

	Резюме результатів клінічних досліджень	Документ №: QAD-016
		Версія: 01 Стор. 1 із 11

Перевірено і затверджено:	Посада:	Дата:	Підпис
Яір Яхав	Директор	10 грудня 2015	(підпис)

Історія змін документу

Версія	Виконавець	Дата	ЕСО	Зміни
1	Яір Яхав	27 грудня 2015	—	Перше видання

	Резюме результатів клінічних досліджень	Документ №: QAD-016
		Версія: 01 Стор. 2 із 11

ПЕРЕДУМОВИ

Резюме результатів клінічних досліджень складено у 2001 тогочасним власником продукту під попередньою назвою RevitalVision Program ("Програма відновлення зору"): NeuroVision's Adult Amblyopia Treatment ("Лікування амбліопії дорослих NeuroVision").

	Резюме результатів клінічних досліджень	Документ №: QAD-016
		Версія: 01 Стор. 3 із 11

С. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальна інформація

Ефективність лікування амбліопії дорослих NeuroVision досліджувалась протягом останніх місяців у дорослих (віком від 9 до 55), що мають початковий зір лінивого ока між 20/30 і 20/100 під час контрольованих, рандомізованих, клінічних плацебо-випробувань.

Проведення дослідження

Протокол дослідження та індивідуальні реєстраційні карти були затверджені Керівником випробувань, Комітетом з етики медичного центру Шеба (ІНР) та Міністерством охорони здоров'я до початку дослідження. Пацієнти були добре поінформовані і підписали згоду до їх реєстрації. Дослідження проводилося у відповідності з усіма чинними національними та міжнародними нормативними вимогами, зокрема, належної клінічної практики (GCP), вимогам FDA. Сертифіковані зовнішні аудитори регулярно стежать за відповідністю випробувань до вимог GCP.

План клінічних досліджень

У наступній таблиці наведено план клінічних досліджень, як зазначено в протоколі дослідження:

<i>Ціль:</i>	оцінити ефективність нової системи для лікування амбліопії.
<i>План:</i>	проспективне, рандомізоване, одностороннє сліпе, контрольоване дослідження. Незалежні лікарі будуть проводити всі клінічні візуальні подвійні сліпі випробування.
<i>Популяція пацієнтів:</i>	пацієнти з амбліопією у віці 9 та 55 років. Тип амбліопії може бути дисбінокулярний (strabismic) та / або анізометропічний.
<i>Досліджувана група:</i>	Одна досліджувана група (40 осіб), які пройдуть серію сеансів лікування з системою. Гострота зору визначатиметься кожні 4 сесії.
<i>Контрольна група:</i>	10 осіб, обраних випадково, які будуть проходити сесії лікування в неконкретній послідовності. Перехресне дослідження групи буде проводитись, якщо не відбудеться ніяких поліпшень після чотирьох послідовних перевірок гостроти зору.

<i>К-сть осіб:</i>	50 пацієнтів завершили (65 надійшло).
<i>Тривалість дослідження:</i>	Приблизно 13 тижнів лікування (однієї особи) з мінімум шістьма (6) сесіями в місяць. Один фінальний візит за три (3) місяці після візиту заключної сесії щоб оцінити сприйнятливість лікування. Загальна тривалість дослідження близько шести (6) місяців.
<i>Припинення лікування:</i>	Лікування припиняється, якщо протягом трьох послідовних випробувань гостроти зору (тобто 12 сеансів лікування) наявні наступні умови: Відсутнє поліпшення гостроти зору; Відсутнє поліпшення контрастної чутливості; Відсутнє поліпшення верньєрної гостроти зору; Або досягнуто гостроти зору 20/20 або краще;
<i>Очікувані результати:</i>	Поліпшення гостроти зору - Поліпшення мінімум 2 рядків в таблиці ETDRS максимальної гостроти зору з корекцією (BCVA) в порівнянні з початковим мінімум в 60% завершених осіб. Стійкість - Збереження покращеної гостроти зору (+/- 50%) через 3 місяці після лікування.

	Резюме результатів клінічних досліджень	Документ №: QAD-016
		Версія: 01 Стор. 5 із 11

Клінічні результати

Загалом 54 пацієнти, 9-55 років завершили випробування. У наступній таблиці підсумовано загальну інформацію щодо груп пацієнтів і остаточні результати:

	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА N=44	КОНТРОЛЬНА ГРУПА N=10
СЕРЕДНІЙ ВІК	32±13.7	36±9.4
СТАТЬ: <i>Жіноча</i> <i>Чоловіча</i>	29 15	8 2
ДІАГНОЗ: Анізотропічна Дисбіокулярна Комбінована Монофіксована	17 8 15 4	5 1 4 0
ПОЧАТКОВА ГОСТРОТА ЗОРУ (logMAR)	~20/50 (0.42 ±0.14 лінії ETDRS	~20/50 (0.41 ±0.12 лінії ETDRS
КІНЦЕВА ГОСТРОТА ЗОРУ (logMAR)	~20/30 (0.17 ±0.14 лінії ETDRS	~20/50 (0.41 ±0.12 лінії ETDRS
ЗАГАЛЬНЕ ПОКРАЩЕННЯ	2.5 лінії	Покращення відсутнє

Мета дослідження полягала в демонстрації поліпшення гостроти зору, принаймні на 2 лінії серед 60% пацієнтів. В даний час 13 пацієнтів, які не показали повного очікуваного поліпшення на 2 лінії, залишають 70% пацієнтів, які досягнули мети дослідження. Поліпшення вимірюється шляхом підрахунку середнього поліпшення ліній від початкової гостроти зору, використовуючи діаграми випробувань гостроти зору ETDRS. Цей початковий аналіз проводиться компанією. Детальний статистичний аналіз був проведений відповідно до правил GCP зовнішнім агентством разом з висновками дослідження (див. окремий розділ). Важливо відзначити, що завдяки повторюваному характеру випробувань гостроти зору, використовували декілька різних випробувальних таблиць, щоб запобігти ймовірності запам'ятовування пацієнтами. У міру можливості, один і той самий оптометрист однаковим чином проводить ці повторювані випробування.

	Резюме результатів клінічних досліджень	Документ №: QAD-016
		Версія: 01 Стор. 6 із 11

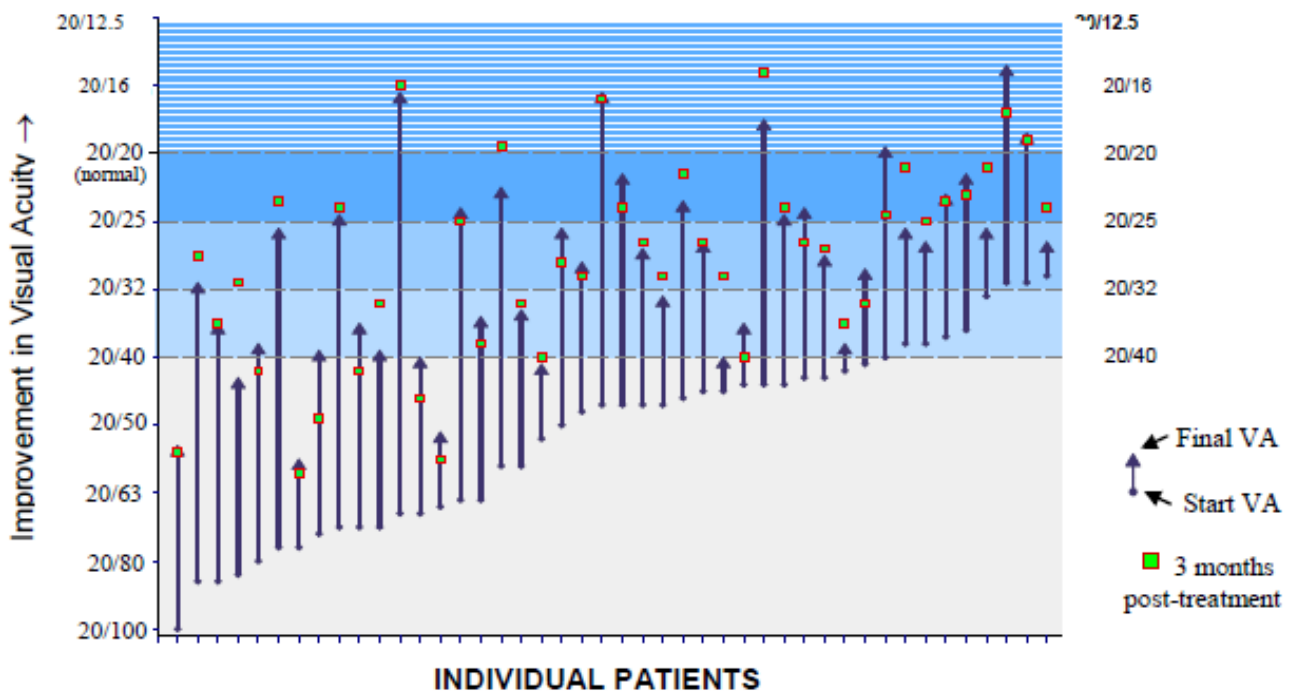
Основні клінічні результати

- Рівень успішності в експериментальній групі (44 пацієнти) становить 70,5% (31 з 44 пацієнтів).
- 29,5% пацієнтів не показали повного очікуваного поліпшення на 2-лінії.
- Середнє поліпшення серед усіх 44 пацієнтів (включаючи пацієнтів, які не показали поліпшення) становить 2,5 лінії ETDRS. Це середнє поліпшення до 83% гостроти зору, в порівнянні з кожним початковим (поліпшення на 3 лінії у випробуваннях гостроти зору є 100% поліпшенням).
- Середнє поліпшення в підгрупі, в якій було проведено успішне лікування (70% пацієнтів), становить 3.1 лінії, що є подвоєнням гостроти зору.
- Майже половина підгрупи після успішного лікування досягла 20/25 зору або краще, в той час як у 19% (6 пацієнтів) зір покращився на 20/20 або краще ("супер-нормальний зір").
- Серед пацієнтів, які мають початкову гостроту зору 20/50 і гірше, 70% досягли кінцевої гостроти зору до 20/40 і краще.
- Функція контрастної чутливості (ФКЧ) у групі лікування значно покращилась. Середня ФКЧ після лікування в межах норми.
- Додаткові зорові функції, тобто бінокулярні функції та здатність читання (гострота зору зблизька), значно поліпшилися в групі лікування.
- Контрольна група поліпшення не показала.
- Істотної різниці поліпшення в залежності від віку немає.
- Гострота зору усіх амбліопічних категорій (в діагностиці) поліпшується під час лікування.
- Збереження результатів моніторингу не показують змін в статистиці групи, тобто кінцеві результати лікування зберігаються після 3 місяців без регресії (середня зміна групи +0,1 лінія). Ці результати відповідають очікуванням науки і філософії лікування, і дають можливість розраховувати на збереження результатів протягом тривалого періоду часу.

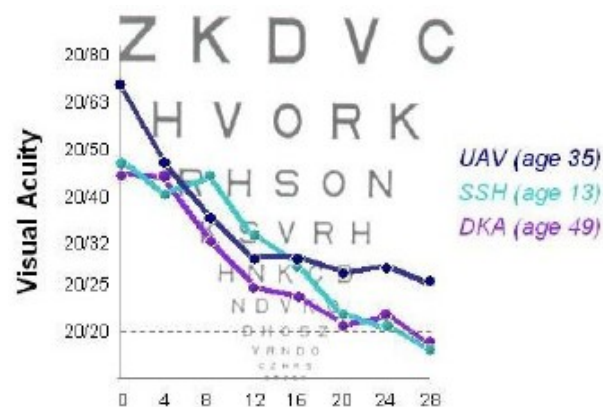
Графіки клінічних результатів

Поліпшення гостроти зору і 3-місячне відновлення наступає в кожного окремого пацієнта: кожна лінія на графіку нижче відображає прогрес окремого пацієнта. Лінії упорядковано відповідно до початкової гостроти зору. Нижня крапка позначає початкову гостроту зору, вища крапка позначає досягнуту гостроту зору наприкінці лікування.

Поліпшення гостроти зору кожного пацієнта і їх поточна гострота зору після лікування



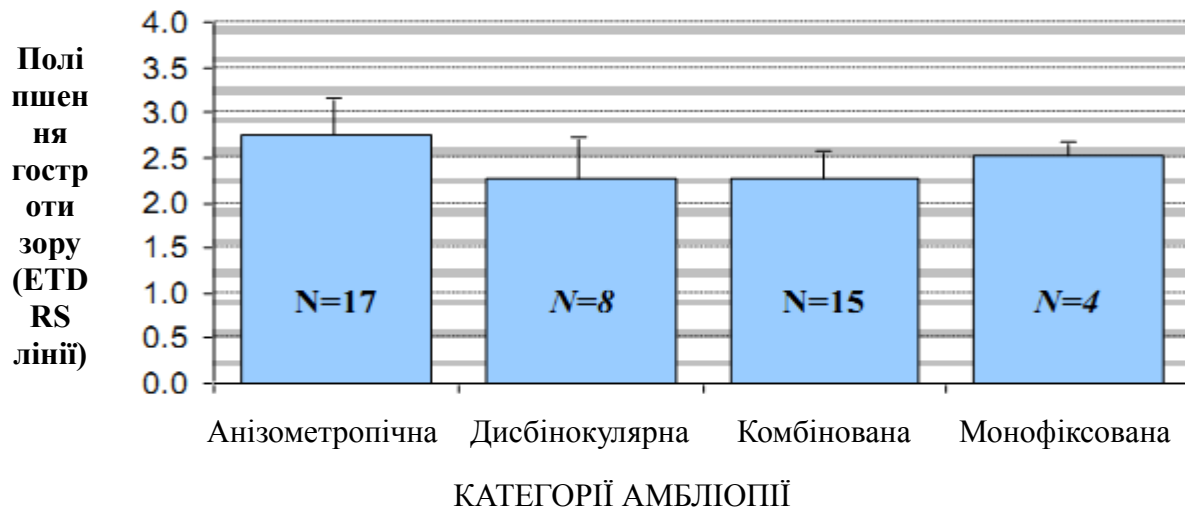
У наступній таблиці показаний прогрес гостроти зору окремих осіб у вигляді функції часу /сесій лікування (випробування гостроти зору проводяться кожні чотири сеанси лікування):



Кількість сесій лікування
(0= попереднє лікування)

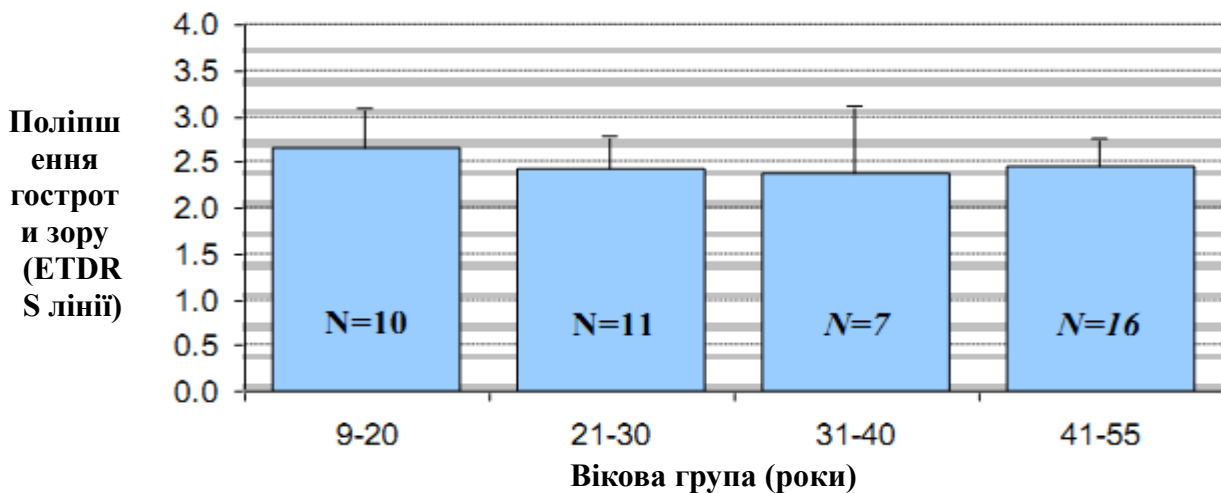
Статистика Групи, пов'язана з етіологією амбліопії:

Покращення гостроти зору в порівнянні з Етіологією ($\pm$ SE)



Статистика групи відповідно до віку пацієнта:

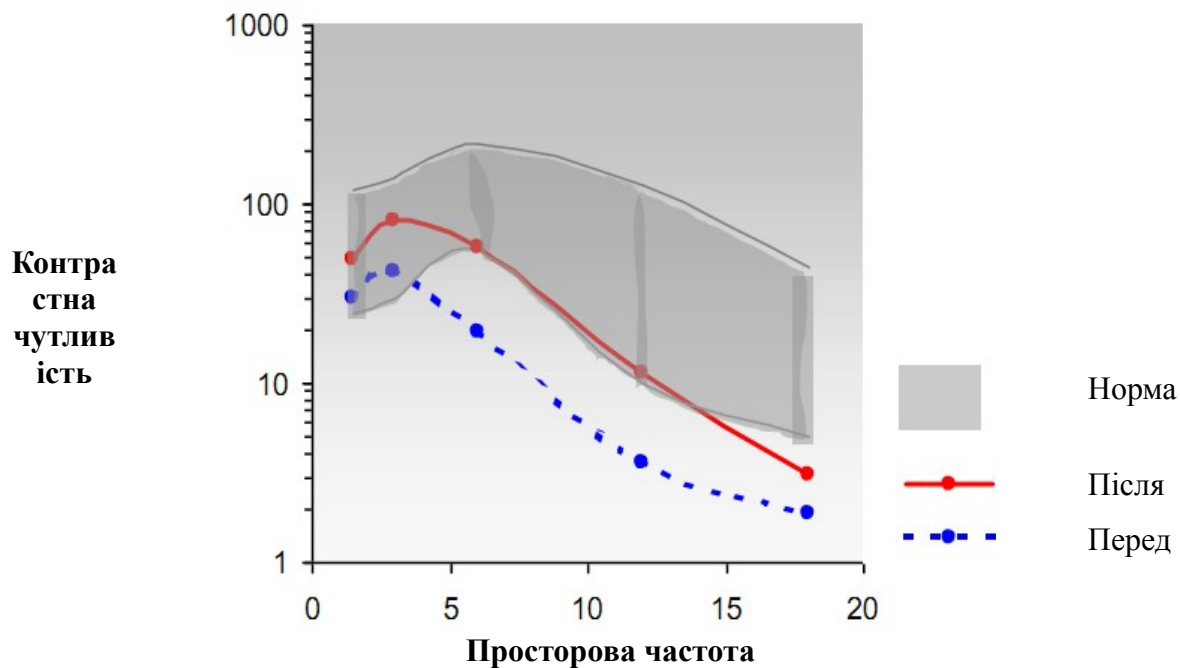
Покращення гостроти зору в порівнянні з віком ($\pm$ SE)



Покращення функції контрастної чутливості (ФКЧ)

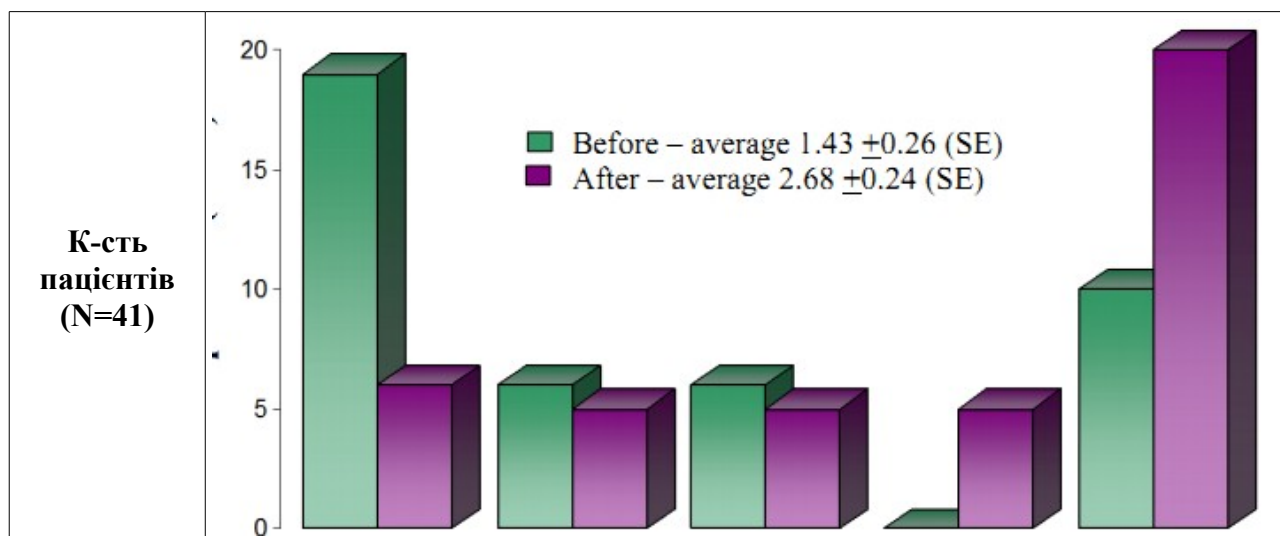
Перед та після лікування

(використовуючи таблицю випробувань КЧ Vistech)

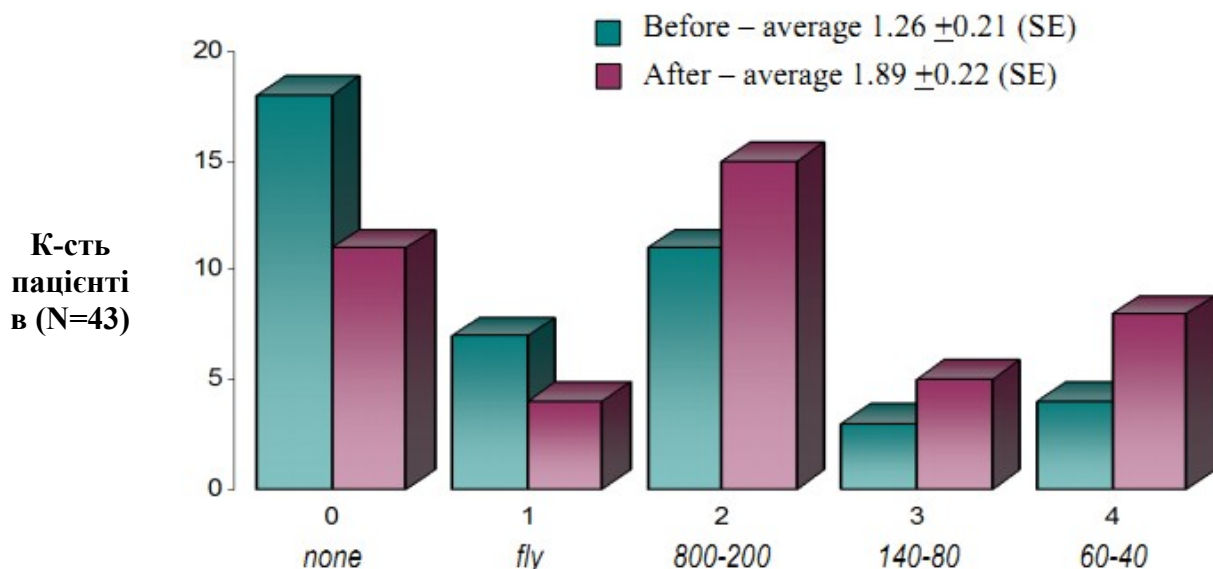


Сенсорні бінокулярні функції (Worth-4-Dot дослідження) -

Перед та після лікування



**Стереогострота (тест Титмус) –
Перед та після лікування**



Обговорення клінічних результатів

У первинної зорової кори вихід великої кількості нейронів, кожен різної спрямованості, просторово-частотного і просторового розташування, забезпечує вхід для подальшої обробки зорових образів. Цей процес являє ранній і необхідний етап для впізнання (гострота зору вдалину і зблизька) і бінокулярних функцій (бінокулярна аддитивність і бінокулярний зір). Вважається, що нормальна активність нейронів забезпечує можливість для нормальних зорових функцій. Однак, аномальна нейронна активність у зоровій корі з амбліопією перешкоджає значній кількості нейронів брати участь в цьому процесі, впливаючи таким чином на нормальні зорові функції ока з амбліопією. Таким чином, ефективне лікування для поліпшення зорових функцій в амбліопії повинне відновити і поліпшити чутливість нейронів. Лікування АА-1 довело свою ефективність і досягло мети поліпшення зорових функцій в оці з амбліопією. Було також доведено, що поліпшення гостроти зору (ГЗ), функції контрастної чутливості (ФКЧ) та інших зорових функцій можна досягнути за допомогою методу перцептивного навчання. Після курсу лікування АА-1 було досягнуто значного поліпшення (зорових функцій), що вказує на успішність методу АА-1.

Навіть якщо лікування АА-1 засноване на монокулярному тренуванні ока з амбліопією, бінокулярні функції в групі лікування покращилися в обох випробуваннях: Worth-4-Dot і стереотест Титмус. Результати АА-1 узгоджуються з ідеєю, що необхідна нормальна активність обох очей для нормальних бінокулярних функцій. Ця ідея підтримується більш ранніми дослідженнями, як розписано в розділі "Наукові передумови".

	Резюме результатів клінічних досліджень	Документ №: QAD-016
		Версія: 01 Стор. 11 із 11

Результати AA-1 показують, що немає істотної різниці в поліпшенні гостроти зору, бінокулярних функцій і ФКЧ між категоріями амбліопії. Цей результат узгоджується з ідеєю, що одним з основних наслідків амбліопії є аномальні латеральні взаємодії, які виявляються однорідно аномальними серед анізотропічної і дисбінокулярної амбліопії.

Поліпшення гостроти зору було збережено, і навіть трохи покращено через 3 місяці після закінчення лікування. Ці результати відповідають очікуванням від методів перцептивного навчання і від покращення інших зорових функцій, таких як ФКЧ та бінокулярні функції. Поліпшення зорових функцій в межах близьких до нормального зору призводить до зменшення, якщо не запобігання, пригнічення амбліопійного ока, спричинене здоровим оком. Пригнічення амбліопійного ока вважається однією з головних причин амбліопії і зменшення придушення повинно зменшити ймовірність рецидивуючої амбліопії, таким чином, зберігаючи поліпшення зору. Крім того, за звичайною практикою, свідчення успішного лікування можна побачити за 3 місяці після припинення (лікування виправлення в дітей). Якщо поліпшення зберігається, це може свідчити про довгострокові результати. У випадках погіршення, розглядають повторне виправлення. При лікуванні AA-1, таких погіршень не виявлено.

Висновок

На закінчення, нормальний вихід нейронів в ранній зоровій корі необхідний для нормальних зорових функцій. При амбліопії, недоліки деяких нейронів, особливо чутливих до високих просторових частот, можуть перешкодити подальшому нормальному функціонуванню візуальних процесів.

Правильне перцептуальне навчання, що поліпшило чутливість нейронів, забезпечує основу для більш ефективної візуальної обробки. Це забезпечує відновлення зорових функцій, які в іншому випадку не функціонують.

Отже, значне поліпшення гостроти зору як і інші важливі зорові функції, такі як контрастна чутливість і бінокулярні функції в результаті перцептуального навчання наявні в більшості пацієнтів з амбліопією AA-1. Це лікування забезпечило значне поліпшення в повсякденному функціонуванні їх зорової системи з подальшими перевагами зорової діяльності, що покращило якість зору.