



ReNEW: Randomizované, dvojitě maskované, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 k vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky subkutánních injekcí elamipretidu u subjektů se suchou formou věkem podmíněné makulární degenerace (suchá VPMD)

Fáze klinického hodnocení:	Fáze 3
Číslo klinického hodnocení:	SPIAM-301
Verze dokumentu:	Verze 1.1 globální
Datum konečného schválení:	8. března 2024
Číslo IND:	114234
Číslo klinického hodnocení v EU:	2024-511482-11-00
Zadavatel:	Stealth BioTherapeutics Inc. 123 Highland Avenue Suite 201 Needham, MA 02494 Spojené státy americké (USA)
Vedoucí pracovník pro klinický vývoj zadavatele:	Jim Carr, Pharm.D. Vedoucí pracovník pro klinický vývoj 123 Highland Avenue Suite 201 Needham, MA 02494, USA Jim.Carr@StealthBT.com +1 617-762-2503
Lékařský dohled zadavatele:	Sandrin Bergheanu, M.D., Ph.D. Lékařský dohled 123 Highland Avenue Suite 201 Needham, MA 02494, USA Sandrin.Bergheanu@StealthBT.com +1 617-762-2595 +31 641 476 460

Prohlášení o důvěrnosti informací

Informace obsažené v tomto dokumentu jsou důvěrnými a chráněnými informacemi společnosti Stealth BioTherapeutics Inc. Žádná osoba nesmí žádnou jejich část přenášet, reprodukovat, publikovat ani používat bez písemného svolení společnosti Stealth BioTherapeutics Inc.

1. SOUHRN KLINICKÉ ZKOUŠKY

Zadavatel/společnost: Stealth BioTherapeutics Inc.
Hodnocený léčivý přípravek: Elamipretid hydrochlorid
Léčivá látka: Elamipretid
Název klinického hodnocení: ReNEW: Randomizované, dvojitě maskované, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 k vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky subkutánních injekcí elamipretidu u subjektů se suchou formou věkem podmíněné makulární degenerace (suchá VPMD)
Číslo protokolu: SPIAM-301
Klinická fáze: Fáze 3
Pracoviště klinického hodnocení: Globální, multicentrické
Počet subjektů, které mají být zařazeny / randomizovány: Randomizováno bude přibližně 360 subjektů (randomizace pro léčbu 2 : 1)
Cíle
Primární cíl
<ul style="list-style-type: none"> • Vyhodnotit účinnost subkutánních (s.c.) injekcí elamipretidu jednou denně u subjektů se suchou formou věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD)
Sekundární cíle
<ul style="list-style-type: none"> • Vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost subkutánních injekcí elamipretidu jednou denně • Vyhodnotit farmakokinetický (FK) profil elamipretidu a jeho metabolitů
Parametry (srovnání elamipretidu s placebem)
Kritéria hodnocení primárního parametru účinnosti:
<ul style="list-style-type: none"> • Míra změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako elipsoidní zóna – pigmentový epitel sítnice [Ellipsoid Zone – Retinal Pigment Epithelium, EZ-RPE] o tloušťce 0 μm) vyhodnocené spektrální optickou koherentní tomografií (spectral domain-optical coherence tomography, SD-OCT) a mapováním elipsoidní zóny (EZ) ve 48. týdnu
Sekundární parametry účinnosti:
<ul style="list-style-type: none"> • Míra změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako EZ-RPE o tloušťce 0 μm) vyhodnocené SD-OCT a mapováním EZ v 72. týdnu • Míra změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako EZ-RPE o tloušťce 0 μm) vyhodnocené SD-OCT a mapováním EZ v 96. týdnu • Podíl subjektů se zlepšením o ≥ 10 písmen (2 řádky) nejlépe korigované zrakové ostrosti při nízkém světelném jasu (Low Luminance Best-Corrected Visual Acuity, LL BCVA) v 48. týdnu oproti výchozímu stavu • Podíl subjektů se zlepšením o ≥ 15 písmen (3 řádky) LL BCVA v 48. týdnu oproti výchozímu stavu

Výzkumné parametry účinnosti:

- Podíl subjektů se zlepšením o ≥ 10 písmen (2 řádky) LL BCVA v 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Podíl subjektů se zlepšením o ≥ 15 písmen (3 řádky) LL BCVA v 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Poměr míry změny ztráty fotoreceptorů vzhledem k ploše geografické atrofie (GA) vyhodnocené SD-OCT a mapováním EZ ve 48., 72. a 96. týdnu
- Změna počtu písmen LL BCVA vyhodnocené pomocí optotypu ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Míra změny oblasti makuly s částečnou ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako EZ-RPE o tloušťce ≤ 20 μm) vyhodnocené SD-OCT a mapováním EZ ve 48., 72. a 96. týdnu
- Změna počtu písmen nejlépe korigované zrakové ostrosti (Best-Corrected Visual Acuity, BCVA) vyhodnocené pomocí optotypu ETDRS ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Změna deficitu LL BCVA (LLD, definovaný jako rozdíl mezi BCVA a LL BCVA) vyhodnocené pomocí optotypu ETDRS ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Podíl subjektů se zhoršením o < 10 písmen (2 řádky) LL BCVA ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Podíl subjektů se zhoršením o < 15 písmen (3 řádky) LL BCVA ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Míra změny odmocninově transformované plochy GA vyhodnocené SD-OCT ve 48., 72. a 96. týdnu
- Změna čtecí ostrosti při nízkém světelném jasu (Low Luminance Reading Acuity, LL RA) ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Změna čtecí ostrosti při standardním osvětlení ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Změna dotazníku postižení zraku při nízkém světelném jasu (Vision Impairment in Low Luminance, VILL-33) ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Změna skóre EQ-5D-5L ve 48., 72. a 96. týdnu oproti výchozímu stavu
- Změna počtu kopií mtDNA ve 24. a 48. týdnu oproti výchozímu stavu
- Změna četnosti delečních mutací mtDNA ve 24. a 48. týdnu oproti výchozímu stavu
- Míra změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako EZ-RPE o tloušťce 0 μm) vyhodnocené SD-OCT a mapováním EZ u druhého oka s GA ve 48., 72. a 96. týdnu

Není-li specifikováno jinak, bude analyzovanou jednotkou pro parametry účinnosti hodnocené oko definované takto:

Hodnocené oko: Oko je způsobilé k analýze, pokud splňuje všechna kritéria pro zařazení a žádné z kritérií pro vyloučení. Pokud jsou k analýze způsobilé obě oči, bude hodnoceným okem to s horším LL BCVA při výchozí návštěvě (1. den). Pokud obě oči mají ve výchozím stavu stejnou LL BCVA, bude hodnoceným okem pravé oko.

Farmakokinetické parametry:

- Charakterizace FK parametrů elamipretidu a jeho metabolitů v plazmě, včetně zdánlivé clearance, maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a plochy pod křivkou koncentrace v čase od 0 do 24 hodin (AUC_{0-24}) bude provedena pomocí modelování populační FK (popFK).

Parametry bezpečnosti:

- Výskyt a závažnost nežádoucích účinků
- Měření vitálních funkcí
- Fyzikální vyšetření
- Klinická vyhodnocení (oční a neoční)
- Klinické laboratorní parametry

Populace klinického hodnocení:

Dospělí ve věku ≥ 55 let s alespoň jedním okem se suchou VPMD se ztrátou fotoreceptorů určenou autofluorescencí fundu (fundus autofluorescence, FAF) jako existence extrafoveální GA. GA musí být o velikosti $\geq 0,50 \text{ mm}^2$ a $\leq 10,16 \text{ mm}^2$ a musí se plně nacházet ve 30° nebo 35° zobrazení FAF, což potvrdí vyhodnocovací pracoviště. Všechny léze GA musí být nejméně $150 \mu\text{m}$ od středu fovey, což potvrdí vyhodnocovací pracoviště. Subjekty musí mít skóre BCVA ≥ 55 písmen, skóre LL BCVA ≥ 10 písmen a LLD > 5 písmen. Subjekty (nebo pečující osoby) také musí být schopny podat hodnocený léčivý přípravek (HLP). U subjektů se nesmí vyskytovat důkazy choroidální neovaskularizace (CNV) v hodnoceném oku (anamnesticky nebo fluorescenční angiografií [FA]).

Metodologie:

V tomto randomizovaném, dvojitě maskovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 s paralelními skupinami k vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky subkutánních dávek elamipretidu podávaných jednou denně po dobu 96 týdnů k léčbě subjektů se suchou VPMD bude přibližně 360 subjektů randomizováno (v poměru 2 : 1) do jedné ze dvou skupin stratifikovaných podle typu prostředku SD-OCT (Heidelberg SPECTRALIS[®], ZEISS CIRRUS[®]) a oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů ve výchozím stavu, definovanou jako EZ-RPE o tloušťce $0 \mu\text{m}$ vyhodnocené SD-OCT a mapováním EZ (vysoká vrstva $\geq 5,1 \text{ mm}^2$, nízká vrstva $< 5,1 \text{ mm}^2$):

- 96 týdnů dávkování 40 mg elamipretidu s.c. jednou denně NEBO
- 96 týdnů dávkování placebo s.c. jednou denně

Období screeningu: Screening bude zahájen okamžikem podpisu formuláře informovaného souhlasu subjektem a období screeningu potrvá maximálně 28 dnů. Subjekty v rámci screeningu podstoupí procedury popsané v rozvrhu vyhodnocení ([příloha 1](#)). Subjekty, které dokončí screening a budou nadále splňovat všechna kritéria klinického hodnocení, včetně splnění všech kritérií pro zařazení a nesplnění žádného z kritérií pro vyloučení, mohou být randomizovány při výchozí návštěvě (1. den).

Léčebné období: Léčebné období začíná dnem výchozí návštěvy (1. den) a trvá přibližně 96 týdnů. Při výchozí návštěvě (1. den) budou subjekty po dokončení všech výchozích procedur popsanych v rozvrhu vyhodnocení ([příloha 1](#)), včetně opětovného potvrzení

způsobivosti, randomizovány v poměru 2 : 1 do skupin k léčbě elamipretidem nebo placebem stratifikovaných podle typu prostředku SD-OCT (Heidelberg SPECTRALIS[®], ZEISS CIRRUS[®]) a oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů ve výchozím stavu (vysoká vrstva $\geq 5,1 \text{ mm}^2$, nízká vrstva $< 5,1 \text{ mm}^2$). Subjekty (a v případě potřeby pečující osoby) dostanou deník dávkování a budou proškoleny v postupu podávání HLP a každodenního zaznamenávání místa podání (střídání místa vpichu mezi jedním ze čtyř břišních kvadrantů nebo jedním ze čtyř stehenních kvadrantů) a času (přibližně ve stejnou dobu každý den [např. brzy ráno, v poledne nebo brzy odpoledne]) do deníku dávkování. Pokud není uvedeno jinak, subjekt (nebo proškolená pečující osoba) podá HLP na pracovišti klinického hodnocení.

Subjekty se na pracovišti klinického hodnocení podle pokynů dostaví ve 4., 12., 24., 36., 48., 60., 72., 84., a 96. týdnu k provedení vyhodnocení a navrácení HLP. Během léčebného období bude subjekt (nebo proškolená pečující osoba) ve dnech bez návštěvy na pracovišti každý den podávat HLP a podání zaznamená do deníku dávkování. Subjekty budou během léčebného období dodržovat všechny požadavky klinického hodnocení včetně zaznamenávání místa a času podání HLP do deníku dávkování. Léčebné období bude ukončeno v 96. týdnu návštěvou na pracovišti klinického hodnocení, při níž subjekty vrátí všechny použité i nepoužité HLP.

Mezi naplánovanými návštěvami na pracovišti lze přibližně v jednoměsíčních intervalech zvážit provádění telefonických kontrol subjektů. Při těchto telefonátech je třeba vyhodnotit nežádoucí účinky a dokumentovat je ve zdrojových dokumentech a elektronických záznamech subjektů hodnocení (eCRF). Subjektům je možno připomínat denní podávání HLP a vyplňování deníku dávkování.

V libovolném okamžiku lze podle rozhodnutí zkoušejícího provést neplánovanou návštěvu. Všechna prováděná hodnocení budou zaznamenána do eCRF.

Při návštěvě v 96. týdnu budou subjekty mít možnost zařazení do samostatného otevřeného pokračovacího klinického hodnocení (ReTAIN/SPIAM-303) s elamipretidem.

Období následného sledování bezpečnosti: Pro subjekty, které se nezařadí do studie ReTAIN, začne 4týdenní období následného sledování bezpečnosti po provedení návštěvy v 96. týdnu. Subjekty se na pracovišti klinického hodnocení vrátí ve 100. týdnu ke konečnému vyhodnocení bezpečnosti popsanému v rozvrhu vyhodnocení (příloha 1) a vrátí dosud nevrácený použitý i nepoužitý HLP.

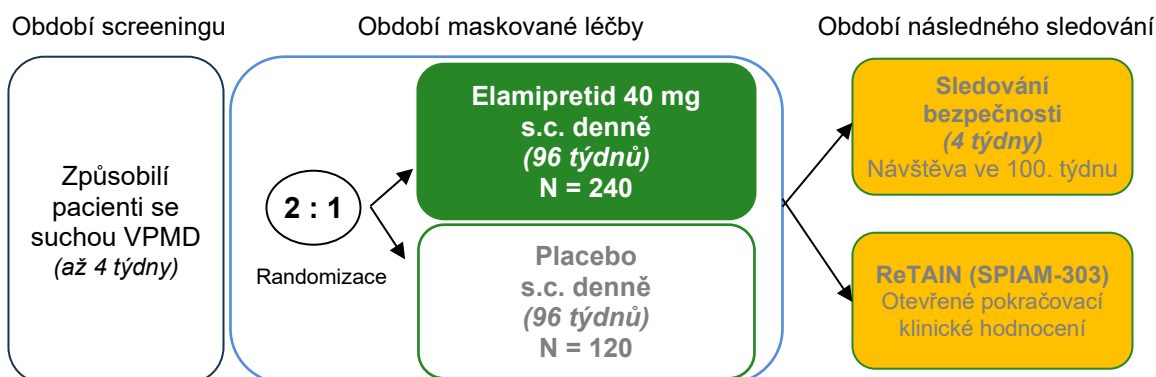
Subjekty zařazené ihned po návštěvě v 96. týdnu do studie ReTAIN se následného sledování bezpečnosti nemusí účastnit. V tomto scénáři bude návštěva v 96. týdnu poslední návštěvou na pracovišti klinického hodnocení a budou provedeny všechny procedury pro ukončení účasti v klinickém hodnocení uvedené v rozvrhu vyhodnocení (příloha 1).

Zamýšlí se, že subjekty, které kdykoli a z jakéhokoli důvodu (např. kvůli nežádoucím účinkům) vysadí HLP, budou nadále sledovány v rámci všech návštěv plánovaných podle protokolu do 96. týdne a budou u nich provedena všechna příslušná vyhodnocení včetně účinnosti. Subjekty, které si budou přát odvolat svůj souhlas s účastí v klinickém hodnocení, je však třeba motivovat k tomu, aby co nejdříve absolvovaly návštěvu při předčasném ukončení a je třeba co nejdůkladněji zaznamenat a hlásit pozorování až do data odvolání souhlasu.

Konec klinického hodnocení je definován jako poslední návštěva posledního subjektu. U subjektů, které se neúčastní studie ReTAIN a neukončí účast v klinickém hodnocení

předčasně, se návštěva k ukončení účasti v klinickém hodnocení provede ve 100. týdnu. U subjektů, které ukončí účast v klinickém hodnocení předčasně, bude návštěva k ukončení účasti v klinickém hodnocení provedena při stejné návštěvě jako návštěva při předčasném ukončení podle rozvrhu vyhodnocení (příloha 1). U subjektů, které se účastní studie ReTAIN, je návštěva k ukončení účasti v klinickém hodnocení definována jako 96. týden.

Schéma plánu studie ReNEW (SPIAM-301)



Harmonogram návštěv pracoviště:

Všechny subjekty budou muset absolvovat návštěvy 1–11 na pracovišti klinického hodnocení. Subjekty, které se rozhodnou neúčastnit studie ReTAIN, budou muset absolvovat návštěvu pro sledování bezpečnosti (12. návštěva na pracovišti). Subjekty, které kdykoli vysadí HLP a budou ochotné se nadále účastnit klinického hodnocení, zůstanou v klinickém hodnocení a budou u nich kompletně provedena možná vyhodnocení v rámci klinického hodnocení podle rozvrhu vyhodnocení (příloha 1). Subjekty mohou po dokončení klinického hodnocení 11. návštěvou na pracovišti (96. týden) v léčbě pokračovat ve studii ReTAIN.

Harmonogram návštěv pracoviště v klinickém hodnocení SPIAM-301

Období	Screeningová návštěva	Výchozí návštěva a léčebné období	Období následného sledování bezpečnosti
Číslo návštěvy pracoviště	1	2 až 11	12
Den/týden	Den -28 až den -1	Den 1 až týden 96	Týden 100

Plánovaná délka klinického hodnocení a léčebného období:

Maximální délka klinického hodnocení je 104 týdny, což zahrnuje až 4 týdny screeningového období, 96 týdnů léčebného období a 4 týdny období následného sledování bezpečnosti (pro subjekty, které se neúčastní studie ReTAIN).

Kritéria pro zařazení

Subjekty musí pro způsobilost k zařazení do klinického hodnocení splňovat všechna kritéria pro zařazení při screeningové i výchozí návštěvě (není-li stanoveno jinak).

1. Dospělí ve věku ≥ 55 let s alespoň jedním okem se suchou VPMD se ztrátou fotoreceptorů určenou při screeningové návštěvě jako existence extrafoveální GA, kterou vyhodnocovací pracoviště stanoví primárně pomocí FAF. Pro toto klinické hodnocení je extrafoveální GA definována takto:
 - a. dobře ohraničená oblast (oblasti) GA
 - b. Všechny léze GA musí být nejméně 150 μm od středu fovey

Poznámka: Pro druhé oko mohou platit kterékoli z těchto stavů: bez VPMD, VPMD bez GA, VPMD s GA, CNV VPMD nebo foveální GA (probíhající antiangiogenní léčba a/nebo léčba inhibitory komplementu v druhém oku je přijatelná)

Stav hodnoceného oka:

2. GA v hodnoceném oku při screeningové návštěvě může být multifokální, ale kumulativní léze a velikost GA (podle FAF, stanovené vyhodnocovacím pracovištěm):
 - a. musí být $\geq 0,50 \text{ mm}^2$ a $\leq 10,16 \text{ mm}^2$ A
 - b. musí se plně nacházet ve 30° nebo 35° zobrazení FAF
3. Skóre BCVA hodnoceného oka vyhodnocené pomocí optotypu ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) ≥ 55 písmen
4. Skóre LL BCVA hodnoceného oka při použití ETDRS ≥ 10 písmen
5. LLD (definované jako rozdíl mezi BCVA a LL BCVA) hodnoceného oka > 5 písmen
6. Dostatečně čirá oční média, dostatečná dilatace zornic, fixace umožňující kvalitní zobrazování fundu a schopnost dostatečné spolupráce k adekvátnímu vyšetření oční vizuální funkce a anatomickému vyhodnocení hodnoceného oka

Systémová a obecná kritéria:

7. Schopnost podávat HLP nebo existence vhodné pověřené osoby schopné podávat HLP (tj. schopného rodinného příslušníka nebo pečující osoby)
8. Schopnost poskytnout informovaný souhlas a ochota absolvovat všechny návštěvy na pracovišti a vyšetření, denně podávat HLP, provádět zápisy do deníku dávkování a plnit další podmínky stanovené protokolem klinického hodnocení
9. Ženy ve fertilním věku musí souhlasit s tím, že ode dne podpisu informovaného souhlasu do 28. dne po podání poslední dávky HLP budou používat jednu z níže uvedených antikoncepčních metod:
 - a. Abstinence, pokud je v souladu s preferovaným a obvyklým životním stylem subjektu; subjekt souhlasí s tím, že pokud by začal být sexuálně aktivní, používal by vysoce spolehlivou antikoncepční metodu

- b. Vztahy s mužskými partnery chirurgicky sterilizovanými vasektomií (vasektomie musí být provedena více než 60 dní před screeningovou návštěvou)
- c. Bariérová metoda (např. kondom nebo pesar) se spermicidní pěnou/gelem/filmem/krémem A buď hormonální antikoncepce (perorální, implantovaná nebo injikovaná), nebo nitroděložní tělíško/system

Poznámka: Ženy neschopné otěhotnět jsou definovány jako ženy, které podstoupily chirurgickou sterilizaci (např. bilaterální odstranění vaječníků, hysterektomii nebo podvázání vejcovodů) nebo jsou postmenopauzální (definováno jako trvalé ukončení menstruace po dobu nejméně 12 po sobě následujících měsíců před screeningovou návštěvou).

- 10. Muži s partnerkami ve fertilním věku musí být ochotní ode dne podpisu informovaného souhlasu do 28. dne po podání poslední dávky HLP používat vysoce spolehlivou antikoncepční metodu (např. abstinenci, dvojitou metodu antikoncepce)

Kritéria pro vyloučení:

Z klinického hodnocení budou vyloučeny subjekty, které splňují *kerékoli* z níže uvedených kritérií při screeningové nebo výchozí návštěvě (není-li stanoveno jinak):

Stav hodnoceného oka:

1. Absence zjistitelné hyperautofluorescence fundu (hyper-FAF) na okrajích GA v hodnoceném oku stanovená vyhodnocovacím pracovištěm při screeningové návštěvě
2. Atrofické onemocnění sítnice z jiné příčiny než VPMD včetně makulopatie související s myopií a monogenetických makulárních dystrofií včetně „pattern“ dystrofie a Stargardtovy choroby s nástupem v dospělosti v hodnoceném oku
3. Důkaz exsudativní VPMD nebo CNV v hodnoceném oku z anamnézy nebo pomocí FA stanovený vyhodnocovacím pracovištěm
4. Uzávěr retinální žíly hodnoceného oka
5. Krvácení do sklivce hodnoceného oka
6. Anamnéza odchlípení sítnice hodnoceného oka
7. Anamnéza makulární díry (2. až 4. stádium) hodnoceného oka
8. Epiretinální membrána a/nebo vitreomakulární trakce v hodnoceném oku způsobující distorzi kontury sítnice
9. Jakákoli patologie sítnice v hodnoceném oku zabraňující kvantifikaci vnější sítnice a mapování EZ stanovená vyhodnocovacím pracovištěm při screeningové návštěvě
10. Pokročilý glaukom při screeningové návštěvě s následným poměrem exkavace k průměru zračkového terče (cup to disc ratio) > 0,8 v hodnoceném oku
11. Anamnéza filtrující operace glaukomu nebo nekontrolovaný glaukom při výchozí návštěvě podle názoru zkoušejícího lékaře NEBO aktuální užívání > 2 léčivých přípravků (minimálně invazivní operace glaukomu [např. mikroinvazivní operace glaukomu] jsou přijatelné)

Poznámka: Kombinovaná léčiva se počítají jako 2 léčivé přípravky.

12. Vizually významná katarakta NEBO významné zkalení zadního pouzdra čočky při pseudofakii

Poznámka: Významná katarakta je definována jako $> +2$ nukleární skleróza podle níže uvedené stupnice nebo jakákoli zadní subkapsulární katarakta v hodnoceném oku. Zadavatel nebo jím pověřená osoba dodají na pracoviště klinického hodnocení standardní fotografie.

Stupeň	Popis
+1	Nepřítomnost zkalení
+2	Zkalení je přítomno, ale je nižší než na standardní nukleární fotografii č. 2
+3	Zkalení je přítomno a závažností odpovídá standardní nukleární fotografii č. 2 nebo je horší

Zdroj: (Chew 2010)

13. Významná keratopatie nebo jakékoli jiné zkalení média nebo rohovky, které by způsobovalo rozptylování světla nebo pozměňovalo vizuální funkci hodnoceného oka, zejména při nízkém světelném jasu
14. Operace hodnoceného oka s použitím incize nebo laseru (včetně operace katarakty) během 90 dní před výchozí návštěvou
15. Kapsulotomie hodnoceného oka laserem yttrium-hliník-granát (yttrium-aluminum-garnet, YAG) během 30 dní před výchozí návštěvou
16. Afakie hodnoceného oka
17. Anamnéza vitrektomie, submakulární operace nebo libovolné vitreoretinální operace v hodnoceném oku
18. Předchozí léčba přípravkem Visudyne® (verteporfin) pro fotodynamickou léčbu oka, zevní radioterapie (pro nitrooční onemocnění) nebo transpupilární termoterapie hodnoceného oka
19. Anamnéza podprahové laserové léčby nebo jiných forem fotobiomodulace VPMD hodnoceného oka
20. Intravitreální podání léčivého přípravku do hodnoceného oka během 60 dnů nebo 5 poločasů injikovaného léčivého přípravku od výchozí návštěvy podle toho, která doba je delší (např. intravitreální podání kortikosteroidů, antiangiogenní léčivé přípravky nebo implantace prostředku)
21. Intravitreální podání inhibitoru komplementu do hodnoceného oka během 6 měsíců od výchozí návštěvy
22. Souběžné onemocnění hodnoceného oka, které by si mohlo v průběhu klinického hodnocení vyžádat lékařskou nebo chirurgickou intervenci

Stav libovolného oka:

23. Diabetická retinopatie (anamnéza diabetu mellitu bez retinopatie není kritériem pro vyloučení)
24. Anamnéza herpetické infekce libovolného oka
25. Aktivní uveitida a/nebo vitritida (stopového nebo vyššího stupně) libovolného oka
26. Anamnéza idiopatické nebo autoimunitní uveitidy libovolného oka

27. Aktivní infekční konjunktivitida, keratitida, skleritida nebo endoftalmitida libovolného oka

Systémové stavy:

28. Anamnéza systémového eozinofilního onemocnění a/nebo počet eozinofilů při screeningové návštěvě $>1\ 000\ \text{buněk} \times 10^6/\text{l}$
29. Anamnéza transplantace solidního orgánu
30. Jakékoli onemocnění nebo zdravotní stav, které by podle názoru zkoušejícího subjektu bránilo v úspěšné účasti v klinickém hodnocení nebo by mohly narušit výsledky klinického hodnocení
31. Aktuální užívání léčivých přípravků se známou toxicitou vůči čočce, sítnici nebo zrakovému nervu (např. deferoxamin, chlorochin/hydroxychlorochin [Plaquenil®], tamoxifen, fenothiaziny, ethambutol, digoxin a aminoglykosidy)
32. eGFR $< 30\ \text{ml/min}$ při screeningové návštěvě (podle rovnice CKD-EPI 2021)

Obecné stavy:

33. Účast v jiném klinickém hodnocení léčivého přípravku nebo klinické zkoušce zdravotnického prostředku během 30 dnů nebo 5 poločasů hodnoceného přípravku (podle toho, co je delší) před screeningem nebo aktuální zařazení do neinterventního klinického hodnocení, které by podle názoru zkoušejícího mohlo potenciálně narušit výsledky aktuálního klinického hodnocení
34. Ženy, které jsou těhotné, plánují otěhotnět nebo kojí
35. Anamnéza alergie na fluorescein, která nereaguje na léčbu
36. Neschopnost dodržovat postupy během klinického hodnocení nebo období následného sledování
37. Neschopnost zajistit dostatečně kvalitní barevné snímky fundu (color fundus photography, CFP), FAF a FA k analýze a interpretaci
38. Aktivní malignita nebo jakýkoli jiný maligní nádor, z nějž byl subjekt vyléčen během < 2 let. Lokalizované skvamózní nebo neinvazivní karcinomy bazálních buněk kůže jsou přípustné, pokud jsou před screeningem řádně léčené
39. Anamnéza alergické reakce na HLP nebo kteroukoli jeho složku
40. Předchozí účast v libovolném klinickém hodnocení elamipretidu

Proměnné bezpečnosti:

Hodnoceny budou nežádoucí účinky, vitální funkce, fyzikální vyšetření, klinická vyšetření (oční a neoční) a klinická laboratorní vyšetření.

Dávkování a způsob podání hodnoceného léčivého přípravku (HLP):

Elamipretid bude dodáván ve sterilních, vícedávkových 5,0ml injekčních lahvičkách pro jediného pacienta obsahujících 3,5 ml roztoku elamipretidu (elamipretid [80 mg/ml], fosfátový pufr a benzylalkohol) k podávání 40 mg s.c. jednou denně.

Referenční terapie, dávkování a způsob podávání:

Placebo pro toto klinické hodnocení se bude skládat z chloridu sodného, fosfátového pufru a benzylalkoholu, obdobně pomocným látkám používaným k výrobě hodnoceného léčivého přípravku, avšak bez léčivé látky. S placebem se bude nakládat a bude se podávat stejně jako léčivý přípravek.

Omezení souběžné léčby nebo požadavky na ni:

V průběhu aktuálního klinického hodnocení je zakázáno používat jakékoliv jiné hodnocené léčivé přípravky kromě elamipretidu. Je třeba v maximální možné míře zajistit, že v průběhu klinického hodnocení nebude docházet ke změnám užívaných léčivých přípravků včetně volně prodejných přípravků, vitaminů nebo doplňků.

Užívání léčivých přípravků se známou toxicitou vůči čočce, sítnici nebo zrakovému nervu (např. deferoxamin, chlorochin/hydroxychlorochin [Plaquenil®], tamoxifen, fenothiaziny, ethambutol, digoxin a aminoglykosidy) je v průběhu aktuálního klinického hodnocení zakázáno.

Nesmí se zahajovat žádná nová léčba hodnoceného oka včetně intravitreálních injekcí s výjimkou reakce na nežádoucí účinek. Pro druhé oko neplatí žádná omezení pro místní podání (včetně intravitreálních injekcí).

V průběhu aktuálního klinického hodnocení se nepovolují žádné zkoušené prostředky.

Statistické metody**Stanovení velikosti vzorku**

Za předpokladu 15% míry odstoupení ze studie do 48. týdne, velikost vzorku 360 subjektů při randomizaci pro léčbu v poměru 2 : 1 poskytuje > 90% sílu k detekci průměrného rozdílu míry změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů ve výši $-0,8 \text{ mm}^2$ ve 48. týdnu při dvoustranné hladině významnosti = 0,05. Výsledky z předchozího klinického hodnocení (randomizace v poměru 2 : 1) dávají odhadovaný průměrný rozdíl $-1,01 \text{ mm}^2$ (směrodatná chyba $0,3346 \text{ mm}^2$) změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů od výchozího stavu do 48. týdne u 120 subjektů s výchozí hodnotou GA alespoň $0,50 \text{ mm}^2$. Další informace o výpočtu síly budou uvedeny v plánu statistické analýzy (statistical analysis plan, SAP).

Obecná pravidla

Data budou uspořádána do tabulek (podle léčebných skupin) pomocí popisné statistiky (počet subjektů, průměr, medián, směrodatná odchylka, minimum a maximum) pro spojité proměnné a pomocí četností a procent pro diskrétní proměnné. Kde je to specifikováno, bude provedena statistická indukce. SAP podrobně stanoví způsob práce s chybějícími hodnotami, okna pro návštěvy na pracovišti a způsob řešení dalších aspektů analýzy.

Primární parametr účinnosti a odhadovaná veličina

Primárním parametrem je oblast makuly se ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako EZ-RPE o tloušťce $0 \text{ }\mu\text{m}$) hodnoceného oka ve 48. týdnu.

Primární analýza míry změny oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů (definovaná jako EZ-RPE o tloušťce $0 \text{ }\mu\text{m}$) se bude provádět lineárním modelováním smíšených efektů za

předpokladu spojitosti a linearity času. Model bude zahrnovat léčbu (elamipretid nebo placebo) a oblast makuly se ztrátou fotoreceptorů ve výchozím stavu jako fixní efekty, čas (týden klinického hodnocení, spojitý za předpokladu linearity), interakční člen čas × léčba a interakční člen výchozí stav × čas. Korelace mezi opakovanými měřeními téhož subjektu se zohlední použitím nestrukturované kovarianční matice pro reziduální hodnoty. Další informace o modelu, včetně alternativní struktury rozptylu a kovariance (pokud nelze dosáhnout konvergence) a stupňů volnosti jmenovatele, budou uvedeny v SAP.

Výsledkem je změna oblasti makuly se ztrátou fotoreceptorů od výchozího stavu do každého časového bodu během období léčby až do 48. týdne. Primárním srovnáním je rozdíl průměrů odhadnutých na základě metody nejmenších čtverců mezi elamipretidem a placebem ve 48. týdnu pro populaci se záměrem léčit (intent-to-treat population [ITT]). Strategie postupu léčby bude aplikována na všechny doprovodné události. Budou také provedeny a v SAP podrobně popsány analýzy s využitím jiných strategií odhadů.

Populace analýzy:

Statistická analýza bude provedena u následujících populací:

- Populace pro analýzu bezpečnosti – zahrnuje všechny subjekty klinického hodnocení, které dostanou alespoň jednu dávku HLP. Subjekty budou analyzovány jako léčené.
- Populace se záměrem léčit (ITT) – zahrnuje všechny subjekty klinického hodnocení, které dostanou alespoň jednu dávku HLP. Subjekty budou analyzovány podle léčebné skupiny, do níž byly randomizovány.
- Populace 48. týdne podle protokolu (W48PP) – zahrnuje všechny ITT subjekty bez závažných porušení protokolu / odchylek od protokolu do 48. týdne. V SAP budou uvedeny podrobné informace o tom, při jakých porušeních protokolu / odchylkách od protokolu by došlo k vyloučení z analýzy W48PP.
- Populace podle protokolu (PP) – zahrnuje všechny ITT subjekty bez závažných porušení protokolu / odchylek od protokolu. V SAP budou uvedeny podrobné informace o tom, při jakých porušeních protokolu / odchylkách od protokolu by došlo k vyloučení z analýzy PP.
- Farmakokinetická (FK) populace – zahrnuje všechny subjekty klinického hodnocení, kterým byl během účasti odebrán alespoň jeden vzorek pro FK.

Rozložení subjektů

Rozložení subjektů (včetně počtu a procenta randomizovaných subjektů, které dostávaly randomizovanou léčbu, byly zařazeny do každé analyzované populace, dokončily nebo předčasně ukončily klinické hodnocení [včetně důvodů ukončení]) bude zaneseno do tabulek podle léčebných skupin. Do tabulek budou uspořádány počty a procenta subjektů podle délky expozice.

Výchozí parametry

Věk, pohlaví, hmotnost, výška, index tělesné hmotnosti (BMI) a další demografické charakteristiky subjektů budou zaznamenány a sumarizovány. Bude uvedena anamnéza.

Analýzy bezpečnosti

U populace pro analýzu bezpečnosti bude provedena analýza údajů o bezpečnosti.

Všechny nežádoucí účinky budou rozděleny podle třídy orgánových systémů (system organ class, SOC) a preferovaného termínu (preferred term, PT) při použití medicínského slovníku pro regulační činnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Budou uvedeny všechny nahlášené nežádoucí účinky, ale sumarizovány budou pouze nežádoucí účinky vyplývající z léčby (treatment-emergent adverse event, TEAE). Výskyt všech TEAE, TEAE v místě vpichu (např. bolest/citlivost, erytém, ztvrdnutí/zduření a pruritus), závažných nežádoucích účinků vyplývajících z léčby (treatment-emergent serious adverse event, TESAE), TEAE souvisejících s léčivým přípravkem a TEAE podle závažnosti budou sumarizovány podle SOC, PT a léčebné skupiny.

Souhrnné tabulky laboratorních parametrů (tj. klinické hematologie, biochemických laboratorních parametrů a rozboru moči) budou obsahovat, pokud je to relevantní, popisnou statistiku změn oproti výchozímu stavu a údaje o klinicky významných abnormalitách. U subjektů s laboratorními údaji mimo normální rozmezí budou abnormální hodnoty označeny. Budou vytvořeny tabulky posunů (např. tabulky s počty subjektů s nízkou, normální nebo vysokou hodnotou ve výchozím stavu v porovnání s každým následným plánovaným vyhodnocením). Vitální funkce budou při použití popisné statistiky pro každou léčebnou skupinu sumarizovány podle změn oproti výchozím hodnotám.

Komise pro monitorování údajů

Bude vytvořena externí, nezávislá komise pro monitorování údajů (Data Monitoring Committee, DMC), která bude zajišťovat průběžný dohled nad bezpečností klinického hodnocení. DMC budou poskytovány nemaskované údaje o bezpečnosti. Členové DMC nesmí být do klinického hodnocení zapojeni nijak jinak (např. nemohou být zkoušejícími) a nesmí mít žádný střet zájmů, který by mohl ovlivnit jejich roli ve vztahu ke klinickému hodnocení. Pro DMC budou vypracovány samostatné stanovky specifikující četnost schůzek a role a povinnosti všech členů. Doporučení DMC budou zadavateli sdělována v souladu se stanovami DMC.

Vědecká posudková komise klinického hodnocení

Vědecká posudková komise klinického hodnocení (Trial Scientific Review Committee, TSRC) spravovaná zadavatelem je primární poradní skupinou v průběhu klinického hodnocení, která zajišťuje vědecké vedení a pomáhá zajistit integritu klinického hodnocení posuzováním průběžných, maskovaných agregovaných dat. Pro TSRC budou vypracovány samostatné stanovky specifikující četnost schůzek, role členů komise a úplný seznam jejich povinností.

APPENDIX 1. ROZVRH VYHODNOCENÍ

Dny/týdny	Období screeningu ^a	Léčebné období ^b										Období následného sledování bezpečnosti ^c	Předčasné ukončení
	Screening (den -28 až den -1)	Den 1 ^d Vých.	Týden 4 ± 7 d	Týden 12 ± 7 d	Týden 24 ± 7 d	Týden 36 ± 7 d	Týden 48 ± 7 d	Týden 60 ± 7 d	Týden 72 ± 7 d	Týden 84 ± 7 d	EOT/ EOS ^e Týden 96 + 7 dní	EOS ^e Týden 100 ± 7 dní	EOS Návštěva při předčasném ukončení
Návštěva pracoviště	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
<i>Výkony v rámci studie</i>													
Informovaný souhlas ^f	X												
Ověření kritérií pro zařazení/vyloučení	X	X											
Demografické údaje	X												
Lékařská/oční anamnéza	X	X											
Vitální funkce ^g a hmotnost	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fyzikální vyšetření ^h	X	X					X				X		X
Kontrola reakcí v místě injekce ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Souběžně podávané léky	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12svodové EKG ^j	X						X				X		X
Randomizace		X											
Kontrola nežádoucích účinků	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>HLP</i>													
Výdej HLP		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Podání HLP ^k		X (každodenní podávání)											
Vrácení/evidence HLP			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^l	X
Deník dávkování ^m		X (každodenní zápis)											
<i>Oftalmologická vyšetření</i>													
Refrakce	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BCVA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LL BCVA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Čtecí ostrost ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Dny/týdny	Období screeningu ^a	Léčebné období ^b										Období následného sledování bezpečnosti ^c	Předčasné ukončení
	Screening (den -28 až den -1)	Den 1 ^d Vých.	Týden 4 ± 7 d	Týden 12 ± 7 d	Týden 24 ± 7 d	Týden 36 ± 7 d	Týden 48 ± 7 d	Týden 60 ± 7 d	Týden 72 ± 7 d	Týden 84 ± 7 d	EOT/ EOS ^e Týden 96 + 7 dní	EOS ^e Týden 100 ± 7 dní	EOS Návštěva při předčasném ukončení
Návštěva pracoviště	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
LL čtecí ostrost ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vyšetření šterbinovou lampou	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nitrooční tlak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vyšetření fundu s dilatací	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SD-OCT	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Autofluorescence fundu	X	X			X		X		X		X	X	X
Barevné snímky fundu	X	X			X		X		X		X	X	X
Fluorescenční angiografie	X						X				X		X
<i>Dotazníky^o</i>													
Dotazník postižení zraku při nízkém světelném jasu (VILL-33)		X					X				X		X
Dotazník EQ-5D-5L		X			X		X		X		X		X
<i>Laboratorní vyšetření</i>													
Krev pro bezpečnost ^p	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vzorek pro biomarkery (pouze pracoviště v USA)		X			X		X						X ^q
Analýza moči	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Těhotenský test (sérum) ^r	X											X	X
Těhotenský test (moč) ^s		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
FK ^t			X			X							X

Zkratky: BCVA = Best-Corrected Visual Acuity (nejlépe korigovaná zraková ostrost); EKG = elektrokardiogram; EOS = end of study (ukončení účasti); EOT = end of treatment (ukončení léčby); HLP = hodnocený léčivý přípravek; LL = low luminance (nízký světelný jas); FK = farmakokinetika; SD-OCT = spectral domain-optical coherence tomography (spektrální optická koherentní tomografie)

Poznámka: V každém časovém bodu se provádí oftalmologické vyšetření každého oka. Vyšetření čtecí ostrosti a LL čtecí ostrosti se provádí na obou očích současně.

- a. Screening je zahájen podpisem formuláře informovaného souhlasu subjektem. Screeningové procedury se mohou provádět ve více dnech, musí však být provedeny během období screeningu. Opakování screeningu může být povoleno po konzultaci se zadavatelem v závislosti na důvodu neúspěchu při screeningu.
- b. Mezi naplánovanými návštěvami na pracovišti lze přibližně v jednoměsíčních intervalech, kdy nejsou prováděny kontroly na pracovišti, zvážit provádění volitelných telefonických kontrol subjektů.
- c. Subjekty zařazené do 28 dnů po návštěvě v 96. týdnu do studie ReTAIN/SPIAM-303 (otevřeného pokračovacího klinického hodnocení) se následného sledování bezpečnosti, včetně návštěvy ve 100. týdnu, nemusí účastnit.
- d. První den léčby je definován jako „1. den“. Dny klinického hodnocení se odvozují od 1. dne. Výchozí vyhodnocení musí být dokončena nejméně 24 hodin před podáním HLP.
- e. U subjektů, které se neúčastní studie ReTAIN a neukončí účast v klinickém hodnocení předčasně, bude návštěvou k ukončení účasti v klinickém hodnocení návštěva ve 100. týdnu. U subjektů, které ukončí účast v klinickém hodnocení předčasně, bude návštěva k ukončení účasti v klinickém hodnocení provedena při stejné návštěvě jako návštěva při předčasném ukončení. U subjektů, které se účastní studie ReTAIN, je návštěva k ukončení účasti v klinickém hodnocení definována jako 96. týden.
- f. Aktuální verze formuláře informovaného souhlasu musí být podepsána předtím, než budou provedeny jakékoli procedury související s klinickým hodnocením.
- g. Před odběry krve bude provedeno měření vitálních funkcí, které bude zahrnovat teplotu, dechovou frekvenci, krevní tlak vsedě (zaznamenaný po 5 minutách klidu), srdeční frekvenci a hmotnost. Výška bude zaznamenána pouze při screeningové návštěvě.
- h. Fyzikální vyšetření bude zahrnovat vyšetření hlavy, uší, nosu a krku, celkového vzhledu, kůže, hrudníku, srdce, břicha, končetin a nervového systému.
- i. U všech subjektů bude při každé návštěvě pracoviště během období léčby provedena důkladná kontrola reakcí v místě vpichu. Subjekt bude dotázán, zda se domnívá, že intervence byla přínosná.
- j. EKG se natočí po pětiminutovém odpočinku subjektu vleže na zádech před vyhodnocením vitálních funkcí a odběrem vzorků krve pro laboratorní vyšetření.
- k. Při každé návštěvě pracoviště během období léčby, s výjimkou 96. týdne, se překontroluje technika podávání HLP.
- l. Všechny zbývající použité i nepoužité HLP je třeba vybrat ve 100. týdnu.
- m. Každodenní podávání HLP bude zaznamenáváno a shromažďováno v deníku dávkování.
- n. Provádí se pouze v zemích, kde jsou k dispozici překlady.
- o. Dotazníky je třeba vyplnit před všemi oftalmologickými vyšetřeními.
- p. Vzorky krve pro bezpečnostní laboratorní vyšetření lze odebírat bez lačnění a použijí se pro hematologické a klinické biochemické panely.
- q. Vzorek pro biomarkery je vyžadován pouze při návštěvách při předčasném ukončení před 48. týdnem.
- r. Těhotenský test ze séra bude proveden u žen ve fertilním věku při screeningové návštěvě a při ukončení klinického hodnocení, tj. při návštěvě pro sledování bezpečnosti ve 100. týdnu nebo při návštěvě při předčasném ukončení studie, pokud subjekt nebude pokračovat studií ReTAIN; v takovém případě se subjekt po 96. týdnu řídí rozvrhem vyhodnocení studie ReTAIN.
- s. Těhotenský test z moči bude proveden u žen ve fertilním věku při výchozí návštěvě (1. den) a při všech návštěvách na pracovišti během léčebného období; výsledky těhotenského testu před podáním dávky provedeného při výchozí návštěvě (1. den) musí být pro zajištění způsobilosti vyhodnoceny před randomizací.
- t. FK vzorky budou odebrány ve 4. týdnu před podáním dávky (během 1 hodiny před podáním dávky), 15 minut po podání dávky (± 5 minut), 30 minut po podání dávky (± 5 minut) a 90 minut po podání dávky (± 15 minut). FK vzorky budou také odebrány ve 36. týdnu 4 hodiny po podání dávky (± 90 minut). Pro návštěvu na pracovišti ve 36. týdnu si subjekt podá HLP doma (nikoli na pracovišti) přibližně 4 hodiny (± 90 minut) před příchodem na pracoviště klinického hodnocení. Pokud dojde k návštěvě při předčasném ukončení před 36. týdnem, bude také odebrán jeden náhodný FK vzorek (kdykoli během návštěvy).