до протоколу. У цьому ЗКД за 96-й тиждень представлено оновлений аналіз ФК-даних на основі зміни в PKAS (649 учасників PKAS, 34 з яких були включені в DPKS) і включено будь-які зразки для оцінювання концентрації препарату, які не були проаналізовані в межах аналізів на 48-му тижні.

Після введення початкової дози афліберсепту 2 мг (2q8) або 8 мг (HDq12 + HDq16) профілі «концентрація — час» вільного афліберсепту в плазмі крові характеризувалися початковою фазою підвищення концентрації через переміщення препарату з очного простору в системний кровотік, з медіаною часу досягнення пікової концентрації ( $t_{max}$ ) від 0,268 до 0,966 дня для лікування афліберсептом у дозі 2 мг і 8 мг відповідно. Профілі «концентрація — час» скоригованого зв'язаного афліберсепту характеризувалися повільнішим досягненням пікової концентрації ( $C_{max}$ ) порівняно з вільним афліберсептом із медіаною  $t_{max}$  14 днів. Після досягнення  $C_{max}$  спостерігалася стійке плато профілю «концентрація — час» приблизно до кінця інтервалу дозування для обох доз.

Зі збільшенням дози введеного і/в афліберсепту з 2 мг до 8 мг (4-кратне збільшення дози) середня пікова концентрація ( $C_{max}$ ) і середня площа під кривою «концентрація — час» від нульової часової точки до часу останньої вимірюваної концентрації ( $AUC_{last}$ ) для вільного афліберсепту збільшувалися більше, ніж пропорційно дозі (приблизно в 11–13 разів). І навпаки, середні  $C_{max}$  і  $AUC_{last}$  для скоригованого зв'язаного афліберсепту зростали деяко менше, ніж пропорційно дозі (приблизно в 3 рази). Ці результати узгоджуються з раніше отриманими даними та відомою нелінійною кінетикою афліберсепту, опосередкованою мішенню.


	<p>Після третьої початкової щомісячної і/в дози афліберсепту, розрахованої на основі співвідношення концентрації афліберсепту на 12-му тижні до 4-го тижня (<math>C_{\text{тиж. 12}}/C_{\text{тиж. 4}}</math>), накопичення вільного афліберсепту коливалося від 1,8 до 2,0 для лікування дозою 8 мг. Накопичення вільного афліберсепту не можна було визначити для лікування дозою 2 мг, оскільки всі значення концентрації афліберсепту на 12-му тижні були нижче межі кількісного визначення. Накопичення скоригованого зв'язаного афліберсепту коливалося від 1,5 до 1,7 для лікування дозами 2 мг та 8 мг. ФК вільного та скоригованого зв'язаного афліберсепту була подібною між японськими та неяпонськими учасниками, включеними в дослідження DPKS.</p> <p><u>Результати імуногенності:</u></p> <p>Аналізи імуногенності проводилися на вихідному рівні, на 48-му тижні та на 96-му тижні (кінець візиту основного дослідження) згідно з протоколом.</p> <p>Імуногенність була низькою в усіх групах лікування на 96-му тижні. З 590 учасників, включених до вибірки для аналізу ADA, частота виникнення ADA, пов'язаних із лікуванням, у групах лікування 2q8, HDq12 та HDq16 протягом 96-тижневого періоду лікування афліберсептом, що вводився інтравітреально, становила 2/151 (1,3 %), 7/289 (2,4 %) та 4/150 (2,7 %) відповідно. Усі відповіді в групах лікування 2q8, HDq12 і HDq16 були низького титру. Крім того, не спостерігалось жодної NAb-позитивної відповіді, за винятком 1 учасника в групі HDq12 (0,3 %; 1/289), який мав помірну відповідь на ADA і був позитивним на NAb.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування ДНМ ВД (HD) афліберсепту з інтервалами 12 або 16 тижнів забезпечило не гірший приріст МГЗК порівняно з афліберсептом 2 мг що 8 тижнів на 48-му тижні. Результати на 96-му тижні відповідали результатам 48-го тижня.</li> <li>• Лікування ВД афліберсепту з інтервалом 12 тижнів було не менш ефективним, ніж лікування афліберсептом у дозі 2 мг що 8 тижнів за часткою учасників, які мали <math>\geq 2</math>-ступеневе покращення за шкалою DRSS на 48-му тижні. Результати на 96-му тижні відповідали результатам 48-го тижня.</li> <li>• Більшість учасників отримували лікування щонайменше відповідно до рандомізованого інтервалу дозування. 87,5 % учасників у групі HDq12 дотримувалися <math>\geq 12</math>-тижневого інтервалу дозування і 83,5 % учасників у групі HDq16 дотримувалися <math>\geq 16</math>-тижневого інтервалу дозування до 96-го тижня, без необхідності скорочення призначеного інтервалу лікування.</li> <li>• Більшість (92,9 %) учасників об'єднаних груп ВД на 96-му тижні досягли останнього запланованого інтервалу дозування q12 або довше, тоді як 72,4 % досягли останнього запланованого інтервалу дозування <math>\geq 16</math> тижнів. Крім того, 44,3 % і 26,6 % учасників, які отримували ВД, змогли зберегти свій початковий рандомізований інтервал і продовжити його до <math>\geq 20</math>-тижневого і 24-тижневого інтервалів дозування відповідно.</li> <li>• Робастне зниження показників ЦТС порівняно з вихідним рівнем спостерігалось в обох групах лікування ВД починаючи із 4-го тижня та продовжувалося до 96-го тижня. Як і очікувалося, залежно від інтервалу дозування, в усіх групах лікування спостерігалися певні коливання середнього показника ЦТС зі зменшенням його величини протягом 96 тижнів. Попри ці коливання, на 96-му тижні в усіх групах лікування спостерігалися подібні функціональні результати.</li> <li>• На 96-му тижні спостерігалися чисельні відмінності між групами лікування за деякими анатомічними кінцевими точками, особливо між групами HDq16 та 2q8. Однак ці відмінності в</li> </ul>

	<p>анатомічних результатах не вважаються клінічно важливими, враховуючи, що в обох групах ВД на 96-му тижні були досягнуті результати МГЗК, які відповідали критеріям не меншої ефективності для МГЗК порівняно з 2q8, визначеними для первинної кінцевої точки на 48-му тижні, за меншої кількості ін'єкцій.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ці результати в групах ВД були досягнуті в контексті більш тривалих інтервалів і, отже, клінічно значущого зменшення кількості ін'єкцій протягом 96 тижнів порівняно з лікуванням 2 мг афліберсепту що 8 тижнів.</li><li>• Загалом, результати ефективності, отримані на 96-му тижні, відповідали результатам, отриманим на 48-му тижні.</li><li>• Імуногенність була низькою в усіх групах лікування. Один учасник у групі HDq12 (0,3 %) був NAb-позитивним.</li><li>• Лікування ВД i/v добре переносилося, а офтальмологічний і системний профіль безпеки ВД був подібним до профілю безпеки 2 мг i/v. До 96-го тижня не було виявлено жодних нових сигналів щодо безпеки лікарського засобу.</li></ul>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(ПІБ)

  
Григоренко І.В.

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	АЙЛІЯ®
2. Заявник	Байер АГ, Німеччина
3. Виробник	Байер АГ, Німеччина (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка), вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії) Каталент Індіана ЛЛС, США (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка); контроль якості) Байер АГ, Німеччина (контроль якості)
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) інший лікарський засіб Відома діюча речовина Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	PHOTON — рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження фази 2/3 ефективності та безпеки високих доз афліберсепту у пацієнтів із діабетичним макулярним набряком Номер дослідження, призначений спонсором: 21091 Номер IND: 12462 Номер EudraCT: 2019-003643-30
6. Фаза клінічного випробування	II/III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший пацієнт, перший візит: 29 червня 2020 року Останній пацієнт, останній візит на 96-му тижні (кінець основного дослідження): 30 травня 2022 року Останній учасник, останній візит (кінець дослідження): 18 червня 2024 року <u>Основне дослідження:</u> 96 тижнів (із 29 червня 2020 року (перший візит першого пацієнта) до 30 травня 2022 року (останній візит останнього пацієнта)) <u>Фаза розширеного дослідження:</u> до 60 тижнів (тиждень 156) <u>Попередні звіти із цього ж дослідження</u> Week 60 CSR (R-14238) Week 96 CSR (R-14237) Дворічна основна частина дослідження (до 96-го тижня) складалася зі скринінгового / вихідного періоду, періоду лікування тривалістю 92 тижні та останнього візиту в межах дослідження на 96-му тижні 2-го року (тобто візит наприкінці основного дослідження). Після 96-го тижня розпочиналася необов'язкова відкрита фаза розширеного дослідження, у якій вивчали довгострокову ефективність і безпеку високої дози (ВД) (High-Dose, HD) афліберсепту після 2 років лікування, подовжуючи досліджуване лікування приблизно на 1 додатковий рік (до 156 тижнів). У цьому CSR (B003267) описані дані пацієнтів, які ввійшли до фази розширеного дослідження

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Чеська Республіка, Угорщина, Японія та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: 534 учасники завершили візит на 96-му тижні</p> <p><i>Примітка. Деякі учасники, які завершили 96-й тиждень, не змогли взяти участь у фазі розширеного дослідження, оскільки ця фаза дослідження була розпочата більш ніж за 4 тижні після їхнього візиту на 96-му тижні. Крім того, деякі місця проведення дослідження / дослідники не брали участі у фазі розширеного дослідження або через вибір дослідника, або через рішення спонсора не розпочинати фазу розширеного дослідження в певній країні (через затримку схвалення поправки та/або через занадто малу кількість учасників, які відповідають критеріям зарахування).</i></p> <p>Фактична: 265</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити, чи забезпечує лікування високими дозами афліберсепту з інтервалами 12 або 16 тижнів не гірші показники максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК) порівняно з 2 мг афліберсепту, які вводяться щодня 8 тижнів.</li> </ul> <p><u>Вторинні</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити вплив ВД афліберсепту порівняно з 2 мг афліберсепту на анатомічні та інші візуальні показники відповіді.</li> <li>Оцінити безпеку, імуногенність і ФК афліберсепту.</li> <li>Первинні та вторинні цілі дослідження щодо ефективності були представлені в попередніх звітах про дослідження (звіт R-14238 охоплює результати дослідження до 60-го тижня; звіт R-14237 охоплює період дослідження до 96-го тижня), а також містяться в цій подачі.</li> <li>Після 96-го тижня розпочиналася необов'язкова відкрита фаза розширеного дослідження, у якій вивчали довгострокову ефективність і безпеку ВД афліберсепту після 2 років лікування, подовжуючи досліджуване лікування приблизно на 1 додатковий рік (до 156 тижнів)</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове, рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження фази 2/3 за участю пацієнтів із діабетичним набряком макули (ДНМ), що поширився на центр макули, яке вивчало ефективність і безпеку високих доз (HD) афліберсепту порівняно з 2 мг афліберсепту. Дослідження складалося зі скринінгового / вихідного періоду (тобто вихідного рівня основного дослідження), періоду лікування тривалістю 92 тижні та останнього візиту в межах дослідження на 96-му тижні 2-го року (тобто наприкінці основного дослідження), за яким йшла необов'язкова відкрита фаза розширеного дослідження, яка розпочалася одразу після останньої запланованої процедури наприкінці візиту в межах дослідження на 96-му тижні. Як і на початку дослідження, досліджуване втручання (досліджуваний препарат або плацебо) у межах фази розширеного дослідження застосовувалося масковано протягом перших 12 тижнів (до 108-го тижня). Після цього розпочався період відкритого лікування тривалістю 48 тижнів. Візит завершення дослідження відбувся на 156-му тижні.</p> <p><u>Групи лікування</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться щодня 12 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq12).</li> <li>Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться щодня 16 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq16).</li> <li>Афліберсепт 2 мг, який вводиться щодня 8 тижнів, після 5 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (2q8).</li> </ul> <p><u>Фаза розширеного дослідження:</u> не застосовується, усі учасники отримували ВД</p>

12. Основні критерії включення	<p><u>Ключові критерії включення до основного дослідження</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіки або жінки віком <math>\geq 18</math> років (або які досягли повноліття, встановленого законодавством країни, якщо цей вік становить <math>&gt; 18</math> років) із цукровим діабетом 1-го або 2-го типу.</li> <li>• ДНМ із центральним ураженням на досліджуваному оці із центральною товщиною сітківки (ЦТС) <math>\geq 300</math> мкм (або <math>\geq 320</math> мкм на Spectralis® SD-OCT), як визначено центром розшифровки даних під час скринінгового візиту.</li> <li>• Буквений бал за шкалою МГЗК за результатами дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) від 78 до 24 (приблизний еквівалент за таблицею Снеллена від 20/32 до 20/320) на досліджуваному оці зі зниженим зором, що, як визначено, є наслідком переважно ДНМ.</li> </ul> <p><u>Учасники, які завершили 96-й тиждень, мали право на участь у фазі розширеного дослідження за умови дотримання зазначених далі критеріїв.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Учасник надав підписану інформовану згоду на участь у періоді розширеного дослідження.</li> <li>• Проміжок часу між візитом на 96-му тижні та візитом 1 у межах розширеного дослідження становив <math>\leq 4</math> тижнів.</li> <li>• На досліджуваному оці не проводилося жодного лікування ДНМ, окрім рандомізованого лікування в межах дослідження.</li> <li>• Значення <math>\geq 1</math> МГЗК та значення <math>\geq 1</math> ЦТС були доступні щонайменше під час одного з таких візитів: візит 23 (тиждень 84), візит 24 (тиждень 88) або візит 25 (тиждень 92).</li> <li>• Учасника було зараховано до місця проведення дослідження, яке брало участь у періоді розширеного дослідження</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Афліберсепт (BAY 86-5321) 8 мг (ВД): 8 мг афліберсепту вводять інтравітреально у вигляді 70 мкл розчину 114,3 мг/мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується під час фази розширеного дослідження
15. Супутня терапія	<p>Супутніми препаратами вважалися препарати, які застосовувалися на момент початку лікування в межах дослідження або застосування яких було розпочато після початку лікування в основному дослідженні.</p> <p>Усі учасники повідомили про застосування супутніх препаратів (Week 156 Post-text Table 14.1.3.5d). Більше половини учасників застосовували препарати, що за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією лікарських засобів мають коди засобів, застосовуваних у пацієнтів із цукровим діабетом, стоматологічних препаратів, офтальмологічних препаратів, ліпідомодифікуючих засобів, засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, а також кардіологічних препаратів.</p> <p>Попереднє та супутнє застосування учасником препаратів представлено в Week 156 Post-text Listing 16.2.5.1d.</p> <p><u>Досліджуване око:</u></p> <p>Пацієнтам не дозволяється отримувати будь-яке стандартне або досліджуване лікування ДНМ у досліджуваному оці, окрім призначеного їм досліджуваного лікування ВД або 2 мг афліберсепту, як зазначено в протоколі. Таке лікування передбачає препарати, що вводяться місцево (наприклад, інтравітреально (i/v), місцево, юкстасклерально або періорбітально) для лікування ДНМ у досліджуваному оці.</p> <p><u>Друге око:</u></p> <p>Якщо друге око має ДНМ або будь-яке інше затверджене показання, буде дозволено введення пацієнту 2 мг афліберсепту та його</p>

	<p>отримання через інтерактивну систему з доступом через IWRS. Після того, як друге око отримає терапію афліберсептом 2 мг під час дослідження, небажані явища (НЯ) / серйозні небажані явища (СНЯ) будуть оцінюватися як пов'язані / не пов'язані з лікуванням афліберсептом 2 мг на другому оці, а також як пов'язані / не пов'язані з досліджуваним препаратом (введеним у досліджуване око), процедурою і/в ін'єкції та іншими процедурами, зазначеними в протоколі. Пацієнтам не дозволяється застосовувати будь-які інші анти-VEGF препарати для лікування другого ока.</p> <p>Пацієнтам, включеним до субдослідження фармакокінетики (ФК) із частим збиранням зразків, не дозволяється отримувати 2 мг афліберсепту в друге око до збирання ФК-зразка під час візиту 3 на 4-му тижні.</p> <p><u>Неокулярне (системне) лікування:</u> Неокулярне (системне) стандартне або досліджуване лікування ДНМ у досліджуваному або другому оці не дозволяється.</p> <p><u>Дозволені препарати та процедури:</u> Дозволені будь-які інші препарати або процедури, які вважаються необхідними для благополуччя пацієнта та які, як очікується, не вплинуть на оцінку досліджуваного препарату</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинні</u> Зміна від вихідного рівня в МГЗК на 48-му тижні. <u>Ключові вторинні кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка учасників із <math>\geq 2</math>-ступеневим покращенням за шкалою тяжкості діабетичної ретинопатії (Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS) на 48-му тижні.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в МГЗК на 60-му тижні.</li> </ul> <p><u>Додаткові вторинні кінцеві точки</u> <u>Ефективність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка учасників, які набрали <math>\geq 15</math> літер на 48-му тижні.</li> <li>• Частка учасників із МГЗК <math>\geq 69</math> літер на 48-му тижні.</li> <li>• Частка учасників без рідини у фовеальному центрі на 48-му тижні.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня ЦТС на 48-му тижні.</li> <li>• Частка учасників без витoku за даними флюоресцеїнової ангиографії на 48-му тижні.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в загальному балі за опитувальником зорових функцій Національного офтальмологічного інституту (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, NEI-VFQ) на 48-му тижні</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Безпека</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка безпеки за допомогою оцінювання НЯ і СНЯ протягом 48-го, 60-го, 96-го та 156-го тижнів.</li> </ul> <p><u>Інші</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системна ФК афліберсепту, що оцінюється від вихідного рівня до 48-го тижня.</li> <li>• Оцінка імуногенності афліберсепту до кінця останнього тижня основного дослідження (тиждень 96)</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><u>Статистичні аналізи</u> У цьому CSR узагальнено дані, отримані від учасників, які були зараховані до фази розширеного дослідження. На додаток до вихідного рівня, визначеного для дослідження (тобто вихідного рівня основного дослідження), для фази розширеного дослідження було визначено вихідний рівень розширеного дослідження на 96-му тижні (візит у межах розширеного дослідження 1 [ВРД1]; вихідний рівень розширеного дослідження). Вихідний рівень розширеного дослідження визначався як значення під час ВРД1. Якщо значення ВРД1 реєструвалося як відсутнє, використовували значення на 96-му тижні. Якщо були відсутні значення як ВРД1, так і 96-го тижня,</p>

вихідний рівень розширеного дослідження встановлювався як відсутній.

До вибірок для аналізу включали лише учасників, зарахованих до фази розширеного дослідження (учасники фази розширеного дослідження).

До повної вибірки для аналізу розширеного дослідження (extension Full Analysis Set, eFAS) були включені всі учасники повної вибірки для аналізу (Full Analysis Set, FAS) (усі рандомізовані учасники, яким ввели  $\geq 1$  дози досліджуваного препарату в основному дослідженні), які були зараховані до фази розширеного дослідження та завершили візит ВРД1. Вибірка eFAS була проаналізована на основі лікування, призначеного учаснику на вихідному рівні в основному дослідженні (відповідно до рандомізації). Вибірка eFAS була вибіркою для аналізу, яка використовувалась для визначення кінцевих точок ефективності до 156-го тижня.

До вибірки для аналізу безпеки в межах розширеного дослідження (extension Safety Analysis Set, eSAF) були включені всі учасники вибірки для аналізу безпеки (Safety Analysis Set, SAF) (усі рандомізовані учасники, яким ввели  $\geq 1$  дози досліджуваного препарату в основному дослідженні), які були зараховані до фази розширеного дослідження та завершили візит ВРД1. Вона була проаналізована на основі отриманого лікування (відповідно до лікування), як визначено для основного дослідження. Усі клінічні змінні безпеки до 156-го тижня були проаналізовані у вибірці eSAF.

Для безперервних змінних описова статистика охоплює такі параметри: кількість учасників, відображених у розрахунку (n), середнє значення, медіану, стандартне відхилення (СВ), мінімум і максимум.

Для категоріальних даних частоти та відсотки були відображені для кожної категорії.

#### Аналізи ефективності:

Первинні та вторинні змінні ефективності були попередньо проаналізовані. У цьому CSR представлені всі кінцеві точки ефективності, заплановані на 156-й тиждень, який є точкою блокування бази даних, як пошукові з використанням вибірки eFAS. Усі змінні ефективності на 156-му тижні аналізували методами описової статистики під час кожного обов'язкового візиту від вихідного рівня основного дослідження до 156-го тижня, якщо це було застосовано. Змінні часу до явища були проаналізовані за допомогою методу Каплана — Мейєра. Коригування множинності для пошукових аналізів ефективності не проводилося.

Для безперервних змінних відсутні дані після вихідного рівня оброблялися із застосуванням припущень у межах підходу до даних за моделлю зі змішаними ефектами для повторних вимірювань (mixed model for repeated measures, MMRM), тобто із застосуванням того ж аналітичного підходу, що і в основному дослідженні. Для інших аналізів, проведених від вихідного рівня основного дослідження до 156-го тижня, для відсутніх даних після вихідного рівня основного дослідження використовували метод перенесення вперед даних останнього спостереження (last observation carry forward, LOCF). Тільки дані, отримані після вихідного рівня основного дослідження, були перенесені вперед на 156-й тиждень. Для аналізів, проведених від вихідного рівня розширеного дослідження до 156-го тижня, для відсутніх даних після вихідного рівня розширеного дослідження використовували метод LOCF. До 156-го тижня були перенесені вперед лише дані, отримані після вихідного рівня розширеного дослідження.

Для безперервних змінних зведені статистичні дані від вихідного рівня основного дослідження або вихідного рівня розширеного

	<p>дослідження до 156-го тижня, незалежно від інтеркурентних явищ (ІЯ), були представлені за обов'язковим візитом із використанням 3 різних підходів:</p> <p>а) середні значення за методом найменших квадратів (МНК) із 95%-м ДІ, оцінені за допомогою ММРМ на основі аналізу випадків, що спостерігалися (observed case, ОС),</p> <p>б) арифметичні середні значення на основі ОС і в) арифметичні середні значення на основі LOCF.</p> <p>Для категоріальних кінцевих точок зведені статистичні дані, включно із частотою та відсотками від вихідного рівня основного дослідження або вихідного рівня розширеного дослідження до 156-го тижня, незалежно від ІЯ, були представлені за обов'язковим візитом для: а) LOCF та б) ОС.</p> <p><u>Аналіз безпеки:</u></p> <p>Для eSAF були проаналізовані НЯПЛ, основні показники життєдіяльності, інші змінні безпеки для очей і хірургічні втручання. Небажані явища, пов'язані з лікуванням (НЯПЛ), визначалися як небажані явища (НЯ), що почалися в період від першої до останньої ін'єкції плюс 30 днів або час до візиту на 156-му тижні, залежно від того, що було пізніше, для ін'єкцій активним препаратом або плацебо. НЯПЛ підсумовувались протягом усього дослідження. НЯ після завершення лікування охоплювали всі НЯ, які почалися після періоду, визначеного для НЯПЛ.</p> <p>Зведені дані про всі НЯПЛ за групами лікування охоплюють кількість (n) і відсоток (%) учасників, які мали щонайменше 1 НЯПЛ, класифіковані за класами органів та систем (КОС) і переважним терміном (ПТ), НЯПЛ за максимальним ступенем тяжкості, представлені КОС і ПТ, а також усі НЯПЛ під час лікування, представлені КОС і ПТ. Летальні випадки та інші СНЯ перераховані й узагальнені за групами лікування. Летальні випадки були підсумовані лише за період розширеного дослідження. Були перераховані НЯПЛ, що призвели до остаточного припинення лікування.</p> <p>Усі НЯ, про які повідомлялося в цьому дослідженні, були закодовані за словником MedDRA™ версії 27.0.</p> <p>Інші змінні безпеки, включно з основними показниками життєдіяльності (артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень) і вимірюванням внутрішньоочного тиску (ВОТ), були узагальнені за вихідним рівнем і змінами від вихідного рівня до кожної запланованої часової точки оцінки за допомогою описової статистики</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Групи 2q8/HD, HDq12 та HDq16 були загалом добре збалансовані за демографічними категоріями на вихідному рівні основного дослідження, включно з віком, статтю та етнічною приналежністю. Крім того, групи 2q8/HD, HDq12 і HDq16 були добре збалансовані за характеристиками досліджуваного ока на вихідному рівні основного дослідження. Більшість учасників у всіх групах лікування мали діабетичну ретинопатію від легкого до помірного ступеня (за шкалою DRSS — рівень 43 або краще на противагу рівню 47 або гірше).</p> <p>Фаза розширеного дослідження складалася з 265 учасників, із яких 166 (62,6 %) були чоловіками та 99 (37,4 %) — жінками у віці від 24 до 84 років (медіана: 63 роки). Більшість учасників були білошкірими (74,3 %) або азіатами (16,2 %). Середній (СВ) показник гостроти зору МГЗК на вихідному рівні основного дослідження становив 62,5 (11,10) літер; більше учасників у групі HDq12 + HDq16 порівняно з групою 2q8/HD мали показник МГЗК &gt; 73 літер на вихідному рівні основного дослідження (19,0 % проти 10,0 %). Середній показник ЦТС був добре збалансований між групами та варіював від 454,1 до 472,3 мкм, а більшість (60,8 %) мали ЦТС ≥ 400 мкм. На вихідному</p>

	рівні основного дослідження середні показники МГЗК, ВОТ, ЦТС, попереднього лікування ДНМ і бал за шкалою DRSS були порівнянними між групами
20. Результати ефективності	<p>Первинні, вторинні та пошукові кінцеві точки, проаналізовані в основному дослідженні, були представлені в попередніх CSR. У цьому розділі узагальнено дані, отримані від учасників, які увійшли до фази розширеного дослідження (популяція eFAS). Усі кінцеві точки ефективності на 156-му тижні були пошуковими.</p> <p><u>Зміна від вихідного рівня в МГЗК (виміряна за буквеною таблицею ETDRS):</u></p> <p>Загалом, приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження зберігався протягом 3 років лікування в усіх групах лікування. Середнє арифметичне значення (середнє значення за МНК) змін порівняно з вихідним рівнем основного дослідження в показнику МГЗК (виміряному за буквеною таблицею ETDRS) з використанням ОС на 156-му тижні становило 7,2 балу (6,5 балу) у групі 2q8/HD та 7,9 балу (7,2 балу) у групі HDq12 + HDq16. У всіх групах лікування покращення показників МГЗК від вихідного рівня основного дослідження на 96-му тижні зберігалося до 156-го тижня.</p> <p><u>Частка учасників з <math>\geq 2</math> ступеневим покращенням від вихідного рівня за шкалою DRSS:</u></p> <p>На 156-му тижні однакові частки учасників мали <math>\geq 2</math> ступеневе покращення порівняно з вихідним рівнем основного дослідження за шкалою DRSS з використанням LOCF у групах 2q8/HD та HDq12 + HDq16 (29,9 % проти 27,0 % відповідно). Хоча ці групи були подібними, між групами HD спостерігалася різниця: <math>\geq 2</math> ступеневе покращення спостерігалося в меншій кількості учасників у групі HDq16, ніж у групі HDq12 (20,0 % проти 30,4 % відповідно). Однак різниця, що спостерігалася між групами HDq12 і HDq16, відповідала результатам, отриманим на 96-му тижні</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, результати оцінювання безпеки у учасників, включених до фази розширеного дослідження, узгоджуються з результатами попередніх аналізів. Загальний профіль безпеки до 156-го тижня у учасників, які отримували лікування ВД (HDq12 або HDq16) протягом 3 років, був подібним до профілю безпеки учасників, які отримували лікування за схемою 2q8 і були переведені на лікування за схемою HDq12 під час фази розширеного дослідження (група лікування 2q8/HD).</p> <p>Офтальмологічні НЯПЛ досліджуваного або другого ока та неофтальмологічні НЯПЛ загалом спостерігалися в подібних пропорціях серед учасників у всіх групах лікування, а пов'язані з досліджуваним препаратом або ін'єкційними процедурами НЯПЛ у кожній із груп лікування були поодинокими. НЯПЛ, пов'язані з внутрішньоочним запаленням, були нечастими й виникали з однаковою частотою серед 3 груп лікування; крім того, більшість із цих реакцій були несерйозними. Частка учасників із реакціями, що виникли під час лікування, визначеними в межах Співробітництва дослідників антитромбоцитарних препаратів (Antiplatelet Trialists' Collaboration, АРТС), була низькою та загалом подібною в усіх групах лікування.</p> <p>Катаракта була найчастішою офтальмологічною НЯПЛ досліджуваного та другого ока й виявлялася з однаковою частотою в усіх групах (приблизно 14 % у кожній групі лікування). Найчастіше повідомлялося про неофтальмологічні НЯПЛ, спричинені COVID-19 (8,6 % та 18,5 % учасників у групах 2q8/HD та HDq12 + HDq16 відповідно) та артеріальною гіпертензією (8,6 % та 17,9 % учасників у групах 2q8/HD та HDq12 + HDq16 відповідно). Вища частка артеріальної гіпертензії в групах HD (найвища [20 %] в групі HDq16) порівняно з групою 2q8/HD корелює з попереднім дисбалансом щодо</p>

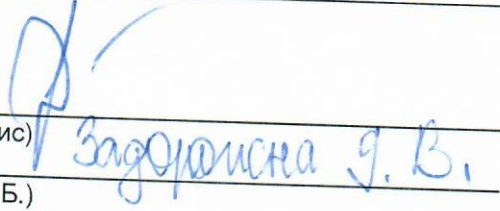
	<p>наявності артеріальної гіпертензії в анамнезі. Варто також зазначити, що цей висновок не відображає дозозалежності, оскільки група HDq16 характеризувалася меншим обсягом застосування афліберсепту, ніж група HDq12.</p> <p>Більшість НЯПЛ були оцінені як легкі або помірні та зникли протягом періоду спостереження без необхідності остаточного припинення застосування досліджуваного препарату. Лише в одного учасника (у групі HDq16) виникла серйозна НЯПЛ, пов'язана з ендотельмітом досліджуваного ока, що призвела до припинення застосування досліджуваного препарату. Було зареєстровано незначну кількість серйозних випадків офтальмологічних НЯПЛ, однак жоден із таких серйозних випадків НЯПЛ (офтальмологічних або неофтальмологічних) не був пов'язаний, на думку дослідника, із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Загалом під час фази розширеного дослідження було зареєстровано 12 летальних випадків. Не спостерігалось жодної специфічної тенденції щодо безпеки, оскільки кожна з НЯПЛ, що призвела до летального випадку, була зареєстрована в кожного окремого учасника, і жоден із летальних випадків не вважався пов'язаним із застосуванням досліджуваного препарату. За винятком одного випадку дорожньо-транспортної пригоди, усі інші летальні випадки були пов'язані із супутніми захворюваннями й ускладненнями цих захворювань, характерними для людей похилого віку хворих на цукровий діабет.</p> <p>Загалом, середні зміни артеріального тиску не показали жодних клінічно значущих тенденцій від вихідного рівня основного дослідження до 156-го тижня. Потенційно клінічно значущі показники систолічного / діастолічного артеріального тиску, які відображали потенційно значущі зміни (підвищення та зниження) порівняно з вихідним рівнем основного дослідження, були порівняними між групами 2q8/HD та HDq12 + HDq16. Залежності від дози між окремими групами не спостерігалось. Також не було виявлено клінічно значущих тенденцій у середніх змінах ВОТ від вихідного рівня дослідження до введення препарату в досліджуване око в жодній групі лікування до 156-го тижня. Частка учасників, які відповідали попередньо визначеним критеріям підвищення ВОТ на <math>\geq 25</math> мм рт. ст. під час будь-якого візиту, була дещо нижчою в групі HDq12 + HDq16 (3,1 %), ніж у групі 2q8/HD (7,1%).</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ефективність ВД, що вводилися через подовжені інтервали, у групі HDq12 + HDq16 зберігалася до 3-го року:       <ul style="list-style-type: none"> <li>– більшість учасників (80,3 %) отримували лікування з інтервалом <math>\geq q12</math> до 156-го тижня, без необхідності скорочення інтервалу під час фази розширеного дослідження. Крім того, 48,0 % і 27,6 % учасників цієї групи продовжили лікування до останніх запланованих інтервалів <math>\geq q20</math> і <math>q24</math> відповідно;</li> <li>– приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження зберігався протягом 3 років, причому більшість учасників отримували лікування з подовженими інтервалами;</li> <li>– стійке зменшення ЦТС, а також інші анатомічні та функціональні покращення зберігалися до 156-го тижня, причому всі ці зміни спостерігалися з подовженими інтервалами.</li> </ul> </li> <li>• Ефективність афліберсепту зберігалася і після того, як учасники групи 2q8/HD переходили з лікування 2q8 на лікування HD з подовженими інтервалами протягом 3-го року:       <ul style="list-style-type: none"> <li>– більшості учасників групи 2q8/HD (82,8 %) було призначено останній запланований інтервал лікування <math>\geq q12</math> на 156-му тижні. Крім того, 50 % і 19 % учасників, які перейшли на ВД на 96-му тижні, мали останні заплановані інтервали <math>\geq q16</math> і <math>\geq q20</math> відповідно на 156-му тижні;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження зберігався протягом фази розширеного дослідження. Як і в групі HDq12 + HDq16, ці прирости МГЗК зберігалися під час лікування HD з подовженими інтервалами;</li><li>- більша тривалість дії ВД порівняно з афліберсептом 2 мг додатково підтверджувалася повільнішим повторним накопиченням рідини після першої ін'єкції ВД, що вимірювалося за допомогою ЦТС. Стійке зменшення ЦТС зберігалось до 156-го тижня.</li><li>• Стійкі функціональні й анатомічні покращення були досягнуті в разі застосування ВД в контексті триваліших інтервалів. Таке клінічно значуще зменшення кількості ін'єкцій протягом 156 тижнів є важливим зменшенням тягаря лікування.</li><li>• Лікування ВД добре переносилося, а офтальмологічний і системний профілі безпеки ВД були подібними до профілів безпеки афліберсепту 2 мг. До 156 тижня не було виявлено жодних нових сигналів щодо безпеки лікарського засобу для учасників, які отримували лікування ВД препарату протягом 3 років, а також для учасників, які отримували лікування за схемою 2q8 і перейшли на лікування ВД на 3-му році</li></ul>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

  
Задоронкіна Г. В.

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	АЙЛІЯ®
2. Заявник	Байер АГ, Німеччина
3. Виробник	Байер АГ, Німеччина (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення — первинна упаковка), вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії) Каталент Індіана ЛЛС, США (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення — первинна упаковка); контроль якості) Байер АГ, Німеччина (контроль якості)
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) інший лікарський засіб Відома діюча речовина Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження 3 фази з оцінювання ефективності та безпеки застосування високих доз афліберсепту у пацієнтів з неоваскулярною макулярною дегенерацією жовтої плями (скорочена назва: ефективність і безпека високих доз афліберсепту у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД)) (PULSAR) Номер дослідження, призначений спонсором: 20968 Номер IND: 12462 Номер EudraCT: 2019-003851-12
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Основне дослідження (масковане): 96 тижнів із 20 серпня 2020 року (перший візит першого пацієнта) до 29 червня 2023 року (останній візит останнього пацієнта)*. Додаткова відкрита фаза розширеного дослідження: до 60 тижнів (156 тижнів). * Тривалість маскованого дослідження становить 96 тижнів. Цей перший звіт (номер звіту про дослідження PH-42588) охоплює результати дослідження до 60-го тижня, включно з первинними та вторинними кінцевими точками. Другий звіт (PH-42607) охоплює період до 96 тижнів і містить дані про введення високих доз у Q20. Додатковий період дослідження завершився останнім візитом останнього пацієнта 4 серпня 2024 року. Дані додаткового дослідження (тиждень 156) будуть представлені в окремому звіті про клінічне дослідження.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Австрія, Аргентина, Болгарія, Канада, Китай, Чеська Республіка, Естонія, Франція, Грузія, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Корея, Латвія, Литва, Португалія, російська федерація, Сербія, Сінгапур, Словаччина, Іспанія, Чехія, Швейцарія, Тайвань, Україна, США

9. Кількість досліджуваних	запланована: 960 фактична: 1012
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинні:</u> визначити, чи забезпечує лікування афліберсептом 8 мг (висока доза [ВД] афліберсепту) з інтервалами 12 або 16 тижнів не гірші зміни максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК) порівняно з афліберсептом 2 мг кожні 8 тижнів у учасників із нВМД.</p> <p><u>Вторинні — ефективність</u> Визначити вплив ВД порівняно з 2 мг афліберсепту на інші візуальні та анатомічні показники відповіді. Оцінити ефективність ВД порівняно з 2 мг афліберсепту на якість життя, пов'язану із зором.</p> <p><u>Вторинні — безпека</u> Оцінити безпеку афліберсепту.</p> <p><u>Вторинні — інше</u> Оцінити фармакокінетику (ФК) та імуногенність афліберсепту</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне масковане дослідження, контрольоване активним препаратом</p> <p><u>Групи лікування</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться що 12 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq12).</li> <li>• Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться що 16 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq16).</li> <li>• Афліберсепт 2 мг, який вводиться що 8 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (2q8)</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<p><u>Основні критерії включення</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік не менше 50 років на момент підписання інформованої згоди.</li> <li>• Активна субфовеальна хоріоїдальна неоваскуляризація (ХНВ), спричинена нВМД, включно з перифовеальними ураженнями, які охоплюють фовеолу, (за результатами оцінювання досліджуваного ока).</li> <li>• Загальна площа ХНВ (включно з класичними та прихованими компонентами) має становити більше 50 % від загальної площі ураження в досліджуваному оці.</li> <li>• Буквений бал за шкалою МГЗК за результатами дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) від 78 до 24 (приблизний еквівалент за таблицею Снеллена від 20/32 до 20/320) на досліджуваному оці.</li> <li>• Зниження МГЗК у досліджуваному оці, яке, як було встановлено, насамперед є наслідком нВМД у досліджуваному оці.</li> <li>• Наявність інтратретинальної рідини (ИРР) та/або субретинальної рідини (СРР), що впливає на центральне підполе досліджуваного ока на оптичній когерентній томографії. Центральне підполе визначалося як коло діаметром 1 мм із центром на фовеа.</li> <li>• Чоловіча або жіноча стать.</li> <li>• Здатність / можливість надати підписану інформовану згоду</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Афліберсепт (BAY 86-5321) 8 мг (ВД): 8 мг афліберсепту вводять інтравітреально у вигляді 70 мкл розчину 114,3 мг/мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння — афліберсепт (BAY 86-5321) 2 мг, що вводиться інтравітреально у вигляді 50 мкл розчину 40 мг/мл

15. Супутня терапія	<p>Супутні лікарські засоби визначалися як лікарські засоби, які застосовувалися на момент початку лікування в межах дослідження або застосування яких було розпочато після початку лікування в межах дослідження, але до його завершення. Застосування супутніх лікарських засобів до 96-го тижня було добре збалансованим у групах лікування; відмінностей &gt; 10 % між групами лікування не було відзначено для жодного класу або підкласу лікарських засобів (тиждень (Т96), таблиця 14.1.3/5).</p> <p>Найчастіше застосовувані супутні препарати (&gt; 80 % за класифікацією АТС) належали до наступних АТС класів.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Органи чуття (100 %), зокрема офтальмологічні (100 %).</li> <li>• Різні засоби (99,1 %), зокрема діагностичні засоби (98,7 %).</li> <li>• Дерматологічні засоби (95,7 %).</li> <li>• Травна система та обмін речовин (94,9 %), зокрема стоматологічні засоби (88,7 %).</li> <li>• Серцево-судинна система (93,4 %), найчастіше ангіопротектори (71,6 %), кардіологічні препарати (65,1 %) та ліпідомодифікуючі засоби (49,5 %).</li> <li>• Респіраторна система (92,4 %).</li> <li>• Нервова система (88,5 %).</li> <li>• Сечостатева система та статеві гормони (88,0 %).</li> <li>• Протимікробні засоби для системного застосування (81,7 %).</li> </ul> <p>Списки учасників щодо попередньої та супутньої офтальмологічної і неофтальмологічної терапії можна знайти в Т96, перелік 16.2.4/8 і Т96, перелік 16.2.4/9 відповідно.</p> <p>В аналізі Week 96 для 12 учасників було виявлено некодовані попередні та супутні препарати (див. Т96, помилки бази даних у розділі 16.4.2).</p> <p>Учасникам забороняється отримувати будь-які стандартні або досліджувані препарати для лікування ВМД на досліджуваному оці, окрім афліберсепту, що вводиться інтравітреально, як зазначено в цьому протоколі, до виконання обстежень під час візиту завершення / дострокового припинення участі в дослідженні. Це стосується препаратів, що вводяться місцево (наприклад, інтравітреально, юкстасклерально або периорбітально), а також препаратів, що вводяться системно з метою лікування другого ока.</p> <p>Будь-які препарати, які вважаються потрібними для добробуту учасника та які, як очікується, не вплинуть на оцінку досліджуваного втручання, можуть бути призначені на розсуд дослідника.</p> <p><u>Лікування другого ока</u></p> <p>У дослідженні враховується лише 1 око одного учасника. Якщо під час участі пацієнта в дослідженні його друге (не досліджуване) око потребує лікування анти-VEGF препаратом, то друге око потрібно лікувати препаратом афліберсепт 2 мг згідно зі схемою лікування, затвердженою у відповідній країні / відповідному регіоні, незалежно від рандомізації учасника. Попри те, що друге око може отримувати лікування, воно не вважається додатковим досліджуваним оком. Учасники, які отримують лікування другого ока, мають залишатися в дослідженні. Лікування другого ока документується на сторінці електронної індивідуальної реєстраційної форми (eIPФ) «Супутні препарати лікування». Проводиться моніторинг безпеки для другого ока; повідомлення про небажані явища / серйозні небажані явища вносяться до електронної бази даних eIPФ. Після того, як друге око отримує терапію афліберсептом 2 мг під час дослідження, небажані явища оцінюються як пов'язані / не пов'язані з «афліберсептом 2 мг (друге око)», а</p>
---------------------	--

	<p>також як пов'язані / не пов'язані з досліджуваним препаратом, що вводиться в досліджуване око (лікування афліберсептом 2 мг / афліберсептом ВД), із процедурою інтравітреальної ін'єкції або з іншими процедурами, визначеними протоколом.</p> <p>Для учасників, включених у субдослідження фармакокінетики (ФК) із частим збиранням зразків, якщо інше (не досліджуване) око учасника потребує лікування анти-VEGF препаратом до 12-го тижня, зразок (-ки) ФК потрібно взяти до введення досліджуваного препарату в досліджуване око й афліберсепту (2 мг) в інше око</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 48-му тижні.</li> </ul> <p><u>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 60-му тижні (тільки для заявок до Плану аналізу Європейського агентства з лікарських засобів / Агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення (EMA/PMDA)).</li> <li>Частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Вторинна кінцева точка безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Небажані явища, які виникли після початку лікування, і серйозні небажані явища до 48-го, 60-го, 96-го тижня та до 156-го тижня (результати 156-го тижня будуть повідомлені пізніше).</li> </ul> <p><u>Інші вторинні кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Системна експозиція афліберсепту, що оцінюється за плазмовими концентраціями вільного, скоригованого зв'язаного та загального афліберсепту від вихідного рівня до 48-го тижня.</li> <li>Оцінка імуногенності афліберсепту до кінця маскованого дослідження (96-й тиждень)</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><u>Ефективність</u></p> <p>Перевірка підтверджувальних гіпотез</p> <p>Для глобального плану статистичного аналізу (G-SAP) статистичні гіпотези щодо первинної кінцевої точки (зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 48-му тижні) та ключової вторинної кінцевої точки (частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні) оцінювалися разом, після того, як усі учасники завершили 48-й тиждень (або достроково припинили участь у дослідженні). Стратегії тестування для аналізу на 60-му тижні описані в плані статистичного аналізу EMA/PMDA (EP-SAP), який планувалося подати до регуляторних органів EMA/PMDA. Для EP-SAP статистичні гіпотези щодо первинної кінцевої точки (зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 48-му тижні) та ключових вторинних кінцевих точок (зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 60-му тижні, частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні) оцінювалися разом, після того, як усі учасники завершили 60-й тиждень (або достроково припинили участь у дослідженні). У цьому звіті про клінічне дослідження 60-го тижня не повторювався аналіз первинної кінцевої точки (зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 48-му тижні) або ключової вторинної кінцевої точки (частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні) або будь-яких додаткових вторинних або пошукових</p>

кінцевих точок на 48-му тижні, але робиться посилення на аналізи, проведені після того, як усі учасники завершили 48-й тиждень (або достроково припинили участь у дослідженні).

Контроль множинності:

Загальну помилку I роду з поправкою на ефект множинних порівнянь контролювали на рівні 0,025 (односторонні критерії) для тестування первинної та ключових вторинних кінцевих точок. Коригування для множинних порівнянь первинної та ключових вторинних кінцевих точок були зроблені за допомогою ієрархічної процедури тестування. Цей підхід уможливив підтвердження гіпотези на повному альфа-рівні 0,025 після успішного відхилення гіпотез, які займають більш високе місце в ієрархії.

G-SAP:

1.  $H_{10}$ : не менша ефективність схеми HDq12 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».
2.  $H_{30}$ : не менша ефективність схеми HDq16 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».
3.  $H_{50}$ : більша ефективність об'єднаної високої дози порівняно за схемою 2q8 в ключовій вторинній кінцевій точці «Частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні».
4.  $H_{60}$ : більша ефективність схеми HDq12 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».
5.  $H_{80}$ : більша ефективність схеми HDq16 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».

EP-SAP:

1.  $H_{10}$ : не менша ефективність схеми HDq12 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».
2.  $H_{20}$ : не менша ефективність схеми HDq12 порівняно зі схемою 2q8 в ключовій вторинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 60-му тижні».
3.  $H_{30}$ : не менша ефективність схеми HDq16 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».
4.  $H_{40}$ : не менша ефективність схеми HDq16 порівняно зі схемою 2q8 в ключовій вторинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 60-му тижні».
5.  $H_{50}$ : більша ефективність об'єднаної високої дози порівняно за схемою 2q8 в ключовій вторинній кінцевій точці «Частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні».
6.  $H_{60}$ : більша ефективність схеми HDq12 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».
7.  $H_{70}$ : більша ефективність схеми HDq12 порівняно зі схемою 2q8 в ключовій вторинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 60-му тижні».
8.  $H_{80}$ : більша ефективність схеми HDq16 порівняно зі схемою 2q8 у первинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні».

9. Н<sub>90</sub>: більша ефективність схеми HDq16 порівняно зі схемою 2q8 в ключовій вторинній кінцевій точці «Зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем на 60-му тижні».

#### Первинна ефективність

Первинний аналіз ґрунтувався на понятті оцінюваного показника. Оцінюваний показник, що становить основний інтерес, переважно ґрунтувався на стратегії гіпотез. Він описує зміни порівняно з вихідним рівнем для всіх учасників, які розпочали лікування, за умови, що всі учасники продовжували лікування до 48-го тижня. Оцінюваний показник визначався через визначення популяції, змінної, стану лікування, інтеркурентних явищ (ІКЯ) та узагальнення на рівні популяції. Для аналізу первинної змінної ефективності була використана модель зі змішаними ефектами для повторних вимірювань (MMRM), у якій коваріатою було значення МГЗК на вихідному рівні, а група лікування (HDq16 порівняно з 2q8 і HDq12 порівняно з 2q8), візит і змінні стратифікації (географічний регіон [Японія порівняно з рештою світу] і значення МГЗК на вихідному рівні [ $< 60$  порівняно з  $\geq 60$ ]) — фіксованими факторами, а також умови для взаємозв'язку між значенням МГЗК на вихідному рівні та візитом, а також взаємозв'язку між лікуванням і візитом.

Відповідно до визначення оцінюваного показника, первинний аналіз проводився на повній вибірці для аналізу (full analysis set, FAS), а аналіз учасників проводився в межах їхньої рандомізованої групи лікування (незалежно від будь-яких змін інтервалу між дозами). Аналіз, описаний вище, був повторений на вибірці за протоколом (PPS) як додатковий аналіз.

Більше того, 2 гіпотези мали бути перевірені з використанням MMRM, описаної вище, щоб також оцінити більшу ефективність у первинній кінцевій точці, тільки якщо раніше не було зроблено висновку про не меншу ефективність.

Для аналізу чутливості було проведено перенесення вперед даних останнього спостереження (last observation carried forward, LOCF) для учасників, які мали принаймні 1 показник після вихідного рівня, але мали будь-які інші пропущені показники МГЗК до 48-го тижня, а також коваріаційний аналіз (ANCOVA) для визначення зміни показника МГЗК на 48-му тижні порівняно з вихідним рівнем. Інший підхід, що припускає наявність випадково відсутнього спостереження (Missing At Random, MAR) був реалізований за допомогою множинної імплікації (MI).

#### Ключова вторинна точка та додаткова вторинна точка ефективності

Ключова вторинна кінцева точка ефективності «зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 60-му тижні» (тільки для заявок до EMA / PMDA відповідно до EP-SAP) мала аналогічний базовий оцінюваний показник, який визначався за тими ж стратегіями, що й для первинної кінцевої точки ефективності.

Базовий оцінюваний показник для первинного аналізу бінарної ключової вторинної кінцевої точки «Частка учасників без ІРР та СРР у центральному підполі на 16-му тижні» з використанням критерію Кокрана — Мантеля — Хензеля з LOCF переважно відповідав стратегії гіпотез. Він визначав частку всіх учасників без ІРР і СРР у центральному підполі на 16-му тижні, які розпочали лікування, припускаючи, що всі учасники продовжували лікування до 16-го тижня. Оцінюваний показник визначався через визначення популяції, змінної, стану лікування, ІКЯ та узагальнення на рівні популяції.

Гіпотеза про більшу ефективність була перевірена для цієї ключової вторинної кінцевої точки для FAS і повторена як додатковий аналіз для PPS. Аналіз чутливості був проведений для частки учасників без IPP і без CPP у центральному підполі на 16-му тижні для FAS.

Усі аналізи для додаткових вторинних кінцевих точок ефективності були проведені для FAS. Аналіз усіх додаткових вторинних кінцевих точок ефективності проводився лише за допомогою описової статистики. Безперервні змінні аналізували за допомогою аналогічних моделей повторних вимірювань, як і для первинної кінцевої точки. Бінарні кінцеві точки аналізували за методом Кокрана — Мантеля — Хензеля. Усі аналізи первинних і вторинних кінцевих точок ефективності були представлені в попередніх звітах про клінічні дослідження (CSRs), і тому не обговорюються в ЗКД Week 96. Подальший плановий аналіз усіх даних Week 96 був проведений після того, як усі учасники завершили Week 96 (або достроково припинили участь у дослідженні), і про нього повідомляється в CSR Week 96. Для CSR Week 96 були використані ті самі статистичні методи, що й у попередніх CSR.

#### Безпека

Небажані явища були узагальнені за 3 періоди спостереження в зазначений далі спосіб

- Небажані явища до лікування: небажані явища, що почалися після підписання учасником інформованої згоди, але до першої ін'єкції на вихідному рівні.

- Небажані явища після лікування: небажані явища, що почалися більш ніж через 30 днів після останньої ін'єкції (активного препарату або плацебо) у дослідженні. Для учасників, які завершили дослідження та підписали ФІЗ на участь у додатковому дослідженні під час аналізу на 96-му тижні, жодні небажані явища не вважалися такими, що виникли після лікування, навіть якщо вони почалися більш ніж через 30 днів після останньої ін'єкції.

- Небажані явища, які виникли після початку лікування (НЯПЛ): небажані явища, що почалися в період від першої ін'єкції до останньої ін'єкції (активного препарату або плацебо) у дослідженні плюс 30 днів. Для учасників, які завершили дослідження та підписали ФІЗ на участь у додатковому дослідженні під час аналізу на 96-му тижні, всі небажані явища, що почалися після першої ін'єкції або пізніше, вважалися такими, що виникли після початку лікування.

Частки учасників із небажаними явищами використовувалися як змінні безпеки для узагальнення небажаних явищ. Інші змінні для опису та аналізу небажаних явищ охоплювали дослівний термін небажаних явищ, дату / час початку небажаних явищ та дату / час закінчення небажаних явищ, а також відповідний день дослідження, тривалість небажаних явищ, зв'язок небажаних явищ з досліджуваним лікуванням, зв'язок небажаних явищ з комерційним афліберсептом (2 мг), зв'язок небажаних явищ з інтравітреальною ін'єкцією, зв'язок небажаних явищ з процедурою, передбаченою протоколом, серйозність, інтенсивність, дію, пов'язану з небажаним явищем, лікування небажаного явища та результат.

Зведення, що охоплювали частоту виникнення й частку учасників, у яких повідомляли про небажані явища, містили категоризацію за переважними термінами та класами систем та органів. Усі небажані явища, про які повідомлялося в цьому дослідженні, були закодовані за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA).

Оцінки НЯПЛ були згруповані переважно в зазначені далі категорії, які були визначені на основі інформації з індивідуальної реєстраційної форми, наведено далі.

- Офтальмологічні НЯПЛ у досліджуваному оці.
- Офтальмологічні НЯПЛ у другому оці.
- Неофтальмологічні НЯПЛ.

Серйозні небажані явища були підсумовані так само, як описано для НЯПЛ.

Для конкретних питань з безпеки за групами лікування були представлені таблиці частоти виникнення НЯПЛ: внутрішньоочне запалення, явища, що виникли після початку лікування, визначені в межах Співробітництва дослідників антитромбоцитарних препаратів (Anti-Platelet Trialists' Collaboration, АРТС), артеріальна гіпертензія та терміни, які позначають захворювання слизової оболонки носа.

Інші змінні безпеки, зокрема клінічні лабораторні аналізи, основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура), результати електрокардіографії та інші змінні безпеки для очей, були узагальнені за допомогою описової статистики.

#### Фармакокінетика:

Субдослідження ФК із частим збиранням зразків:

Було заплановано, що всі учасники субдослідження ФК із частим збиранням зразків братимуть участь в основному дослідженні протягом 96 тижнів, але матимуть додаткові візити для участі в додатковому дослідженні. Зразки для субдослідження ФК із частим збиранням зразків відбирали під час скринінгового візиту, візиту вихідного рівня до ін'єкції, потім через 4 години (у межах  $\pm 30$  хвилин) і 8 годин (у межах  $\pm 2$  годин) після ін'єкції, а також на 2, 3, 5, 8, 15 і 22-й дні після вихідного рівня (всі в межах  $\pm 2$  годин від часу введення препарату на вихідному рівні). Після повторного введення препарату, за можливості, визначалися такі параметри ФК, як залишкова концентрація ( $C_{trough}$ ), час досягнення стаціонарного стану та коефіцієнт накопичення, але не обмежувалися ними. Параметри ФК були узагальнені за допомогою описової статистики за групами лікування та географічними регіонами, якщо це було доцільно. Це оцінювання методами описової статистики охоплювало кількість спостережень, середнє геометричне значення, 95%-й довірчий інтервал (ДІ) середнього геометричного значення, геометричний коефіцієнт варіації, середнє арифметичне значення, стандартне відхилення (СВ), відсотковий коефіцієнт варіації (CV%), медіану, квартилі Q1, Q3, мінімальне та максимальне значення. Формальної перевірки статистичних гіпотез не проводилося. Якщо були значення нижче межі кількісної оцінки (below limit of quantification, BLOQ), вони були замінені на 1/2 нижньої межі кількісної оцінки (lower limit of quantification, LLOQ) для розрахунку геометричної статистики та на 0 для арифметичної статистики.

Основне дослідження (всі учасники):

Індивідуальні концентрації вільного, скоригованого зв'язаного та загального афліберсепту в динаміці були підсумовані та представлені за допомогою описової статистики за кожним візитом. Індивідуальні концентрації загального афліберсепту розраховували як суму індивідуальних концентрацій вільного та скоригованого зв'язаного афліберсепту. Формальної перевірки статистичних гіпотез не проводилося.

Імуногенність:

	<p>Кількість і частка учасників, у яких виникла відповідь у вигляді антитіл до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування (anti-drug antibody, ADA), були підсумовані для аналізу ADA за групами лікування, візитами, тобто на вихідному рівні (візит 2) і на 48-му тижні (візит 15), а також на 96-му тижні (кінець основної частини дослідження) або візиті дострокового припинення лікування, і в цілому. Титри ADA були узагальнені допомогою описової статистики за групою лікування та візитом. Титри ADA додатково підсумовувалися із зазначенням кількості та відсотка учасників за категоріями: низький (титр &lt; 1000), помірний (<math>1000 \leq \text{титр} \leq 10\,000</math>) та високий (титр &gt; 10 000).</p> <p>Кількість та частка учасників із позитивним результатом тесту на нейтралізуючі антитіла (neutralizing antibody, NAb) були підсумовані для аналізу NAb за групами лікування та візитами, а також у цілому.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом 3 групи лікування були збалансовані за більшістю демографічних параметрів або категорій (див. Таблицю 8-5 CSR). Незначний кількісний дисбаланс між групами лікування не вважався клінічно значущим.</p> <p>Загальна частка чоловіків і жінок становила 45,5 % і 54,5 % відповідно.</p> <p>Середній вік становив 74,5 років і коливався від 50 до 96 років. Більшість учасників були білими (75,8 %) або азіатами (23,2 %) і не належали до іспаномовних або латиноамериканських етнічних груп (96,1%).</p> <p>У 3,8 % учасників у вибірці FAS в анамнезі була волога ВМД на іншому оці; 25 учасників (2,5 %) раніше отримували лікування на іншому оці, з них 20 учасників (2,0 %) отримували лікування афліберсептом. 63,9 % учасників мали в анамнезі артеріальну гіпертензію, 9,1 % — цереброваскулярні захворювання, 14,1 % — ішемічну хворобу серця, 4,5 % — печінкову недостатність, 48,9 % — легку і 15,4 % — помірну ниркову недостатність, без тяжких випадків (відсутні: 3,3 %).</p> <p>Загалом на вихідному рівні не було виявлено клінічно значущих відмінностей між групами лікування за демографічними показниками або характеристиками захворювання.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка (зміна МГЗК порівняно з вихідним рівнем, виміряна за буквеною таблицею ETDRS на 48-му тижні) і ключова вторинна кінцева точка (частка учасників без IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні) оцінювалися разом за допомогою ієрархічної процедури тестування, яка базувалася на FAS.</p> <p>Первинна кінцева точка аналізу була досягнута на 48-му тижні: лікування за схемами HDq12 та HDq16 продемонструвало не меншу ефективність, ніж схема 2q8, використовуючи межу в 4 літери. Результати щодо МГЗК на 96-му тижні відповідали критеріям не меншої ефективності, які були визначені для первинної кінцевої точки на 48-му тижні. Середні значення за методом найменших квадратів (<math>LS_{\text{mean}}</math>) зміни МГЗК від вихідного рівня до 96-го тижня становили 5,59 літер (HDq12) і 5,52 літер (HDq16) відповідно, порівняно з 6,60 літер у групі 2q8. Різниця в значеннях <math>LS_{\text{mean}}</math> (95%-й довірчий інтервал) становила -1,01 (-2,82, 0,80) літери та -1,08 (-2,87, 0,71) літери для HDq12 та HDq16 відповідно порівняно з групою 2q8. Стійкість цих результатів для первинної кінцевої точки, відповідної ключової вторинної та пошукової кінцевої точки була підтверджена аналізом чутливості у вибірці FAS.</p> <p>В учасників, які отримували лікування з подовженими інтервалами в групах із високими дозами (ВД), була досягнута</p>

	<p>не менша ефективність щодо середніх змін МГЗК на 48-му тижні порівняно з групою 2q8. До 96-го тижня 75,3 % учасників, які завершили лікування, у групі HDq12 і 70,2 % учасників, які завершили лікування, у групі HDq16 дотримувалися рандомізованого інтервалу лікування. Загалом 78 % учасників в об'єднаних групах, які отримували високу дозу, змогли дотримуватися інтервалу лікування 12 тижнів або довше в разі лікування афліберсептом у високих дозах до 96-го тижня, тоді як решта 22 % учасників, що отримували ВД, потребували скорочення інтервалу лікування до кожних 8 тижнів у будь-який час до 96-го тижня. Окрім того, 87,8 % учасників об'єднаної групи, які отримували ВД (86,6 % у групі HDq12), мали інтервал лікування 12 тижнів або більше як останній запланований інтервал, а 71,0 % учасників об'єднаної групи, які отримували ВД (78,4 % у групі HDq16), мали інтервал лікування 16 тижнів або більше як останній запланований інтервал. Більше того, інтервали лікування були подовжені (без урахування часу, що минув від початку дослідження) в 68,8 % учасників, які завершили 96-й тиждень в об'єднаній групі, що отримувала ВД (73,5 % і 64,0 % в групах HDq12 і HDq16 відповідно). На 96-му тижні 53,1 % учасників у групі HDq16 мали останній запланований інтервал q20 або довший, тоді як 30,8 % мали останній запланований інтервал q24.</p> <p>Для ключової вторинної кінцевої точки (частки учасників без ІРР та СРР у центральному підполі на 16-му тижні) було продемонстровано більшу ефективність в об'єднаних групах ВД проти групи порівняння 2q8. Результати для відповідної вторинної кінцевої точки на 48-му тижні залишалися на користь лікування ВД порівняно з групою 2q8. Аналіз відповідної пошукової кінцевої точки на 96-му тижні показав лише невеликі попарні відмінності між HDq12 і HDq16 порівняно з 2q8, які не були клінічно значущими</p>
21. Результати безпеки	<p>До 96-го тижня середня кількість ін'єкцій активного препарату в популяції SAF (з урахуванням випадків припинення застосування препарату) становила 11,9, 9,2 та 7,8 у групах лікування 2q8, HDq12 та HDq16, відповідно. Для 869 учасників SAF, які вважалися такими, що завершили 96 тижнів лікування (тобто вибірка SAF, яка завершила лікування), середня кількість ін'єкцій активного препарату становила 12,8, 9,7 та 8,2 у групах лікування 2q8, HDq12 та HDq16 відповідно. Спостережуване зменшення середнього та медіани кількості ін'єкцій активного препарату та відповідне збільшення кількості ін'єкцій плацебо від групи 2q8 до груп HDq12 та HDq16 відображає зумовлене протоколом збільшення інтервалів лікування в цих групах.</p> <p>Профіль безпеки лікування високими дозами (ВД) був подібним до профілю безпеки лікування препаратом порівняння (2 мг). Загальна частота офтальмологічних і неофтальмологічних НЯПЛ та серйозних небажаних явищ, про які повідомлялося до 96-го тижня, була подібною між групами лікування. Більшість зареєстрованих НЯПЛ були оцінені як легкі та минали протягом періоду спостереження без необхідності остаточно припинити застосування досліджуваного препарату. Офтальмологічні НЯПЛ у досліджуваному оці, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, виникли в невеликій кількості учасників: у 8 (1,2 %) учасників в об'єднаних групах, які отримували ВД, та в 4 (1,2 %) учасників у групі 2q8. Аналогічно, неофтальмологічні НЯПЛ призвели до припинення</p>

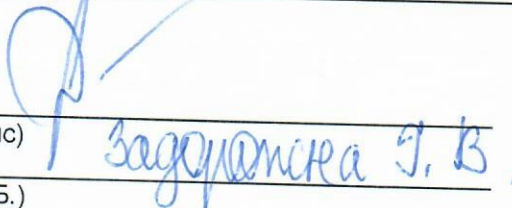
	<p>застосування досліджуваного препарату в 4 (0,6 %) учасників в об'єднаних групах ВД та в 5 (1,5 %) учасників у групі 2q8. Загалом під час дослідження до 96-го тижня було зареєстровано 29 летальних випадків: 17 (2,5 %) в об'єднаних групах ВД і 12 (3,6 %) у групі 2q8. Жоден із цих летальних випадків не був пов'язаний із досліджуваним препаратом, лікуванням іншого ока, процедурою ін'єкції або процедурами, передбаченими протоколом, і був пов'язаний із супутніми захворюваннями та ускладненнями цих захворювань, характерними для пацієнтів старшого віку.</p> <p>Не було виявлено взаємозв'язку між дозою або схемою введення препарату в частоті виникнення або типами НЯПЛ між учасниками в групах ВД і 2q8. Результати аналізу НЯПЛ у підгрупах були подібними до результатів у всій досліджуваній популяції та не вказували на медично значущі відмінності між групами лікування.</p> <p>Аналіз лабораторних даних, основних показників життєдіяльності та даних електрокардіографії (у тому числі інтервалу QT) не виявив жодних помітних середніх змін у динаміці в групах ВД і 2q8, а також відмінностей між групами. Клінічно значущих тенденцій у середніх або медіанних змінах ВОР від вихідного рівня до введення препарату в досліджуване око не спостерігалось в жодній групі лікування до 96-го тижня. Частка учасників, які відповідали попередньо визначеним критеріям ВОР, була загалом низькою та подібною в усіх групах лікування. Інші технічні офтальмологічні дослідження (із використанням щілинної лампи) також не вказували на помітні тенденції щодо відмінностей між групами лікування або відповідних змін у групах лікування від початкового рівня до 96-го тижня.</p> <p><u>Антитіла до лікарського засобу</u></p> <p>Імуногенність була низькою в усіх групах лікування. Із 874 учасників, включених до вибірки для аналізу ADA, частота розвитку ADA, що з'явилися під час лікування, протягом 96-тижневого лікування афліберсептом, який вводився інтравітреально, у групах 2q8, HDq12 та HDq16 становила 8/284 (2,8 %), 14/295 (4,7 %) та 12/295 (4,1 %) відповідно; усі ці реакції були з низьким максимальним титром. Загалом 7, 9 і 3 учасники в групах 2q8, HDq12 і HDq16 відповідно мали позитивний результат аналізу на ADA на вихідному рівні. Жоден із ADA-позитивних зразків не виявився позитивним в аналізі NAb. Імуногенність, яка спостерігалася в цьому дослідженні, відповідала тій, що ретроспективно спостерігалася в разі застосування дози 2 мг</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування афліберсептом у високих дозах (ВД) з інтервалами 12 або 16 тижнів забезпечило не менше збільшення МГЗК від вихідного рівня на 48-му тижні порівняно з лікуванням афліберсептом 2 мг кожні 8 тижнів.</li> <li>• Лікування афліберсептом ВД було більш ефективним, ніж лікування афліберсептом 2 мг у тому, що більше учасників в об'єднаних групах ВД, ніж у групі 2q8, не мали IPP та CPP у центральному підполі на 16-му тижні.</li> <li>• Загалом результати ефективності, отримані на 96-му тижні, відповідали результатам, отриманим на 48-му тижні.</li> <li>• На 96-му тижні середня кількість ін'єкцій активного препарату в популяції SAF, які вважалися такими, що завершили 96 тижнів лікування (тобто вибірка SAF, яка завершила лікування), становила 12,8, 9,7 та 8,2 у групах лікування 2q8, HDq12 та HDq16 відповідно. Спостережуване зменшення</li> </ul>

	<p>середнього та медіани кількості ін'єкцій активного препарату та відповідне збільшення кількості ін'єкцій плацебо від групи 2q8 до груп HDq12 та HDq16 відображає зумовлене протоколом збільшення інтервалів лікування в цих групах.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом 78,4 % учасників в об'єднаних групах, які отримували високу дозу (ВД), змогли дотримуватися інтервалу лікування 12 тижнів або довше в разі лікування афліберсептом у високих дозах до 96-го тижня. Окрім того, останній запланований інтервал становив 12 тижнів або довше для 86,6 % учасників групи HDq12 і 16 тижнів або довше для 78,4 % учасників групи HDq16.</li> <li>• Загалом у 68,8 % учасників об'єднаної групи ВД було продовжено інтервали лікування в будь-який період до 96-го тижня: у 73,5 % у групі HDq12 і в 64,0% у групі HDq16. На 96-му тижні 53,1 % учасників у групі HDq16 мали останній запланований інтервал q20 або довший, тоді як 30,8 % мали останній запланований інтервал q24.</li> <li>• Імуногенність була низькою в усіх групах лікування. Жоден із ADA-позитивних зразків не виявився позитивним в аналізі NAb.</li> <li>• Аналіз даних з безпеки до 96-го тижня не виявив жодних нових сигналів щодо безпеки або несприятливих тенденцій у групах ВД афліберсепту порівняно з групою, яка отримувала 2 мг. Профіль офтальмологічної та системної безпеки ВД афліберсепту відповідав встановленому профілю безпеки зареєстрованого афліберсепту 2 мг</li> </ul>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

  
Задорожна Т. В.

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	АЙЛІЯ®
2. Заявник	Байєр АГ, Німеччина
3. Виробник	Байєр АГ, Німеччина (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка), вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії) Каталент Індіана ЛЛС, США (виробництво (включаючи стерильну фільтрацію, наповнення – первинна упаковка); контроль якості) Байєр АГ, Німеччина (контроль якості)
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) інший лікарський засіб Відома діюча речовина Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження фази 3 з оцінювання ефективності та безпеки високих доз афліберсепту в пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (скорочена назва: ефективність і безпека високих доз афліберсепту у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД)) (PULSAR wk156) Номер дослідження, призначений спонсором: 20968 Номер IND: 12462 Номер EudraCT: 2019-003851-12
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший пацієнт, перший візит: 20 серпня 2020 року Останній пацієнт, останній візит на 96-му тижні (кінець маскованого дослідження): 29 червня 2023 року Останній пацієнт, останній візит (кінець дослідження): 7 серпня 2024 р. <u>Основне дослідження:</u> 96 тижнів (із 20 серпня 2020 року (перший візит першого пацієнта) до 29 червня 2023 року (останній візит останнього пацієнта)) <u>Фаза розширеного дослідження:</u> до 60 тижнів (тиждень 156) <u>Попередні звіти із цього ж дослідження:</u> Week 60 CSR (PH-42588) Week 96 CSR (PH-42607) Дворічна основна частина дослідження (до 96-го тижня) складалася зі скринінгового /вихідного періоду, періоду лікування тривалістю 92 тижні та останнього візиту в межах дослідження на 96-му тижні 2-го року (тобто візит наприкінці основного дослідження).

	<p>Необов'язкова фаза розширеного дослідження розпочалася одразу після останньої запланованої процедури наприкінці візиту в межах дослідження на 96-му тижні та складалася з маскованого перехідного періоду тривалістю 12 тижнів, за яким ішов відкритий період лікування тривалістю 48 тижнів, і візиту завершення дослідження на 156-му тижні 3-го року.</p> <p>У цьому звіті про клінічне дослідження за 156-й тиждень (CSR; B003265) представлені результати, отримані на основі остаточної бази даних. Варто зазначити, що Week 156 CSR обмежується даними, зібраними від учасників, які були зараховані до фази розширеного дослідження</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Австрія, Болгарія, Китай, Чехія, Франція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Корея, Латвія, Литва, Португалія, Словаччина, Іспанія, Швейцарія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 660 у фазі розширеного дослідження (220 на групу) фактична: 625
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинні та вторинні цілі дослідження щодо ефективності були представлені в попередніх звітах про дослідження. Зазначені далі цілі дослідження були застосовні до фази розширеного дослідження, описаної в цьому звіті.</p> <p><u>Вторинні — Безпека</u> Оцінити безпеку афліберсепту. <u>Пошукові</u> Визначити вплив високої дози (ВД) афліберсепту (8 мг) порівняно з 2 мг афліберсепту на функціональні й анатомічні показники відповіді, а також на якість життя, пов'язану із зором. Оцінити тривалість ефекту високої дози після 3 початкових доз із 4-тижневим інтервалом із подальшим дозуванням що 12 тижнів (q12) або що 16 тижнів (q16). Оцінити тривалість ефекту високої дози після переходу з терапії 2 мг</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне масковане, контрольоване активним препаратом дослідження з подальшою необов'язковою фазою розширеного дослідження з відкритим лікуванням (після маскованого перехідного періоду)</p> <p><u>До 96-го тижня</u> <u>Групи лікування:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться що 12 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq12).</li> <li>• Афліберсепт ВД (8 мг; 70 мкл), який вводиться що 16 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (HDq16).</li> <li>• Афліберсепт 2 мг, який вводиться що 8 тижнів, після 3 початкових ін'єкцій із 4-тижневим інтервалом (2q8).</li> </ul> <p><u>Фаза розширеного дослідження:</u> не застосовується, усі учасники отримували високу дозу</p>
12. Основні критерії включення	<p><u>Ключові критерії включення до основного дослідження</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік не менше 50 років на момент підписання інформованої згоди.</li> <li>• Активна субфовеальна хоріоїдальна неоваскуляризація (ХНВ), спричинена нВМД, включно з перифовеальними ураженнями, які охоплюють фовеа (за результатами оцінювання досліджуваного ока).</li> <li>• Загальна площа ХНВ (включно з класичними та прихованими компонентами) має становити більше 50 % від загальної площі ураження в досліджуваному оці.</li> <li>• Буквений бал за шкалою максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК) за результатами дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) від 78 до 24 (приблизний еквівалент за таблицею Снеллена від 20/32 до 20/320) на досліджуваному оці.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зниження МГЗК у досліджуваному оці, яке, як було встановлено, насамперед є наслідком нВМД у досліджуваному оці.</li> <li>• Наявність інтравітреальної рідини (ИРР) та/або субретинальної рідини (СРР), що впливає на центральне підполе досліджуваного ока на оптичній когерентній томографії (ОКТ). Центральне підполе визначалося як коло діаметром 1 мм із центром на фовеа.</li> <li>• Чоловіча або жіноча стать.</li> <li>• Здатність / можливість надати підписану інформовану згоду.</li> </ul> <p><u>Критерії включення до фази розширеного дослідження</u></p> <p>Учасники, які завершили 96-й тиждень, відповідали критеріям участі у фазі розширеного дослідження за умови дотримання зазначених далі критеріїв.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Учасник надав підписану інформовану згоду на участь у періоді розширеного дослідження; жодного лікування нВМД у досліджуваному оці поза межами рандомізованого дослідження не проводилося.</li> <li>• Щонайменше одне значення МГЗК та одне значення товщини сітківки в центральному підполі (ТЦП) за результатами вимірювань під час одного з таких візитів: візит 24 (84-й тиждень), візит 25 (88-й тиждень) або візит 26 (92-й тиждень).</li> <li>• Учасника реєстрували в місці проведення дослідження, яке брало участь у періоді розширеного дослідження</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Афліберсепт (ВАУ 86-5321) 8 мг (ВД): 8 мг афліберсепту вводять інтравітреально у вигляді 70 мкл розчину 114,3 мг/мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується, усі пацієнти отримували ВД під час фази розширеного дослідження
15. Супутня терапія	<p>Супутні лікарські засоби визначалися як лікарські засоби, які застосовувалися на момент початку лікування в межах дослідження або застосування яких було розпочато після початку лікування в межах дослідження, але до його завершення. Кількість учасників у вибірці для аналізу безпеки в межах фази розширеного дослідження (extension safety analysis set, eSAF), які застосовували супутні лікарські засоби від вихідного рівня основного дослідження, представлена в таблиці 14.1.3/5 W156.</p> <p>Застосування супутніх лікарських засобів до 156-го тижня було добре збалансованим у групах лікування; відмінностей &gt; 10 % між групами лікування не було виявлено для жодного класу або підкласу лікарських засобів. Найчастіше застосовували супутні препарати (&gt; 80 % за АТС-класом) належали до зазначених далі класів.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Органи чуття (100 %), зокрема офтальмологічні препарати (100 %).</li> <li>• Різні (99,7 %), зокрема діагностичні засоби (99,7 %).</li> <li>• Дерматологічні препарати (97,9 %), найчастіше інші дерматологічні препарати (82,4 %) та протисвербіжні засоби, зокрема антигістамінні препарати, анестетики тощо (79,5 %).</li> <li>• Шлунково-кишковий тракт та обмін речовин (96,5 %), зокрема стоматологічні препарати (91,7 %).</li> <li>• Серцево-судинна система (94,9 %), найчастіше вазопротектори (74,1 %), кардіотерапія (69,3 %) та ліпідомодифікуючі засоби (53,4 %).</li> <li>• Дихальна система (94,6 %), найчастіше назальні препарати (88,0 %) та препарати для горла (84,3 %).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нервова система (91,7 %), найчастіше анестетики (76,3 %) та анальгетики (66,9 %).</li> <li>• Сечостатева система та статеві гормони (90,9 %), найчастіше гінекологічні протиінфекційні засоби й антисептики (80,5 %).</li> <li>• Протиінфекційні засоби для системного застосування (85,4 %), найчастіше антибактеріальні засоби для системного застосування (72,3 %).</li> </ul> <p>Списки учасників щодо попередньої та супутньої офтальмологічної і неофтальмологічної терапії можна знайти в W156 Listing 16.2.4/8 та W156 Listing 16.2.4/9.</p> <p>Учасникам забороняється отримувати будь-які стандартні або досліджувані препарати для лікування нВМД на досліджуваному оці, окрім афліберсепту, що вводиться інтравітреально, як зазначено в цьому протоколі, до виконання обстежень під час візиту завершення / дострокового припинення участі в дослідженні. Це стосується препаратів, що вводяться місцево (наприклад, інтравітреально, юкстасклерально або періорбітально), а також препаратів, що вводяться системно з метою лікування другого ока. Будь-які препарати, які вважаються потрібними для добробуту учасника, і які, як очікується, не вплинуть на оцінку досліджуваного втручання, можуть бути призначені на розсуд дослідника.</p> <p><u>Лікування другого ока</u></p> <p>У дослідженні враховується лише 1 око одного учасника. Якщо під час участі пацієнта в дослідженні його друге (не досліджуване) око потребує лікування анти-VEGF препаратом, то друге око потрібно лікувати препаратом афліберсепт 2 мг згідно зі схемою лікування, затвердженою у відповідній країні / відповідному регіоні, незалежно від рандомізації учасника. Попри те, що друге око може отримувати лікування, воно не вважається додатковим досліджуваним оком. Учасники, які отримують лікування другого ока, мають залишатися в дослідженні. Лікування другого ока документується на сторінці електронної індивідуальної реєстраційної форми (eIPF) «Супутні препарати лікування». Проводиться моніторинг безпеки для другого ока; повідомлення про небажані явища/ серйозні небажані явища вносяться до електронної бази даних eIPF. Після того, як друге око отримає терапію афліберсептом 2 мг під час дослідження, небажані явища оцінюються як пов'язані / не пов'язані з «афліберсептом 2 мг (друге око)», а також як пов'язані / не пов'язані з досліджуваним препаратом, що вводиться в досліджуване око (лікування афліберсептом 2 мг / афліберсептом ВД), із процедурою інтравітреальної ін'єкції або з іншими процедурами, визначеними протоколом.</p> <p>Для учасників, включених у субдослідження фармакокінетики (ФК) із частим збиранням зразків, якщо інше (не досліджуване) око учасника потребує лікування анти-VEGF препаратом до 12-го тижня, зразок (-ки) для аналізу ФК потрібно взяти до введення досліджуваного препарату в досліджуване око й афліберсепту (2 мг) в інше око</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні та вторинні кінцеві точки дослідження щодо ефективності були представлені в попередніх звітах. Зазначені далі пошукові кінцеві точки були застосовні до фази розширеного дослідження.</p> <p><u>Пошукові кінцеві точки ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня в МГЗК, виміряна за допомогою буквеної шкали ETDRS, до 156-го тижня</li> <li>• Частка учасників, у яких покращилась МГЗК щонайменше на 15 літер порівняно з вихідним рівнем до 156-го тижня</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка учасників, які досягли щонайменше 69 літер за буквеною шкалою ETDRS (приблизний еквівалент 20/40 за таблицею Снеллена) до 156-го тижня</li> <li>• Частка учасників, у яких покращилась і погіршилась МГЗК щонайменше на 5 або щонайменше на 10 літер порівняно з вихідним рівнем до 156-го тижня</li> <li>• Частка учасників, у яких погіршилась МГЗК щонайменше на 15 літер порівняно з вихідним рівнем до 156-го тижня</li> <li>• Зміна розміру ХНВ від вихідного рівня до 156-го тижня</li> <li>• Зміна загальної площі ураження від вихідного рівня до 156-го тижня</li> <li>• Зміна ТЦП від вихідного рівня до 156-го тижня</li> <li>• Частка учасників без ІРР та без СРР у центральному підполі до 156-го тижня</li> <li>• Частка учасників без рідини в сітківці (загальна рідина, ІРР та/або СРР) та рідини в субретинальному пігментному епітелії (субРПЕ) у центральному підполі до 156-го тижня</li> <li>• Час до повного зникнення рідини із сітківки протягом 156 тижнів (загальна рідина, ІРР та/або СРР у центральному підполі)</li> <li>• Частка учасників зі стійкою відсутністю рідини в сітківці через 156 тижнів (загальна рідина, ІРР та/або СРР у центральному підполі)</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в загальному балі за Опитувальником щодо зорових функцій Національного інституту офтальмології-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25, NEI-VFQ-25) на 156-му тижні</li> <li>• Частка учасників без витоку рідини на флуоресцентній ангиографії (ФА) на 156-му тижні</li> <li>• Частка учасників з інтервалом лікування q12 або довшим протягом 3-го року в групах HDq12 та HDq16</li> <li>• Частка учасників, яким було продовжено інтервал лікування q12 або довший протягом 3-го року в групі 2q8</li> <li>• Частка учасників з інтервалом лікування q12 або довшим як останнім інтервалом лікування на 156-му тижні в групі 2q8</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Вторинна кінцева точка безпеки:  Небажані явища, які виникли після початку лікування (НЯПЛ), і серйозні небажані явища (СНЯ) до 156-го тижня</p>
18. Статистичні методи	<p>Аналізи охоплювали всі дані, зібрані від вихідного рівня основного дослідження до 156-го тижня, для всіх учасників, які отримували лікування під час фази розширеного дослідження.  До повної вибірки для аналізу в межах фази розширеного дослідження (extension full analysis set, eFAS) були включені всі учасники з повної вибірки для аналізу (full analysis set, FAS), які здійснили Візит E01 (тобто перший візит у межах фази розширеного дослідження на 96-му тижні). До вибірки для аналізу безпеки в межах фази розширеного дослідження (extension safety analysis set, eSAF) були включені всі учасники з вибірки для аналізу безпеки (safety analysis set, SAF), які здійснили Візит E01 (тобто перший візит у межах фази розширеного дослідження на 96-му тижні).</p> <p><u>Ефективність</u>  Пошукові кінцеві точки ефективності, що застосовувалися до фази розширеного дослідження, були проаналізовані методами описової статистики у вибірці eFAS.  Для безперервних змінних відсутні дані після вихідного рівня оброблялися із застосуванням припущень за моделлю зі змішаними ефектами для повторних вимірювань. У межах аналізу чутливості відсутні дані після вихідного рівня були заміщені методом перенесення вперед даних останнього спостереження</p>

(last observation carried forward, LOCF) для учасників, які мали щонайменше одну невідсутню точку даних після вихідного рівня. Для категоріальних змінних відсутні дані після вихідного рівня були заміщені методом LOCF для учасників, які мали щонайменше одну невідсутню точку даних після вихідного рівня, тобто із застосуванням основного підходу до аналізу. У межах аналізу чутливості відсутні дані після вихідного рівня не заміщувалися; використовувалися лише спостережувані дані після вихідного рівня.

#### Безпека

Усі аналізи щодо безпеки проводилися у вибірці eSAF.

Небажані явища (НЯ) були класифіковані, як зазначено далі.

- НЯ до початку лікування: визначалися як НЯ, що почалися після підписання учасником інформованої згоди на участь в основному дослідженні, але до першої ін'єкції в основному дослідженні.
- НЯПЛ: визначалися як НЯ, що почалися в період від першої ін'єкції в основному дослідженні до останньої ін'єкції (активним препаратом або плацебо) у дослідженні плюс 30 днів або час до візиту на 156-му тижні, залежно від того, що було пізніше.
- НЯ після завершення лікування: визначалися як НЯ, що почалися після періоду, визначеного для НЯПЛ вище.

Було надано зведені дані щодо всіх НЯПЛ, як були зареєстровані від вихідного рівня основного дослідження до 156-го тижня. У списках відображалися лише НЯ до початку лікування та НЯ після завершення лікування. Також було підсумовано всі летальні випадки, що трапилися під час фази розширеного дослідження.

Інші змінні для опису та аналізу НЯ охоплювали дослідний термін НЯ, дату / час початку НЯ та дату / час закінчення НЯ, а також відповідний день дослідження, тривалість НЯ, зв'язок ПР із досліджуваним лікуванням, зв'язок НЯ із комерційним афліберсептом (2 мг або 8 мг), зв'язок НЯ із інтравітреальною ін'єкцією, зв'язок НЯ із процедурою, передбаченою протоколом, серйозність, інтенсивність, дію, пов'язану з НЯ, лікування НЯ і результат.

Зведення, що охоплювали частоту виникнення й частку учасників, у яких повідомляли про НЯПЛ, містили категоризацію за переважними термінами та системно-органими класами.

Усі НЯ, про які повідомлялося в цьому дослідженні, були закодовані за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA).

Оцінки НЯПЛ були згруповані переважно в зазначені далі категорії, які були визначені на основі інформації з індивідуальної реєстраційної форми.

- Офтальмологічні НЯПЛ у досліджуваному оці.
- Офтальмологічні НЯПЛ у другому оці.
- Неофтальмологічні НЯПЛ.

СНЯ, що виникли на фоні лікування, були підсумовані так само, як описано для НЯПЛ.

Для конкретних питань з безпеки за групами лікування були представлені таблиці частоти виникнення НЯПЛ: внутрішньоочне запалення, реакції, що виникли після початку лікування, визначені в межах Співробітництва дослідників антитромбоцитарних препаратів (Anti-Platelet Trialists' Collaboration, АРТС), артеріальна гіпертензія та терміни, які позначають захворювання слизової оболонки носа.

Інші змінні безпеки, зокрема основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура) та інші змінні безпеки для очей, були узагальнені за допомогою описової статистики

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 870 учасників, які завершили фазу основного дослідження на 96-му тижні, 625 учасників, набраних у 171 місці проведення дослідження у 18 країнах/регіонах (в Європі, США, Австралії та Азії), продовжили лікування у фазі розширеного дослідження, зокрема 208 учасників у групі 2q8/HD (рандомізованих до групи 2q8 в основному дослідженні), 210 — у групі HDq12 та 207 — у групі HDq16.</p> <p>Загалом, 61,8 % з 1012 учасників, рандомізованих в основному дослідженні, пройшли лікування в розширеному дослідженні та були включені до вибірки eFAS/eSAF, із подібними пропорціями між групами лікування.</p> <p>Учасниками вибірки eFAS/eSAF були 273 (43,7 %) чоловіки та 352 (56,3 %) жінки віком від 50 до 96 років (медіана: 74,0 роки). Більшість учасників були білими (77,4 %) або азіатами (21,4 %). Середній (стандартне відхилення, СВ) показник гостроти зору на вихідному рівні основного дослідження становив 60,3 (13,0) літери. Були представлені всі типи ураження, тобто приховані, мінімально класичні та переважно класичні ураження.</p> <p>Три групи лікування були загалом збалансовані за демографічними показниками та характеристиками захворювання</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Під час фази розширеного дослідження, приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження спостерігався у всіх 3 групах лікування до 156-го тижня. На 156-му тижні учасники продемонстрували середній приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження на 5,0 літер (середнє значення за методом найменших квадратів (МНК): 4,58 літер) у групі 2q8/HD та на 3,4 літери (середнє значення за МНК: 3,41 літер) у групі HDq12 + HDq16. Невелике поступове зниження було виявлено під час тривалішого періоду спостереження, що узгоджувалося з попередніми клінічними дослідженнями інтравітреального лікування нВМД (наприклад, афліберсепт 2 мг і фаріцимаб).</p> <p>Під час фази розширеного дослідження зменшення ТЦП зберігалось протягом тривалого часу до 156-го тижня. У групі 2q8/HD спостерігалось повільніше накопичення рідини після першої ін'єкції ВД у фазі розширеного дослідження (з 96-го по 108-й тиждень) порівняно з тим, що спостерігалось під час дозування за схемою 2q8 протягом перших 2 років лікування.</p> <p>Описовий аналіз інших пошукових кінцевих точок (включно із функціональною оцінкою та оцінкою сітківки) на 156-му тижні підтверджує ефективність афліберсепту ВД. Частка учасників, у яких покращилась або погіршилась МГЗК щонайменше на 5, 10 або 15 літер порівняно з вихідним рівнем, частка учасників, які досягли щонайменше 69 літер за буквеною шкалою ETDRS (приблизний еквівалент 20/40 за таблицею Снеллена), частка учасників без рідини в сітківці (без ІРР та без СРР) у центральному підполі, частка учасників без рідини в сітківці та рідини в субРРЕ в центральному підполі, частка учасників зі стійкою відсутністю рідини в сітківці, частка учасників без витоку рідини на ФА, зміна розміру ХНВ від вихідного рівня та зміна від вихідного рівня в загальному балі за опитувальником NEI-VFQ-25 були значною мірою подібними на 156-му та 96-му тижнях (вихідний рівень розширеного дослідження) як у групі HDq12 + HDq16, так і в групі 2q8/HD, що свідчить про збереження ефективності HD протягом 3-го року з подовженими інтервалами як в учасників, які отримували HD протягом 3 років, так і в учасників, які перейшли з 2q8 на HD на 3-му році лікування</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом, результати оцінювання безпеки в учасників, включених до фази розширеного дослідження, узгоджуються з результатами</p>

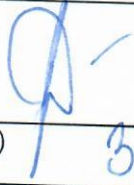
	<p>попередніх аналізів. Загальний профіль безпеки до 156-го тижня в учасників, які отримували лікування HD (HDq12 + HDq16) протягом 3 років, був подібним до профілю безпеки учасників, які отримували лікування за схемою 2q8 і були переведені на лікування за схемою HDq12 під час фази розширеного дослідження (група лікування 2q8/HD). Взаємозв'язку між обсягом застосування препарату та частотою або типами НЯПЛ між учасниками в групах 2q8/HD та HDq12 + HDq16 виявлено не було. Загальна частота офтальмологічних і неофтальмологічних НЯПЛ та СПЯ, про які повідомлялося до 156-го тижня, була подібною в усіх групах лікування. Більшість зареєстрованих НЯПЛ були оцінені як легкі та минали протягом періоду спостереження. Офтальмологічні НЯПЛ у досліджуваному оці, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату під час фази розширеного дослідження, виникли лише в 1 (0,5 %) учасника в групі 2q8/HD. Аналогічно, неофтальмологічні НЯПЛ призвели до припинення застосування досліджуваного препарату лише в 1 (0,5 %) учасника в групі 2q8/HD.</p> <p>НЯПЛ, пов'язані із внутрішньоочним запаленням, були нечастими й виникали з однаковою частотою в групі 2q8/HD (2,4 %) та групі HDq12 + HDq16 (1,9 %).</p> <p>Клінічно значущих тенденцій у середніх або медіанних змінах внутрішньоочного тиску від вихідного рівня до введення препарату в досліджуване око не спостерігалось в жодній групі лікування до 156-го тижня. Частка учасників, які відповідали попередньо визначеним критеріям внутрішньоочного тиску, була загалом низькою та подібною в усіх групах лікування.</p> <p>Аналіз основних показників життєдіяльності до 156-го тижня не виявив жодних помітних змін із часом у групі HDq12 + HDq16, а також жодних значущих змін у групі 2q8/HD після переходу учасників на дозування 8 мг.</p> <p>Частка учасників із реакціями, що виникли під час лікування, визначеними в межах Співробітництва дослідників антитромбоцитарних препаратів (Antiplatelet Trialists' Collaboration, АРТС), була низькою та подібною в групі 2q8/HD (1,9 %) та групі HDq12 + HDq16 (1,7 %).</p> <p>Загалом під час фази розширеного дослідження було зареєстровано 13 летальних випадків: 4 (1,9 %) у групі 2q8/HD та 9 (2,2 %) у групі HDq12 + HDq16. Жоден із цих летальних випадків не був пов'язаний із досліджуваним препаратом, натомість усі вони були пов'язані із супутніми захворюваннями та ускладненнями цих захворювань, характерними для пацієнтів старшого віку</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ефективність ВД, що вводилися через подовжені інтервали, у групі HDq12 + HDq16 зберігалася до 3-го року.</li> <li>• Більшість (65,1 %) учасників під час фази розширеного дослідження дотримувалися інтервалів лікування q12 або довше. Останній запланований інтервал наприкінці фази розширеного дослідження становив q20 або довше для 40,3 % учасників, і q24 — для 24,0 % учасників.</li> <li>• Приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження спостерігався до 156-го тижня з невеликим поступовим зниженням після другого року лікування.</li> <li>• Стьіке зменшення ТЦП зберігалось до 156-го тижня. Аналіз інших анатомічних і функціональних результатів також продемонстрував стабільну ефективність ВД до 3-го року лікування.</li> <li>• Ефективність афліберсепту зберігалася і після того, як учасники групи 2q8/HD переходили з лікування 2q8 на лікування ВД з подовженими інтервалами протягом 3-го року.</li> </ul>

- Більшість (62,9 %) учасників, які перейшли на ВД, під час фази розширеного дослідження дотримувалися інтервалів лікування q12 або довше. Останній запланований інтервал наприкінці фази розширеного дослідження становив q16 або довше для 42,5 % учасників, і q20 або довше — для 16,1 % учасників.
- Приріст МГЗК порівняно з вихідним рівнем основного дослідження спостерігався до 156-го тижня з невеликим поступовим зниженням після другого року лікування.
- Більша тривалість дії ВД порівняно з афліберсептом у дозі 2 мг додатково підтверджувалася повільнішим повторним накопиченням рідини після першої ін'єкції ВД, що вимірювалося за допомогою ТЦП. Стійке зменшення ТЦП зберігалось до 156-го тижня.
- Функціональні та анатомічні покращення були досягнуті в разі застосування ВД в контексті триваліших інтервалів. Таке клінічно значуще зменшення кількості ін'єкцій протягом 156 тижнів є важливим зменшенням тягаря лікування.
- Лікування ВД переносилося добре. Офтальмологічний і системний профілі безпеки ВД, що застосовувалися протягом 3 років, були подібними до тих, що були встановлені під час фази основного дослідження, і подібними до добре встановленого профілю безпеки афліберсепту у дозі 2 мг. Огляд кумулятивних даних із безпеки до 156-го тижня не виявив жодних нових сигналів щодо безпеки для учасників, які отримували лікування ВД протягом 3 років, а також для учасників, які отримували лікування за схемою 2q8 і перейшли на лікування ВД під час фази розширеного дослідження

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

  
Загородська Г.В.