

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, контрольоване плацебо клінічне випробування фази III для оцінки безпеки та ефективності МК-8228 (Летермовір) для профілактики клінічно значущої інфекції цитомегаловірусу людини (ЦМВ) у дорослих, серопозитивних на ЦМВ реципієнтів аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з 6 червня 2014 року по 21 листопада 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	74 клініки отримали схвалення ІЕС / ІRV на проведення дослідження. У сімдесяти (70) клініках було проведено скринінг принаймні у 1 досліджуваного, і в 67 клініках досліджуваним був призначений досліджуваний препарат. 67 дослідницьких центрів були розподілені між 20 країнами. Дослідницькі центри були розташовані в наступних країнах (з кількістю клінік): Австрія (2), Бельгія (2); Бразилія (1), Канада (1); Фінляндія (1), Франція (3); Німеччина (4); Італія (4); Японія (5); Південна Корея (4), Литва (1), Нова Зеландія (1); Перу (1), Польща (2), Румунія (1), Іспанія (5); Швеція (2), Туреччина (4), Великобританія (2); та США (21).

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 570 Фактична: 570
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Оцінити ефективність летермовіра в профілактиці клінічно значущої інфекції ЦМВ через 24 тижні (~ 6 місяців) після трансплантації при прийманні МК-8228 або плацебо. <p>Вторинна мета:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Оцінити безпеку та переносимість летермовіра. 2) Оцінити ефективність летермовіра в профілактиці клінічно значущої інфекції ЦМВ протягом 14 тижнів (~ 100 днів) після трансплантації. 3) Оцінити ефективність летермовіра за часом до початку клінічно значущої інфекції ЦМВ протягом 24 тижнів (~ 6 місяців) після трансплантації. 4) Визначити захворюваність ЦМВ протягом 14 тижнів після трансплантації і 24 тижнів після трансплантації. 5) Оцінити частоту застосування превентивної терапії (ПрТ) вірусемії ЦМВ протягом 14 тижнів після трансплантації та 24 тижнів після трансплантації. 6) Оцінити час до початку ПрТ вірусемії ЦМВ протягом 14 тижнів після трансплантації і 24 тижнів після трансплантації. <p>Ключова дослідницька мета:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Визначити частоту смертності від усіх причин протягом 14 тижнів після трансплантації і 24 тижнів після трансплантації.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження фази 3, в якому оцінювали ефективність і безпеку летермовіра в порівнянні з плацебо при профілактиці клінічно значущої інфекції цитомегаловірусу людини (ЦМВ) у дорослих (старше 18 років) ЦМВ-серопозитивних реципієнтів алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Клінічно значуща інфекція ЦМВ визначається як наявність одного з наступних результатів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • початок ЦМВ ураження органів-мішеней, або • початок превентивної терапії проти ЦМВ на підставі документально підтвердженої вірусемії ЦМВ (визначеної в центральній лабораторії) і клінічного стану досліджуваного.

Відповідні досліджувані були рандомізовані в співвідношенні 2: 1 для отримання летермовіра або плацебо в будь-який час з дня трансплантації до 28 днів після трансплантації.

Досліджувані були стратифіковані за 1) дослідницьким центром і 2) групою факторів ризику (реактивації цитомегаловірусу). Для досліджуваного лікування були доступні як пероральні (таблетки), так і внутрішньовенні (в/в інфузії) лікарські форми летермовіра (і плацебо). Доза летермовіра становила 480 мг один раз на добу (QD) з коригуванням дози до 240 мг QD при одночасному застосуванні з циклоспорином А (CsA). Досліджувана терапія (летермовіром або плацебо) починалася вже в день трансплантації і не пізніше, ніж через 28 днів після трансплантації. Досліджувана терапія тривала протягом 14 тижнів (~ 100 днів) після трансплантації. Досліджуваних спостерігали на предмет ефективності протягом 24 тижнів (~ 6 місяців) після трансплантації (основний кінцевий показник дослідження). Після завершення періоду основного дослідження на 24-му тижні (~ 6 місяців) після трансплантації всі досліджувані повинні були залишатися в дослідженні до 48-го тижня після трансплантації, щоб продовжити збір інформації про захворюваність ЦМВ і результати для здоров'я. Безпека оцінювалася по накопиченим клінічним і лабораторним небажаним явищам (НЯ) (включаючи НЯ в місці інфузії, електрокардіограму (ЕКГ) і вимірювання основних фізіологічних показників, медичний огляд, симптоми / дані аналізу досліджуваних і лабораторні показники безпеки). З моменту підписання інформованої згоди до рандомізації були зареєстровані наступні НЯ: ті, які виникли в результаті процедур або втручань, визначених протоколом, ті, які призвели до смерті, і ті, які призвели до того, що пацієнт не був рандомізований. Після рандомізації і початку досліджуваної терапії моніторинг НЯ включав збір всіх НЯ по 16 тижнів після трансплантації у всіх пацієнтів, включаючи тих, які припинили досліджувану терапію, але їх продовжували спостережувати в дослідженні. Після цього по 48 тижнів після трансплантації збирали тільки серйозні небажані явища (СНЯ), пов'язані з прийомом препаратів, і СНЯ, що призвели до смерті. Всі небажані явища були зареєстровані в електронній індивідуальній реєстраційній картці відповідним чином.

Планована тривалість основної фази: протягом 24 тижнів після трансплантації.

Планована тривалість вступної фази: не застосовується

	<p>Планована тривалість фази додаткового лікування: до 48 тижнів після трансплантації (Примітка: радше фаза довгострокового спостереження, а не фаза додаткового лікування)</p>
12. Основні критерії включення	<p>Вік, що задовольняє вимогам дослідження: від 18 років і старше (дорослі, люди похилого віку) Стать, що задовольняє вимогам дослідження: будь-яка Включення здорових добровольців: немає</p> <p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задокументована серопозитивність до ЦМВ протягом 1 року до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) • Отримання першої алогенної ТГСК (кістковий мозок, стовбурові клітини периферичної крові або трансплантація пуповинної крові). • Учасник жіночої або чоловічої статі, який не має репродуктивного потенціалу, або, якщо репродуктивний потенціал є, згідний на повне утримання або на використання (або використання його партнером) 2 прийнятних методів контролю народжуваності на період з моменту згоди до 90 днів після останньої дози досліджуваного препарату • Здатний читати, розуміти та заповнювати анкети та щоденники
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Летермовір Летермовір перорально або внутрішньовенно (ВВ) застосовували один раз на добу протягом 14 тижнів, починаючи з 28-го дня після трансплантації. Доза становила 240 мг один раз на добу для учасників, які одночасно отримували циклоспорин А, і 480 мг один раз на добу для тих, хто не отримував циклоспорин А. Внутрішньовенну інфузію робили лише тим учасникам, які не можуть ковтати таблетки, або мають стан, який може заважати всмоктуванню таблеток.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо Плацебо перорально або внутрішньовенно застосовували один раз на добу протягом 14 тижнів, починаючи з 28-го дня після трансплантації. Кількість таблеток плацебо повинна була імітувати кількість таблеток летермовіра відповідно до супутнього циклоспорину А. Внутрішньовенну інфузію робили лише учасникам, які не можуть ковтати таблетки, або мають стан, який може заважати всмоктуванню таблеток.</p>
15. Супутня терапія	Циклоспорин А

16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів з клінічно значущою інфекцією ЦМВ за 14 тижнів (~ 100 днів) після трансплантації • Час до початку клінічно значущої інфекції ЦМВ за 24 тижні (~ 6 місяців) після трансплантації
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Статистичний аналіз небажаних явищ проводився з використанням трирівневого аналізу. Не було заздалегідь заданого явища рівня 1, яке формально порівнювалося б з використанням інференціальної статистики. Явища рівня 2 включали НЯ, які відбулися у 4 або більше пацієнтів в будь-якій одній групі лікування, а також включали (1) принаймні одне небажане явище; (2) небажане явище, пов'язане з прийманням препарату; (3) серйозне небажане явище; (4) серйозне небажане явище, пов'язане з прийманням препарату, і (5) небажане явище, що призвело до припинення приймання препарату. Події рівня 2 оцінювалися за допомогою точкових оцінок з 95% довірчим інтервалом, передбачених для порівнянь між групами.</p> <p>Описові кінцеві точки безпеки (рівень 3) включали всі інші параметри безпеки, які не були проаналізовані як кінцеві точки безпеки рівня 2. Ці кінцеві точки безпеки Рівня 3 включали НЯ, лабораторні оцінки, основні фізіологічні показники і ЕКГ. Для параметрів безпеки Рівня 3 надаються тільки точкові оцінки за групами лікування.</p> <p>Популяція «Всі пацієнти, які отримали лікування» (ASaT) була основною популяцією, використаною для аналізу безпеки в P001, і складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистична методологія: для перевірки основної гіпотези про те, що летермовір перевершує плацебо в профілактиці клінічно значущої інфекції ЦМВ, був використаний метод Мантеля-Хензеля з поправкою на страту (з поправкою на безперервність) для порівняння двох груп лікування щодо частки пацієнтів з клінічно значущою інфекцією ЦМВ за 24 тижні (~ 6 місяців) після трансплантації. Ризик інфекції та / або захворювання ЦМВ (високий порівняно з низьким) був включений в якості фактора стратифікації в первинний аналіз ефективності. Вагові значення, розраховані за методом Кохрана-Мантеля-Хензеля, використовувалися для розрахунку загальних відмінностей між групами по стратам. Летермовір вважався більш ефективним у порівнянні з плацебо, якщо одностороння р-величина була менше або дорівнювала 0,0249.</p>

	Був проведений аналіз чутливості, включаючи тих пацієнтів, у яких була виявлена вірусна ДНК ЦМВ в День 1 (день рандомізації). Основним підходом до відсутніх даних був підхід «Не завершив лікування = невдача».						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		Летермовір		Плацебо	Загалом		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Пацієнтів в популяції	373		192		565	
	Стать						
	Чоловіча	211	(56,6)	116	(60,4)	327	(57,9)
	Жіноча	162	(43,4)	76	(39,6)	238	(42,1)
	Раса						
	Монголоїди	40	(10,7)	18	(9,4)	58	(10,3)
	Негроїди	8	(2,1)	4	(2,1)	12	(2,1)
	Метиси	22	(5,9)	9	(4,7)	31	(5,5)
	Корінні гавайці	1	(0,3)	0	(0,0)	1	(0,2)
	Європейці	301	(80,7)	161	(83,9)	462	(81,8)
	Відсутня інформація	1	(0,3)	0	(0,0)	1	(0,2)
	Вік (років)						
	18 - 35	60	(16,1)	33	(17,2)	93	(16,5)
	36 - 50	103	(27,6)	49	(25,5)	152	(26,9)
	51 - 64	154	(41,3)	78	(40,6)	232	(41,1)
	65 - 74	55	(14,7)	30	(15,6)	85	(15,0)
	≥75	1	(0,3)	2	(1,0)	3	(0,5)
	Пацієнти з даними	373		192		565	
Середнє значення	50,8		50,8		50,8		
SD	13,4		14,8		13,9		
Медіана	53,0		54,0		54,0		
Діапазон	18,0 - 75,0		19,0 - 78,0		18,0 - 78,0		
Етнічна приналежність							
Латиноамериканці	30	(8,0)	10	(5,2)	40	(7,1)	
Не латиноамериканці	328	(87,9)	176	(91,7)	504	(89,2)	
Не повідомляється	6	(1,6)	5	(2,6)	11	(1,9)	
Невідомо	9	(2,4)	1	(0,5)	10	(1,8)	
Вага (кг)							
Пацієнти з даними	373		192		565		
Середнє значення	77,6		74,5		76,6		
SD	18,0		15,9		17,4		
Медіана	76,2		74,4		75,4		
Діапазон	35,1 - 141,5		40,9 - 113,1		35,1 - 141,5		
ІМТ (кг/м²)							
Пацієнти з даними	373		192		565		
Середнє значення	26,5		25,5		26,2		
SD	5,2		5,1		5,2		
Медіана	25,6		25,1		25,5		
Діапазон	17,0 - 49,0		16,6 - 44,7		16,6 - 49,0		

20. Результати ефективності

Резюме аналізу ефективності для первинних та вторинних кінцевих точок (популяція FAS)

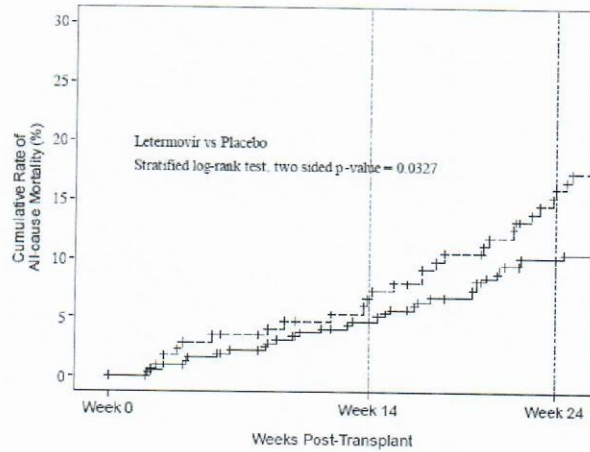
	Летермовір (N=325)		Плацебо (N=170)		Різниця [†]	
	n	%	n	%	Різниця (95% ДІ)	p-велич
Первинна кінцева точка						
Клінічно значуща інфекція ЦМВ через 24 тижні після трансплантації [‡]	122	37,5	103	60,6	-23,5 (-32,5, -14,6)	<0,0001
Вторинні кінцеві точки						
Клінічно значуща інфекція ЦМВ через 14 тижні після трансплантації [‡]	62	19,1	55	50,0	-31,3 (-39,9, -22,6)	<0,0001
ЦМВ ураження органів через 14 тижні після трансплантації [§]	1	0,4	2	1,4	-1,0 (-3,5, 1,5)	0,2258
ЦМВ ураження органів через 24 тижні після трансплантації [§]	5	2,0	3	2,4	-0,4 (-4,0, 3,2)	0,4056
Ініціювання ПрТ для задокументованої вірусемії ЦМВ через 24 тижні після трансплантації [‡]	119	36,6	101	59,4	-23,3 (-32,3, -14,3)	<0,0001
Ініціювання ПрТ для задокументованої вірусемії ЦМВ через 24 тижні після трансплантації [‡]	61	18,8	84	49,4	-31,0 (-39,6, -22,4)	<0,0001

[†] 95% ДІ p-величини для відмінності в лікуванні в частині відповіді розраховувалися з використанням методу Мантеля-Хейзеля, скоригованого для страти, з різницею, зваженою як гармонійне середнє значення розміру вибірки на групу для кожної страти (високий або низький ризик). Одностороння p-величина <0,0249 використовувалася для твердження про статистичну значущість для первинного аналізу первинної кінцевої точки. Номінальні односторонні p-величини (без поправки на множинність) надаються для інших аналізів як міра сили взаємозв'язку між лікуванням і відповіддю.

[‡] Підхід до роботи з відсутніми значеннями: Підхід «Не завершив лікування = невдача» (NC = F). При підході NC = F невдача визначалася як всі суб'єкти, у яких розвинулася клінічно значуща інфекція ЦМВ, або які передчасно припинили участь в дослідженні, або у яких був відсутній результат у вікні відвідування на 24-й / 14-му тижні після трансплантації.

[§] Підхід до обробки відсутніх значень: підхід "дані згідно спостережуванім" (DAO) При підході DAO будь-який пацієнт з відсутнім значенням для конкретної кінцевої точки був виключений з аналізу. N = Кількість досліджуваних в аналітичній популяції, n = Кількість досліджуваних з результатом.

R001: Графік Каплана-Мейера часу до смерті за всіма причинами протягом 24 тижнів після трансплантації (популяція FAS)



№ за ризиком: оцінки КМ у % (95% ДІ)

--- Летермовір	325	290:4,8 (2,4, 7,2)	262: 10,2 (6,8, 13,6)
--- Плацебо	170	147:6,7 (2,9, 10,5)	125:15,9 (10,2, 21,6)

21. Результати безпеки

Безпека і переносимість оцінювалися клінічним аналізом всіх відповідних параметрів безпеки, включаючи НЯ, основні фізіологічні показники, лабораторні оцінки та ЕКГ. Для аналізу основних фізіологічних показників і лабораторних параметрів потрібно принаймні одне вимірювання після вихідного рівня для включення в популяцію ASaT, визначену нижче. При оцінці відхилень від вихідного рівня також потрібно вимірювання вихідного рівня. Аналіз безпеки проводився з тривірневим підходом, кожен рівень якого відрізняється виконаними статистичними тестами. Оскільки не було ніяких гіпотез для конкретних параметрів безпеки (тобто, явищ рівня 1), для аналізів безпеки не наводяться р-величини. НЯ рівня 2 визначені вище. НЯ рівня 2 оцінювалися за пропорціями в групах лікування і точковими оцінками різниці в пропорціях (летермовір - плацебо), а також 95% довірчими інтервалами для цієї різниці. Описові кінцеві точки безпеки (рівень 3) включають всі інші параметри безпеки, які не аналізовані як кінцеві точки безпеки рівня 2.

Ці кінцеві точки безпеки Рівня 3 включали НЯ, лабораторні оцінки, основні фізіологічні показники і ЕКГ.

Всебічна оцінка безпеки, заснована на огляді НЯ, лабораторних показників, ЕКГ і основних фізіологічних показників в цьому дослідженні показала, що застосування ледермовіра у реципієнтів алогенної ТГСК в цілому добре переносилося, з профілем безпеки, аналогічним профілю безпеки плацебо.

Ледермовір доступний як у формі для перорального прийому (таблетки), так і в формі для внутрішньовенного введення. У цьому випробуванні більшість (n = 554) пацієнтів в обох групах лікування отримували пероральний засіб, з них 367 отримували пероральний ледермовір, і 187 отримували перорально плацебо. Середня тривалість лікування пероральним ледермовіром була більше (78 днів, діапазон від 1 до 109 днів) у порівнянні з пероральним плацебо (54 дні, діапазон від 1 до 112 днів). В цілому 99 пацієнтів (27%) отримували ледермовір внутрішньовенним чином, а 367 (98%) отримували ледермовір перорально.

Ступінь експозиції внутрішньовенного ледермовіра була аналогічна експозиції внутрішньовенного плацебо. У популяції ASaT середня тривалість експозиції ледермовіра склала 69,4 дні, а середня тривалість експозиції плацебо - 55,2 дні. Ця різниця в тривалості експозиції між групами лікування, ймовірно, була пов'язана з великою кількістю припинень лікування в групі плацебо через більш високу частоту клінічно значущої інфекції ЦМВ, ніж в групі ледермовіра.

Були проаналізовані НЯ, зареєстровані під час фази лікування (тобто, всі НЯ з моменту початку прийому досліджуваного препарату по 14 день після останньої дози досліджуваного препарату) і до 24 тижня після трансплантації (тобто, всі НЯ з моменту початку прийому досліджуваного препарату по 16 тиждень після трансплантації, і тільки пов'язані з досліджуваним препаратом СНЯ і летальні випадки, зареєстровані з 16 по 24 тиждень після трансплантації). Звітний період щодо НЯ для фази лікування безпосередньо пов'язаний з експозицією досліджуваного препарату, і довше в групі летермовіра, ніж в групі плацебо. Звітний період щодо НЯ по 24-й тиждень після трансплантації однаковий для груп летермовіра і плацебо. В цілому профіль НЯ був схожим в групах летермовіра і плацебо, за винятком НЯ, що призводять до припинення прийому досліджуваного препарату, для яких спостерігався чисельний дисбаланс на користь летермовіра (19,3% для летермовіра; 51,0% для плацебо). Це сталося в першу чергу через більшу частку пацієнтів, які припинили прийом через НЯ інфекції ЦМВ в групі плацебо (6,2% в групі летермовіра в порівнянні з 39,1% в групі плацебо). НЯ, що найбільш часто зустрічалися, були реакція «трансплантат проти господаря» (РТПГ), нудота, блювота, діарея, гіпертермія та висип, які спостерігалися з порівнянною частотою у пацієнтів, які отримували летермовір або плацебо. Загальна частота НЯ, пов'язаних з прийманням ліків, в цьому дослідженні була в цілому порівнянна в двох групах, причому найбільш частими НЯ в цій категорії були нудота, блювота і діарея.

Повідомлена частота СНЯ була порівнянна в двох групах лікування. Було 6 звітів про СНЯ, пов'язані з досліджуваними препаратами, 3 - в групі летермовіра (тромбоцитопенія, панцитопенія і відстрочене приживлення донорських клітин), і 3 - в групі плацебо (орфанне захворювання, зміна психічного стану, і гостре порушення нирок).

В цілому, за 24-й тиждень після трансплантації у 17,5% пацієнтів виникли НЯ з летальним наслідком, з них у 16,4% в групі летермовіра і у 19,8% в групі плацебо. Найбільш частими НЯ з летальним наслідком були РТПГ, рецидивний гострий мієлоїдний лейкоз, сепсис і септичний шок. Вважалося, що жодне з НЯ з летальним наслідком не пов'язане з прийомом досліджуваного препарату.

В аналізах підгруп не було клінічно значущих результатів, пов'язаних з внутрішніми факторами (демографічні чинники або ниркова або печінкова недостатність) або зовнішніми факторами (регіон або режим імуносупресії), які впливали б на переносимість летермовіра.

Як згадувалося вище, аналіз результатів безпеки для Р001 проводився відповідно до трирівневого підходу, причому кожен рівень відрізнявся виконаними статистичними тестами. НЯ рівня 2 визначалися як НЯ, які відбулися у 4 або більше пацієнтів принаймні в одній групі лікування, і оцінювалися за пропорціями в групах лікування і точковими оцінками різниці в пропорціях (летермовір-плацебо), а також 95% довірчими інтервалами (ДІ) для цієї різниці. 95% довірчі інтервали в цьому аналізі використовувалися як інструмент огляду для виявлення чисельного дисбалансу в частоті конкретних НЯ для додаткової оцінки. Специфічні НЯ (за системно-органним класом (СОК) або терміном переважного користування (ПТ)) були визначені для додаткових аналізів або за допомогою аналізу Рівня 2, і/або через чисельний дисбаланс в процентному співвідношенні пацієнтів з підвищеною частотою специфічних НЯ в групі летермовіра під час фази лікування та/або протягом 24 тижнів після трансплантації. НЯ включали в себе СОК Порушень з боку серця і Порушень з боку органу слуху та рівноваги, а також ПТ нечіткості зору, міалгії, задишки, гіперкаліємії і підвищення рівня калію в крові.

У будь-який звітний період щодо НЯ більшість з цих виявлених НЯ, що представляють потенційний інтерес, зазвичай не реєструвалися, мали легку або помірну тяжкість, були несерйозними, не вважалися пов'язаними з лікуванням, не призводили до припинення прийому досліджуваного препарату, і проходили під час його продовження. Апостеріорні аналізи, проведені для таких дисбалансів, включали огляд на рівні пацієнтів і вивчення НЯ, про які повідомлялося під час фази лікування. Додаткові аналізи в деяких випадках включали огляд відповідних стандартизованих запитів MedDRA (SMQ) для характеристики пацієнтів в групах летермовіра і плацебо з однією або декількома групами НЯ, специфічних для SMQ, щоб визначити, чи існують які-небудь потенційні зв'язки між летермовіром і НЯ, що представляють інтерес.

У цьому випробуванні фази 3 по 24 тижень після трансплантації спостерігався дисбаланс в процентному співвідношенні суб'єктів з НЯ в СОК Порушень з боку серця між групами летермовіра (n = 51 [13,7%]) і плацебо (n = 19 [9,9%]).

Цей дисбаланс між групами лікування також був відзначений серед пацієнтів з попереднім кардіологічним анамнезом, що відображено в його термінах. У пацієнтів з серцевим анамнезом частота НЯ в СОК Порушень з боку серця була вище в групі летермовіра (21,4%), ніж в групі плацебо (10,2%).

Використання одного або декількох кардіотоксичних протипухлинних препаратів для підготовки перед ТГСК є спотворювальним фактором для аналізу НЯ в СОК. Порушень з боку серця, неможливо зробити висновок про пряму кореляцію між протипухлинними препаратами і летермовіром.

В цілому частота НЯ в СОК Порушень з боку серця була низькою (<5%).

У жодного пацієнта в групі летермовіра не було виявлено пов'язаних з препаратом НЯ в СОК Порушень з боку серця. Більшість НЯ в цьому СОК були оцінені як легкі або помірні, а частка пацієнтів, у яких виникли такі НЯ, які не зникли під час прийому досліджуваного препарату, була порівнянна між групами лікування.

Слід зазначити, що летермовір не має групової цілі. У фазі 1 не було отримано доклінічних кардіологічних даних і результатів при ретельному дослідженні QT, які вказували б на те, що летермовір подовжує інтервал QT/QTc або має проаритмогенний потенціал. У дослідженні фази 3 не було клінічно значущих змін основних фізіологічних показників (включаючи показники діастолічного і систолічного артеріального тиску і частоту серцевих скорочень) протягом 16 тижнів дослідження і під час останньої оцінки в дослідженні. Крім того, в дослідженні фази 3 середнє значення і зміни в порівнянні з вихідним рівнем в параметрах ЕКГ (включаючи PR, QRS, інтервали QT / QTc і шлуночковий ритм) для оцінок 2-го тижня дослідження і закінчення терапії (ЕОТ) були порівнянними між групами лікування. Нарешті, в аналізі експозиція-безпека фармакокінетики / фармакодинаміки (ФК / ФД) фази 3 не було виявлено залежності НЯ в СОК Порушень з боку серця від експозиції в діапазоні експозиції. На підставі сукупності доклінічних і клінічних даних був зроблений висновок про відсутність доказів причинно-наслідкового зв'язку між прийманням летермовіра і НЯ в СОК Порушень з боку серця. Аналіз НЯ, не пов'язаних з порушеннями з боку серця, виявлених за числовим дисбалансом між групами лікування і/або за допомогою аналізу рівня 2, вказує на відсутність очевидного зв'язку між летермовіром і такими НЯ.

Крім того, дисбаланс з підвищеною частотою НЯ, про які повідомлялося в групі плацебо в порівнянні з плацебо під час фази лікування, був відзначений в аналізах рівня 2 для наступного в цьому дослідженні: ЦМВ інфекція, біль у верхній частині живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, міопатія, зневоднення і переднепритомний стан.

Використання доступних в даний час засобів проти ЦМВ пов'язано з мієлотоксичністю (що може бути особливо проблематичним при ТГСК) і/або нефротоксичністю. Частота НЯ, пов'язаних з гематологічними та нирковими порушеннями, що повідомляється у цьому дослідженні, а також характер зміни значень лабораторних аналізів гематології та ниркової функції були порівнянні в двох групах лікування. Це було додатково підтверджено апостеріорними аналізами SMQ з використанням SMQ для гемопоетичної цитопенії і гострої ниркової недостатності за групами лікування. Іншим аспектом оцінки мієлотоксичності, який досліджувався в цьому випробуванні, були частота і час до приживлення у пацієнтів, які отримували досліджувані ліки до приживлення. В цілому, у більшості цих пацієнтів приживлення настало в обох групах лікування, але у більшій кількості пацієнтів приживлення було в групі летермовіра (95,4%) в порівнянні з групою плацебо (91,3%). Середній час приживлення був порівняним в групі летермовіра і плацебо (19 днів проти 18 днів, відповідно).

Оцінки безпеки летермовіра в декількох дослідженнях фази 1 і двох випробуваннях фази 2 показують, що НЯ, пов'язані з шлунково-кишковим трактом (ШКТ), відносно часто зустрічаються при використанні летермовіра. У цьому дослідженні, незважаючи на те, що найбільш частими НЯ були НЯ в СОК порушень з боку шлунково-кишкового тракту (70% для летермовіра; 67,2% для плацебо), зареєстровані випадки (включаючи нудоту, блювоту і діарею) були порівняними в двох групах лікування. Це було додатково підтверджено апостеріорного аналізом SMQ з використанням SMQ для неспецифічного шлунково-кишкового запалення і дисфункціональних станів.

Використання лікарської форми для внутрішньовенного введення також не було пов'язано зі значними проблемами місцевої переносимості. Серед 147 суб'єктів, які отримували препарат для внутрішньовенного введення, НЯ в місці ін'єкції, пов'язані з лікарським засобом, були зареєстровані тільки у 2 суб'єктів (1,4%) в групі летермовіра (по одному суб'єкту з легкою еритемою і легким запаленням) в порівнянні з відсутністю в групі плацебо. В цілому профіль безпеки препарату для внутрішньовенного введення був порівняний для летермовіра і плацебо.

У той час як групи лікування були порівняними за НЯ порушень з боку печінки і жовчовивідних шляхів, в ході дослідження було виявлено 11 випадків, що відповідають лабораторних критеріям потенційного медикаментозного ураження печінки (МУП) (8 [2,1%] в групі летермовіра і 3 [1,6%] в групі плацебо). Жоден з підтверджених випадків потенційного МУП не був пов'язаний з досліджуваним препаратом. Результати аналізу SMQ порушень з боку печінки і жовчовивідних шляхів, пов'язаних з досліджуваним препаратом, показують, що не було значущої різниці частоти НЯ в будь-якій групі лікування для цього SMQ, щоб припустити різницю печінкової безпеки між летермовіром і плацебо.

Щоб оцінити потенціал тестикулярної токсичності, пов'язаної з летермовіром у людей, в цьому дослідженні у чоловіків в якості маркерів тестикулярної токсичності відстежували чоловічі статеві гормони. Доклінічні дослідження, що показують тестикулярну токсичність, вважалися специфічними для щурів, і вона не спостерігалася ні у мишей, ні у мавп. Показники сироваткових інгібіну В, ЛГ, ФСГ і тестостерону у чоловіків були зібрані в якості сурогатних маркерів тестикулярної функції при першому відвідуванні, в кінці дослідження і на 24-му тижні для порівняння зсуву значень кожного з чотирьох гормонів від вихідного рівня. Дані показують відсутність клінічно значущого впливу летермовіра на чоловічі статеві гормони в розглядуваній популяції реципієнтів ТГСК.

У сукупності ці дані по безпеці демонструють, що летермовір добре переносився, з профілем безпеки, аналогічним плацебо, при застосуванні у серопозитивних до ЦМВ реципієнтів ТГСК у віці 18 років і старше, для запобігання клінічно значущій ЦМВ інфекції. Лікування летермовіром не було пов'язане з мієлотоксичністю або нефротоксичністю, які є побічними реакціями, пов'язаними з іншими ліками, використовуваними для запобігання інфекції ЦМВ.

Резюме небажаних явищ фаза лікування (Популяція ASaT)						
	Летермовір		Плацебо		Загалом	
	n	%	n	%	n	%
Досліджуваних в популяції	373		192		565	
З одним і більше НЯ	365	(97.9)	192	(100.0)	557	(98.6)
Без НЯ	8	(2.1)	0	(0.0)	8	(1.4)
З НЯ, пов'язаними з ЛЗ ¹	63	(16.9)	23	(12.0)	86	(15.2)
З несерйозними НЯ	361	(96.8)	189	(98.4)	550	(97.3)
З серйозними НЯ	165	(44.2)	90	(46.9)	255	(45.1)
З серйозними НЯ, пов'язаними з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
Померлих	38	(10.2)	17	(8.9)	55	(9.7)
Померлих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Вибулих з дослідження ¹ через НЯ	72	(19.3)	98	(51.0)	170	(30.1)
Вибулих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	18	(4.8)	7	(3.6)	25	(4.4)
Вибулих через серйозні НЯ	35	(9.4)	27	(14.1)	62	(11.0)
Вибулих через серйозні НЯ, пов'язані з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
¹ Визначені дослідником як ті, що мають відношення до препарату. ² Скасування приймання досліджуваного препарату. n - Кількість рандомізованих та пролікованих пацієнтів у кожній групі лікування. Примітка: фаза лікування визначається як час від отримання першої дози по 14 день після отримання останньої дози досліджуваного препарату. Примітка: доза летермовіра становить 480 мг один раз на добу, з коригуванням дози до 240 мг один раз на добу при прийманні у комбінації з циклоспорином А.						
Резюме небажаних явищ через 24 тижні після трансплантації (Популяція ASaT)						
	Летермовір		Плацебо		Загалом	
	n	%	n	%	n	%
Досліджуваних в популяції	373		192		565	
З одним і більше НЯ	366	(98.1)	192	(100.0)	558	(98.8)
Без НЯ	7	(1.9)	0	(0.0)	7	(1.2)
З НЯ, пов'язаними з ЛЗ ¹	63	(16.9)	23	(12.0)	86	(15.2)
З несерйозними НЯ	364	(97.6)	190	(99.0)	554	(98.1)
З серйозними НЯ	193	(51.7)	109	(56.8)	302	(53.5)
З серйозними НЯ, пов'язаними з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
Померлих	61	(16.4)	38	(19.8)	99	(17.5)
Померлих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Вибулих з дослідження ¹ через НЯ	72	(19.3)	98	(51.0)	170	(30.1)
Вибулих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	18	(4.8)	7	(3.6)	25	(4.4)
Вибулих через серйозні НЯ	35	(9.4)	27	(14.1)	62	(11.0)
Вибулих через серйозні НЯ, пов'язані з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
¹ Визначені дослідником як ті, що мають відношення до препарату. ² Скасування приймання досліджуваного препарату. n - Кількість рандомізованих та пролікованих пацієнтів у кожній групі лікування. Примітка: про всі НЯ повідомляється з моменту початку досліджуваного лікування по 24-й тиждень після трансплантації, згідно з протоколом. Примітка: доза летермовіра становить 480 мг один раз на добу, з коригуванням дози до 240 мг один раз на добу при прийманні у комбінації з циклоспорином А.						
22. Висновок (заклучення)	<p>У серопозитивних до ЦМВ реципієнтів алогенної ТГСК, які отримували летермовір або плацебо з раннього посттрансплантаційного періоду (протягом 4 тижнів після трансплантації) по 14 тиждень після трансплантації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Летермовір перевершує плацебо у профілактиці клінічно значущої ЦМВ інфекції. У Протоколі 001 у групі летермовіра спостерігалася менша частка пацієнтів із клінічно значущою ЦМВ інфекцією та збільшеним часом до початку клінічно значущої ЦМВ інфекції по 24 тиждень після трансплантації. • Частка пацієнтів із клінічно значущою ЦМВ інфекцією була значно нижчою у групі летермовіра порівняно з плацебо по 14 тиждень після трансплантації. 					

	<ul style="list-style-type: none">•Ефект лікування незмінно сприяв летермовіру у всіх підгрупах залежно від характеристик пацієнтів, факторів ризику реактивації ЦМВ, типу супутнього іммуносупресанта і типу використовуваних режимів підготовки до трансплантації.• Смертність від усіх причин була значно нижче в групі летермовіра в порівнянні з плацебо по 24-й тиждень після трансплантації. Аналогічні тенденції щодо нижчою безрецидивної смертності та смертності у пацієнтів з клінічно значущою інфекцією ЦМВ в групі летермовіра в порівнянні з плацебо спостерігалися по 24-й тиждень.• Летермовір добре переносився реципієнтами ТГСК і мав профіль безпеки, який в цілому був аналогічний плацебо, без доказів мієлотоксичності, нефротоксичності або гепатотоксичності.• В цілому летермовір має сприятливий профіль співвідношення «користь/ризик».
--	--

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів



Маковей О.О.

(П.Т.Б.)

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове дослідження з 2 частин для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики (А) одноразових зростаючих внутрішньовенних доз та (В) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 липня 2012 року по 17 квітня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 52 Фактична: загалом 52 здорові жінки; Частина А: 40, Частина В: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Частина А (когорти 1-4 і 6)</u> Оцінити безпеку і переносимість летермовіра у здорових жінок після разового внутрішньовенного застосування зростаючих доз, які будуть оцінювати за: • аналізом профілю дозозалежних небажаних явищ (НЯ)

	<ul style="list-style-type: none"> • дослідженням впливу на інтервал QT/QTc за допомогою холтеровської електрокардіограми (ЕКГ) • аналізом фармакокінетики разової дози (ФК) • визначенням максимально переносимої дози (МПД). <p><u>Частина В (когорта 5)</u> Для оцінки безпеки та переносимості летермовіра у здорових жінок після багаторазового внутрішньовенного введення, які будуть оцінювати за:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аналізом профілю небажаних явищ (НЯ) • дослідженням впливу на інтервал QT/QTc за допомогою холтеровської електрокардіограми (ЕКГ) • аналізом фармакокінетики разової дози і фармакокінетики в рівноважній концентрації (ФК)
11. Дизайн клінічного випробування	<p><u>Частина А (когорти 1-4 і 6)</u> Рандомізована, подвійна сліпа і контрольована плацебо: 6 досліджуваних, які отримували активний препарат, проти 2 досліджуваних, які отримували плацебо, на когорту; 5 когорт (когорта 6 додана суттєвою поправкою)</p> <p><u>Частина В (когорта 5)</u> Рандомізована, подвійна сліпа і контрольована плацебо: 8 досліджуваних, які отримували активний препарат, проти 4 досліджуваних, які отримували плацебо; 1 когорта.</p>
12. Основні критерії включення	Здорова жінка будь-якого етнічного походження, віком від 18 до 45 років з нормальною масою тіла (індекс маси тіла [ІМТ] від $\geq 18,0$ до $\leq 28,0$ кг/м ²); негативний тест на β -ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) у сироватці крові та сечі під час скринінгу та на День -1, і яка готова використовувати високоефективні методи контролю народжуваності протягом участі у випробуваннях.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин летермовіра (AIC090027) для внутрішньовенної інфузії, формула гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HPβCD); розчин для внутрішньовенної інфузії, приготований розведенням в 0,9% розчині натрію хлориду з флаконів, що містять 240 мг летермовіра в 12 мл розчину (20 мг летермовіра/мл)</p> <p><u>Виробник:</u> Symbiosis Pharmaceutical Services (летермовір) B. Braun Melsungen AG (0.9% розчин натрію хлориду для розведення)</p> <p><u>Номер серії:</u> 12012</p> <p><u>Спосіб застосування:</u></p> <p><u>Частина А</u> Досліджувані отримували зростаючі дози летермовіра у вигляді разових безперервних внутрішньовенних інфузій, тривалість інфузії 30 хв. у когортах 1 і 2, та 60 хв. у когортах 3, 4 і 6:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1: одна інфузія 120 мг летермовіра в 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 2: одна інфузія 240 мг летермовіра в 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 3: одна інфузія 480 мг летермовіра в 300 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 4: одна інфузія 720 мг летермовіра в 300 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 6: одна інфузія 960 мг летермовіра в 300 мл 0,9% розчину натрію хлориду <p>(крок збільшення дози, доданий суттєвою поправкою №. 1)</p> <p><i>Частина В</i> Досліджувані отримали вісім внутрішньовенних інфузій по 240 мг летермовіра: одна «разова інфузія» в день 1, за якою слідували багаторазові щоденні інфузії протягом 7 днів (з 8 по 14 день участі в дослідженні), тривалість кожної інфузії 30 хв.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 5: 240 мг летермовіра в 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду.
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Відповідний розчин плацебо для внутрішньовенної інфузії. <u>Виробник:</u> Symbiosis Pharmaceutical Services Ltd (плацебо) В. Braun Melsungen AG (0.9% розчин натрію хлориду для розведення) <u>Номер серії:</u> 12011 <u>Спосіб застосування:</u> як для досліджуваного продукту</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Фармакокінетика</p> <p><u>Частина А та Частина В, День 1</u> Основні змінні: • AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞/D}, C_{max}, C_{max/D}, t_{max}, CL, V_d і MRT летермовіра в плазмі крові Вторинні змінні: • λ_z, t_{1/2z}, AUC_{0-last} і AUC_{0-last/D} летермовіра в плазмі крові. • Пропорційність дозі оцінювали шляхом порівняння нормалізованих за дозою C_{max}, AUC_{0-∞} та AUC_{0-last} між когортами. Нормалізацію дози розраховували шляхом ділення відповідного параметра ФК на дозу.</p> <p><u>Частина В, багаторазові дози День 8-14</u> Основні змінні: • AUC_{τ,ss}, AUC_{τ,ss/D}, C_{0h}, C_{min}, C_{min/D}, C_{ss,max} and C_{ss,max/D} летермовіра в плазмі крові в стані рівноважної концентрації. Вторинні змінні: • t_{max}, C_{ss,av}, FI, λ_z, t_{1/2z}, CL, V_{ss}, MRT, RA(C_{max}) та RA(AUC) летермовіра в плазмі крові в стані рівноважної концентрації.</p>

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека і переносимість</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна переносимість • Природа, частота, тривалість, важкість, причинний зв'язок, серйозність НЕ • Клінічні лабораторні показники • Основні фізіологічні показники (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень) • Стандартна ЕКГ на 12 відведень • Холтеровська ЕКГ • УЗД вен рук • Візуальна аналогова шкала (ВАШ) для оцінки болю в місці інфузії • Візуальна шкала інфузійного флебіту (ВІФ) для оцінки місцевої толерантності в місці інфузії.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика</p> <p>Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі та отриманих фармакокінетичних параметрів летермовіра. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (% CV), середнє геометричне, геометричний коефіцієнт варіації (% gCV), медіанне значення, мінімум і максимум. Дані про концентрацію в плазмі-час летермовіра представлені графічно для кожного окремого досліджуваного.</p> <p>Аналогічним чином представлені графіки профілів середня концентрація в плазмі-час і графіки комбінованих індивідуальних профілів концентрація в плазмі-час.</p> <p>Пропорційність дозі оцінювали графічно, порівнюючи індивідуальні нормалізовані за дозою значення C_{max}, $AUC_{0-\infty}$ і AUC_{0-last} між групами дозування, і статистично досліджували з використанням логарифмічно перетворених параметрів, що вводяться в ANOVA (дисперсійний аналіз).</p> <p>Для досліджуваних Когорти 5 досягнення рівноважних рівнів оцінювалося графічно шляхом нанесення мінімальних рівнів. Акумуляцію до рівноважних рівнів оцінювали описово, обчислюючи $RA(C_{max})$ і $RA(AUC)$. Залежність фармакокінетики летермовіра від часу оцінювалася описово шляхом розрахунку індивідуальних співвідношень $AUC_{0-\infty} / AUC_{t,ss}$. Акумуляція і залежність від часу представлені у вигляді діаграм розкиду.</p> <p>Безпека і переносимість</p> <p>Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ з машинним зчитуванням в 12 і 1 відведеннях, пульсоксиметричного моніторингу, клінічних лабораторних досліджень, оцінки місцевої переносимості (з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ), візуальної шкали інфузійного флебіту (ВІФ) і ультразвукового сканування вен руки) і медичного огляду були перераховані за досліджуваними.</p>

	<p>Результати всіх когорт були відповідним чином проаналізовані за допомогою описової статистики. Небажані явища були перераховані з інформацією про початок, тривалість, частоту, важкості, серйозність, зв'язок з ДЛЗ за оцінкою дослідника, результат і вжиті заходи. Були розраховані приблизні показники захворюваності, які вказують частку досліджуваних, у яких виникли побічні ефекти, по відношенню до загальної кількості досліджуваних, які зазнали експозиції.</p> <p><u>Аналіз холтерівської ЕКГ</u> Дані холтерівської ЕКГ когорт 4, 5 і 6 були прочитані кардіологом. Кількісні параметри ЕКГ, отримані на основі стандартних ЕКГ в 12 відведеннях, включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня частота серцевих скорочень (ЧСС, тільки для обраних комплексів QRST)) • Середні значення частоти пульсу (PR, тричі), QRS (тричі) і QT (тричі) інтервалів • Інтервал QT, скоригований за ЧСС за формулою Фрідерічі (QTcF тричі) • Середні значення QTcF <p>Для кожної кількісної змінної (ЧСС, PR, QRS, QT і QTcF) були розраховані середні значення триразових вимірювань ЕКГ в кожен момент часу.</p> <p>Узагальнено дані стандартних ЕКГ в 12 відведеннях. Параметри інтервалу представлені у вигляді описової статистики (середнє значення, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум) для кожної групи дозування і часу ЕКГ. Були об'єднані результати пацієнтів, які отримували плацебо. Крім того, були проаналізовані ЕКГ з акцентом на частоту і ступінь подовження QTcF, а також відхилення від вихідних значень для кожної групи дозування. Частоти для класів абсолютних значень і відмінностей від вихідного рівня представлені відповідно до класифікацій, визначених ІСН-Е14. Результати відображаються в зведених таблицях з використанням кількості і відсотків.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувані обох частин випробування не мали суттєвих відмінностей по вихідним характеристикам при порівнянні пацієнтів, які отримували летермовір і плацебо, і пацієнтів в когортах з різними дозами. Середній вік (стандартне відхилення) становив 30,9 (7,8) років в Частині випробування А, і 34,6 (8,1) роки в Частині В.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Частина випробування А: когорти з 1 по 4 і 6, частина випробування В: когорта 5. доза в День 1</u></p>

Експозиція летермовіра (AUC0-last та AUC0-∞) продемонструвала тенденцію до збільшення, що перевищує пропорційне дозі, коли пацієнти отримували зростаючу разову внутрішньовенну дозу летермовіра від 120 до 960 мг. Середній кліренс зменшувався із збільшенням доз. Явного відхилення від пропорційності дози не спостерігалось для Cmax летермовіра (тривалість інфузії 30 хв. для доз 120 та 240 мг, 60 хв. для доз від 480 до 960 мг). Індивідуальні нормалізовані за дозою значення Cmax, як правило, були трохи вищими через 30 хвилин інфузій порівняно з 60 хвилинами інфузії, однак відмінності незначні.

Змінні [одиниці]*	Летермовір				
	120 мг	240 мг	480 мг	720 мг	960 мг
n	6	6	6	6	6
Cmax (нг/мл)	7,439 (1,353)	15,751 (3,512)	27,333 (4,423)	39,064 (3,060)	57,209 (7,617)
Tmax (год)	0,50 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (0,75-1,00)
AUC0-last (нг*год/мл)	13,574 (3,803)	32,475 (3,512)	105,415 (21,32)	167,401 (1,00-1,00)	240,713 (50,371)
AUC0-∞ (нг*год/мл)	13,640 (3,824)	32,510 (0,274)	105,662 (0,274)	167,580 (0,274)	250,079 (59,152)
Vd (л)	158,5 (44,50)	124,3 (44,51)	86,91 (25,28)	74,08 (32,00)	79,02 (42,40)
CL (л/год)	0,417 (2,706)	7,065 (2,482)	4,707 (0,9807)	4,361 (0,5644)	4,042 (1,043)
MRT (год)	6,144 (1,842)	5,613 (1,222)	7,205 (1,700)	6,717 (1,072)	6,741 (1,212)
λz [л/год]	0,0246 (0,01036)	0,06578 (0,000723)	0,05708 (0,01530)	0,06612 (0,0213)	0,05870 (0,01837)
t1/2z (год)	12,19 (4,324)	10,77 (1,906)	13,05 (4,096)	11,56 (4,108)	12,94 (4,503)
Cmax/D (нг/мл/мг)	61,90 (11,27)	65,63 (14,63)	56,94 (9,215)	54,26 (4,251)	50,59 (7,934)
AUC0-last/D (год*нг/мл)	113,1 (31,69)	135,3 (38,66)	219,6 (44,44)	232,5 (32,32)	260,1 (61,84)
AUC0-∞/D (год*нг/мл)	113,7 (31,86)	135,5 (38,64)	220,1 (44,90)	232,8 (32,16)	260,5 (61,62)

* Дані являють собою середнє арифметичне (стандартне відхилення); надані медіани для Tmax (діапазон; тобто від мінімуму до максимуму)
Значення для когорти 5, 240 мг див. у наступній таблиці.
Джерело даних: Фармакокінетичний звіт від 09 травня 2014 р. : Таблиця 1

Частина випробування В: Когорта 5

Змінні [одиниці]*	Летермовір 240 мг	
	Після одної дози, День 1	Після кількох доз, День 14
n	8	5
C0h (нг/мл)	—	193,2 (86,23)
Cmin (нг/мл)	—	171,8 (59,59)
Cmax (нг/мл)	14,730 (1,207)	15,877 (1,949)
Tmax (год)	0,50 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)
AUC0-last (нг*год/мл)	29,980 (5,409)	—
AUC0-∞ (нг*год/мл)	30,138 (5,477)	—
AUCτ (нг*год/мл)	27,475 (4,441)	33,609 (6,725)
Css,av (нг/мл)	—	1,400 (280,4)
FI (%)	—	1,143 (189,9)
Vd (л)	192,7 (64,16)	—
Vss (л)	—	60,32 (26,69)
CL (л/год)	8,233 (1,722)	7,350 (1,314)
MRT (год)	7,312 (3,315)	8,364 (3,866)
λz [л/год]	0,04691 (0,01765)	0,03728 (0,02199)
t1/2z (год)	16,72 (6,270)	28,31 (23,78)
Cmax/D (нг/мл/мг)	61,38 (5,028)	—
AUC0-last/D (год*нг/мл)	124,9 (22,54)	—
AUC0-∞/D (год*нг/мл)	125,6 (22,82)	—
RA(AUC)	—	1,215 (0,3299)
RA(Cmax)	—	1,033 (0,09772)
RTdep	—	0,9255 (0,2053)

* Дані являють собою середнє арифметичне (стандартне відхилення); для Tmax наведено медіану (діапазон; тобто від мінімуму до максимуму)

^a Для одного з досліджуваних критеріїв для точного визначення λz не були виконані. Якщо виключити цього досліджуваного, середні значення ±SD для λz, t1/2z, Vss та MRT становили 0,04410 ± 0,01831 1/год., 18,11 ± 7,706 год., 52,16 ± 22,48 л та 6,889 ± 2,330 год., відповідно.

Джерело даних: Фармакокінетичний звіт від 09 травня 2014 р. : Таблиця 1 і Таблиця 2.

Після щоденного введення 240 мг протягом 7 днів акумуляція до рівноважної концентрації була помірною, з середніми показниками RA(AUC) = 1,22 і RA(Cmax) = 1,03 на 14-й день (тобто на 7-й день введення ДЛЗ). Рівноважні концентрації були досягнуті через 5 днів приймання летермовіра один раз на добу.

Середній уявний період напіввиведення (t1/2z) збільшувався при щоденному прийомі, однак варіабельність цього параметра була високою. Отже, спостережувані розбіжності слід інтерпретувати з обережністю. Не спостерігалось стійкої залежності експозиції летермовіра від часу.

21. Результати безпеки

В ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або серйозних небажаних явищ, що виникли в зв'язку з лікуванням (ВЛНЯ). Жоден з випробовуваних не припинив участь через ВЛНЯ. Індивідуальні, групові або загальні критерії припинення прийому не виконувалися. Після блокування бази даних, майже через 3 місяці після контрольного відвідування, було зареєстроване одне серйозне небажане явище (СНЯ; рак молочної залози) у пацієнтки з когорти 6, яка отримувала плацебо. Дослідник вважав явище не пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом (ДЛЗ). Пацієнтка відмовилася дати згоду на подальше спостереження за цим СНЯ. Частота виникнення ВЛНЯ за термінами переважного користування (ПТ) дана для Частини А і Частини В в наступних таблицях.

Коди відповідно до ПТ MedDRA 14.1	Летермовір							Плацебо n=10						
	120 мг n=6		240 мг n=6		480 мг n=6		720 мг n=6		960 мг n=6		Загалом n=30			
	e*	n (%)*	e*	n (%)*	e*	n (%)*	e*		n (%)*	e*	n (%)*	e*	n (%)*	
Загалом пацієнтів з ПЛНЯ	9	4(66,7)	3	3(50,0)	10	4(66,7)	0	2(33,3)	17	5(83,3)	45	18(60,0)	8	5(50,0)
Нудота	3	2(33,3)	—	—	—	—	1	1(16,7)	1	1(16,7)	5	4(13,3)	1	1(10,0)
Біль у місці пункції судини	1	1(16,7)	—	—	—	—	—	—	3	3(50,0)	4	4(13,3)	—	—
Блювання	—	—	—	—	2	1(16,7)	1	—	4	1(16,7)	6	2(6,7)	—	—
Головний біль	—	—	—	—	4	2(33,3)	—	—	—	—	4	2(6,7)	2	1(10,0)
Діарея	1	1(16,7)	1	1(16,7)	—	—	—	—	—	—	2	2(6,7)	—	—
Запаморочення	—	—	1	1(16,7)	—	—	1	1(16,7)	—	—	2	2(6,7)	—	—
Реакція у місці інфузії	1	1(16,7)	—	—	1	1(16,7)	—	—	—	—	2	2(6,7)	—	—
Біль у шиї	1	1(16,7)	—	—	1	1(16,7)	—	—	—	—	2	2(6,7)	—	—
Гемаатома у місці пункції судини	1	1(16,7)	—	—	—	—	—	1	1(16,7)	2	2(6,7)	—	—	—
Реакція у місці пункції судини	—	—	—	—	1	1(16,7)	1	1(16,7)	—	—	2	2(6,7)	—	—

*e = кількість явищ, n (%) = кількість (відсоток) досліджуваних, відсотки, розраховані для кожної групи дозування. Можливе більш ніж одне зауваження: джерело даних: Таблиця 14.3.2.3.2 Частина А; Популяція безпеки. n = 40

В частині А дослідження в цілому 45 ВЛНЯ мали місце у 18/30 (60%) пацієнтів, які отримували летермовір, і 8 ВЛНЯ у 5/10 (50%) суб'єктів, які отримували плацебо. Найбільша частота виникнення ВЛНЯ (5/6 [83,3%]) спостерігалась в групі 960 мг. Найбільш частими ВЛНЯ у пацієнтів, які отримували летермовір, були нудота, біль в місці пункції судини, блювота і головний біль. Найбільш частим ВЛНЯ у пацієнтів, які отримували плацебо, був головний біль. Сімнадцять (17) ПЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, були зареєстровані у 8/30 (26,7%) тих, що лікувалися летермовіром, і 6 ПЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, у 4/10 (40%) пацієнтів, які отримували плацебо. Найбільш поширеними ПЛНЯ, пов'язаними з ДЛЗ, у досліджуваних, які отримували летермовір, були блювота (по 1 пацієнту в групі 480 мг і групі 960 мг), головний біль (2 пацієнта в групі 480 мг) і нудота (по 1 пацієнту в групі 120 мг і групі 960 мг).

У 3 досліджуваних, які отримували летермовір, були зареєстровані помірні ВЛНЯ: діарея, яку дослідник оцінив як малоймовірно пов'язану, у одного досліджуваного з групи 120 мг, головний біль (1 явище) і блювота (2 явища), кожне у одного досліджуваного з групи 480 мг, і всі розцінені як можливо пов'язані. Повідомлялося про п'ять важких ВЛНЯ у одного досліджуваного з групи, що одержував дозу 960 мг: нудота і 4 випадки блювоти (всі вони були оцінені як ймовірно пов'язані). Один досліджуваний з Частини А, який отримував плацебо, мав головний біль середньої тяжкості, який бул розцінений як можливо пов'язаний з ДЛЗ. Усі інші ВЛНЯ були слабкі за важкістю.

Коди відповідно до ПТ MedDRA 14.1	Летермовір n = 8		Плацебо n = 4	
	e*	n (%)*	e*	n (%)*
Загалом пацієнтів з ПЛНЯ	15	6 (75,0)	5	2 (50,0)
Головний біль	3	3 (37,5)	—	—
Запаморочення	3	2 (25,0)	—	—

*e = кількість явищ, n (%) = кількість (відсоток) досліджуваних. Джерело даних: Таблиця 14.3.2.3.2 Частина В; Популяція безпеки. n = 12

У Частині випробування В 15 ВЛНЯ мали місце у 6/8 (75%) пацієнтів, які отримували летермовір, і 5 ВЛНЯ у 2/4 (50%) пацієнтів, які отримували плацебо; всі були помірної тяжкості.

Про вісім (8) пов'язаних з ДЛЗ ВЛНЯ повідомлялося у 5/8 (62,5%) пацієнтів, які отримували летермовір, і 4 пов'язаних з ДЛЗ ВЛНЯ у 2/4 (50%) пацієнтів, які отримували плацебо. Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ, що виникають у більш ніж одного пацієнта, який одержував летермовір, включали головний біль (3 людини) і запаморочення (2 людини).

Місцева переносимість в місці внутрішньовенної інфузії оцінювалася за допомогою регулярних ультразвукових досліджень вен руки (сторонній фахівець), за візуальної аналогової шкали болю в місці інфузії, що оцінюється пацієнтом (ВАШ; максимально можливе значення = 100 мм), і за візуальною оцінкою інфузійного флебіту (ВІФ), проведеною дослідником, із значенням ВІФ ≥ 2 , що вказує на ранню стадію флебіту.

У Частині А максимальне збільшення SD \pm від вихідного рівня для оцінки за ВАШ склало $0,73 \pm 1,36$ мм у пацієнтів, які отримували летермовір, і $0,5 \pm 1,08$ мм у пацієнтів, які отримували плацебо. Оцінка 2 за ВІФ була зареєстрована для одного пацієнта після введення 120 мг летермовіра через 4 години після початку інфузії як частина легкої, можливо пов'язаної реакції в місці інфузії з тривалістю близько 4 днів (оцінка 1 за ВІФ на 4-й день / 72 години після введення дози, 0 в решту часу). Цей пацієнт повідомив про значення оцінки за ВАШ до 7 мм (оцінка 1 за ВАШ до введення дози, 4 мм через 4 години після введення дози, 7 мм через 6 годин після введення дози, 1 мм через 8 годин після введення дози, і 0 в інший час).

У частині В максимальне збільшення середнього значення \pm SD від вихідного показника оцінок за ВАШ становило $0,83 \pm 0,41$ мм у пацієнтів, які отримували летермовір, та $5,75 \pm 10,84$ мм у пацієнтів, які отримували плацебо. Оцінки за ВІФ становили 0 протягом усього дослідження, за винятком одного пацієнта з оцінкою 1 завжди, включаючи оцінку перед отриманням дози на 14 день.

Цей пацієнт повідомив про 2 реакції в місці інфузії: легке, можливо пов'язане ВЛНЯ, описане як «реакція в місці інфузії (почервоніння уздовж шляху лівої головної вени)», термін переважного застосування (ПТ) «сритема в місці інфузії», і легке, можливо пов'язане ВЛНЯ, описане як «реакція в місці інфузії (пальпується венозний канатик завдовжки 3 см в місці венопункції за напрямком головної вени зліва)», ПТ «реакція в місці інфузії».

Загалом, значення оцінок за ВАШ були невеликими для пацієнтів, які отримували летермовір, протягом усього дослідження, що вказувало на те, що біль у місці інфузії була мінімальною, якщо така взагалі була. Показники за ВІФ дорівнювали 0 (тобто «відсутні ознаки флебіту») для переважної більшості досліджуваних протягом усього випробування в обох частинах випробування. УЗД вен рук не виявило жодних клінічно значущих знахідок у частині А чи частині В.

Машинний аналіз ЕКГ в 12 відведеннях: більшість показань ЕКГ в 12 відведеннях у більшості досліджуваних завжди були нормальними. Одне клінічно значне явище (ПТ «атріовентрикулярна блокада першого ступеня») було зареєстровано для пацієнта Х, що одержував плацебо, з когорти 4 в День 1, приблизно через 4 години після введення ДЛЗ. Було зареєстровано ВЛНЯ легкої інтенсивності, можливо, пов'язане з введенням ДЛЗ. У частині випробування А у жодного з пацієнтів значення QTcF не перевищувало 450 мс, а у 3 пацієнтів було збільшення QTcF в порівнянні з вихідним значенням між 30 і 60 мс (+52 мс для 1 пацієнта з групи 120 мг через 48 годин після введення дози, +40 мс для іншого пацієнта з групи 120 мг через 12 годин після введення дози, і +34 мс для 1 пацієнта з групи 960 мг наприкінці інфузії [через 1 годину після введення дози]). У частині випробування В 2 пацієнта, які отримували летермовір, мали значення QTcF > 450 мс (457 мс через 48 годин після першої дози для 1 пацієнта, а також 456 мс через 12 годин і 453 мс через 72 години після першої дози для іншого пацієнта), і збільшення QTcF від вихідного рівня > 30 мс не спостерігалось жодного разу.

Кардіолог зробив аналіз потрійних ЕКГ в 12 відведеннях з безперервних записів холтерівської ЕКГ в когортах 4 (720 мг в/в разова доза), 5 (240 мг в / в багаторазові дози) і 6 (960 мг в/в разова доза): значень QTcF > 450 мс і змін QTcF від вихідного рівня > 30 мс не спостерігалось. Середня зміна QTcF від вихідного рівня з 1 до 4 годин після початку інфузії разової дози показало збільшення в групі 720 мг (максимальне середнє збільшення на + 10,7 мс через 2 години після введення дози) і в групі 960 мг (максимальне середнє збільшення +8,4 мс через 1 годину 30 хвилин після введення дози).

	<p>Через невеликого розміру вибірку, відсутність перехресного дизайну і узгоджених за часом вихідних даних неможливо оцінити, чи відображають ці зміни спонтанну варіабельність QTcF або ефект, пов'язаний з лікуванням. Ніякого впливу на інші інтервали ЕКГ і на морфологію ЕКГ не спостерігалось. <u>Інші оцінки безпеки:</u> Клінічно значущих змін лабораторних показників і основних фізіологічних показників, можливо пов'язаних з летермовіром, не спостерігалось. Зміни, що спостерігаються при медичному огляді, були пов'язані з НЯ, але всі вони були оцінені як клінічно незначущі. Одна клінічно значуща зміна основних фізіологічних показників (систоличний артеріальний тиск = 94 мм рт.ст.) була у пацієнта, який одержував плацебо.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Після разових внутрішньовенних доз від 120 до 960 мг летермовіра з хімічною формулою НРβCD спостерігалася тенденція до перевищуючого пропорційне дозі збільшення зі збільшенням дози для експозиції летермовіра (AUC_{0-last} і AUC_{0-∞}), в той час як кліренс зменшувався. Для C_{max} летермовіра явних відхилень від пропорційності дозі не спостерігалось. • Акумуляція під час введення 240 мг летермовіра один раз на добу протягом 7 днів була невеликою із середнім значенням RA (AUC) 1,22 та середнім значенням RA(C_{max}) 1,03. • Середній кінцевий період напіввиведення (t_{1/2z}) збільшився при повторному щоденному введенні, хоча варіабельність цього параметра була високою. <p><u>Безпека та переносимість</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Разові внутрішньовенні інфузії до 960 мг та внутрішньовенні інфузії 240 мг один раз на добу протягом одного тижня летермовіра з хімічною формулою НРβCD були безпечними та добре переносились у групі здорових добровольців, які брали участь у цьому дослідженні. • Смертей не було, і жоден пацієнт не вибув через ВЛНЯ. Повідомлялося про п'ять ймовірно пов'язаних важких ВЛНЯ у одного пацієнта після введення одноразової дози 960 мг летермовіра (ну дота і 4 випадки блювоти). Одне не пов'язане СНЯ відбулося у пацієнта, який одержував плацебо. • При внутрішньовенному введенні летермовіра з використанням хімічної формули НРβCD було виявлено кілька небажаних явищ, пов'язаних з місцем інфузії, всі помірної тяжкості. УЗД вен руки не виявило клінічно значущих результатів. • Дослідницький аналіз ЕКГ в 12 відведеннях вказує на збільшення середньої зміни QTcF в порівнянні з вихідним рівнем в період від 1 до 4 годин після початку інфузії до +10,7 мс в групі 720 мг, і до +8,4 мс в групі 960 мг. Через невеликий розмір вибірки, відсутність перехресного дизайну і узгоджених за часом вихідних даних неможливо оцінити, чи відображають ці зміни спонтанну варіабельність QTcF або ефект, пов'язаний з лікуванням.

	<ul style="list-style-type: none">• Відповідних змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах медичних оглядів та основних фізіологічних показниках не спостерігалось.• У цьому дослідженні не було досягнуто максимальної переносимої дози.
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів



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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Випробування разової дози для оцінки впливу МК-8228 (летермовіра) на скоригований інтервал QT (QTc) у здорових дорослих добровольців
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	3 09 грудня 2013 року по 20 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 38 Фактична: 33
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оцінити вплив надтерапевтичної дози МК-8228 на інтервал QTc. 2. Оцінити вплив прогнозованої клінічної дози МК-8228 на інтервал QTc. <p>Вторинні цілі:</p>

	<p>1. Продемонструвати чутливість цього аналізу QTc, використовуючи моксифлоксацин як позитивний контроль.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість МК-8228 після введення разової надтерапевтичної внутрішньовенної дози (960 мг) у здорових дорослих.</p> <p>Дослідницькі цілі:</p> <p>1. Описати зміни параметрів електрокардіограми (ЕКГ), включаючи тривалість в мілісекундах від початку зубця Р до початку деполіризації шлуночків (Q і R) (інтервал PR) і тривалість в мілісекундах між 2 піками R двох послідовних комплексів QRS (інтервали RR), тривалість QRS, морфологію зубця Т, наявність зубця U і оцінку викидів.</p> <p>2. Дослідити взаємозв'язок між фармакокінетикою та QTc.</p>	
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Одноцентрове рандомізоване 4-періодне перехресне дослідження з 8 послідовностями, призначене для оцінки ефекту разової внутрішньовенної (ВВ) інфузії МК-8228 (летермовіра) (960 мг ВВ надтерапевтична доза і 480 мг ВВ прогнозована клінічна доза) на тривалість в мілісекундах від початку зубця Q до кінця інтервалу зубця Т (QT) з коригуванням відповідно до частоти серцевих скорочень (QTc) у здорових жінок. Було набрано тридцять вісім (38) досліджуваних, що дозволило завершити дослідження не менше ніж 32 оцінюваним досліджуваним. Випробування було плацебо-контрольованим і подвійним сліпим по відношенню до МК-8228.</p> <p>Моксифлоксацин вводили як позитивний контроль з відкритою етикеткою.</p> <p>Запланована тривалість основної фази: 2 місяці.</p> <p>Запланована тривалість ввідної фази: не застосовується.</p> <p>Запланована тривалість фази продовження: не застосовується.</p>	
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові дорослі досліджувані</p>	
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Лікування А</p>	<p>Разова доза 960 мг ВВ МК-8228 (надтерапевтична доза) (N = 36).</p>
	<p>Лікування В</p>	<p>Разова доза 480 мг ВВ МК-8228 (прогнозована клінічна доза) (N = 35).</p>
	<p>Лікування С</p>	<p>Разова доза ВВ плацебо (N = 36)</p>
	<p>Лікування D</p>	<p>Разова пероральна доза моксифлоксацину (N = 36).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>	
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>	

16. Критерії оцінки ефективності	Вплив надтерапевтичної (960 мг ВВ) та прогнозованої клінічної (480 мг ВВ) доз МК-8228 на інтервал QTc
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), повторне вимірювання основних фізіологічних показників, лабораторні аналізи, медичний огляд, записи ЕКГ, оцінка тромбофлебіту, асоційованого з коротким периферичним катетером (SPCT) і, у разі необхідності, УЗД
18. Статистичні методи	<p>Статистичний оглядач використовував змішану модель для аналізу ефектів $\Delta QTcP$ і $\Delta \Delta QTcP$. Модель включає лікування як фіксований ефект, і вихідні значення як коваріату. Найбільша верхня межа двостороннього 90% ДІ для середніх відмінностей в $\Delta \Delta QTcP$ між МК8228 480 мг внутрішньовенно і плацебо, і МК8228 960 мг внутрішньовенно і плацебо складають 4,8 мс і 7,5 мс, відповідно.</p> <p>Статистичний оглядач використовував ту ж статистичну модель для аналізу даних моксифлоксацину і плацебо, що і для аналізу даних QTc. Найбільший нескоригований 90% нижній довірчий інтервал становить 10,7 мс. З огляду на корекцію Бонферроні на множинні кінцеві точки, найбільший нижній довірчий інтервал становить 10,0 мс, що вказує на те, що в дослідженні можна було виявити ефект QTcP не менше 5 мс, пов'язаний з моксифлоксацином.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні характеристики всіх досліджуваних відповідали критеріям включення/виключення, викладеним у протоколі клінічного випробування. Усі (100%) досліджуваних, які брали участь у випробуванні, були жінками.
20. Результати ефективності	<p>Основна гіпотеза Верхні межі 90% ДІ для справжньої середньої різниці від плацебо надтерапевтичної та прогнозованої клінічної доз МК-8228 опускалися нижче 10 мс у всі моменти часу, вказуючи на те, що ні надтерапевтична, ні прогнозована клінічна доза не подовжували інтервал QTc до статистично значущого ступеня.</p> <p>Вторинна гіпотеза Гіпотеза про те, що застосування моксифлоксацину пов'язане зі статистично значущим збільшенням інтервалу QTcP, була підтверджена, оскільки р-величини, отримані в усіх чотирьох оцінених точках часу, вказували на зміну QTc від вихідного рівня, що перевищувала 5 мс.</p>
21. Результати безпеки	З 38 включених досліджуваних 33 успішно завершили випробування згідно з протоколом. Не було смертей, лабораторних НЯ або явищ, що представляють клінічний інтерес; повідомлялося про дві вагітності і два СНЯ.

П'ять (5) випробовуваних передчасно вибули з дослідження або достроково завершили участь, в тому числі одна з них вибула через вагітність і подальше СНЯ. Про іншу вагітність повідомили тільки після завершення всіх процедур, пов'язаних з дослідженням. В цілому 31 випробувана повідомила про 98 ВЛНЯ, з яких 38 явищ вважали пов'язаними з досліджуваним препаратом. В цілому, кількість і частка випробовуваних, які повідомляють про ВЛНЯ, а також кількість явищ були порівнюваними між лікуваннями.

Загалом, приблизно 39% (38 з 98 явищ) зареєстрованих ВЛНЯ були пов'язані з досліджуваним препаратом. Більшість повідомлених ВЛНЯ були визнані легкими за важкістю (89 з 98 явищ), при цьому 7 явищ вважалися помірними (інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль [5 випадків] і нудота), а 2 явища - важкими.

ВЛНЯ, що зустрічаються найчастіше, в цілому відносились до системно-органного класу (СОК) Загальних порушень і реакцій в місці введення, причому найчастіше повідомленим ВЛНЯ була біль у місці введення внутрішньовенного катетера, 7 з 35 пацієток (20,0%) отримували 480 мг МК-8228 внутрішньовенно, 6 з 36 пацієток (16,7%) отримували 960 мг МК-8228 внутрішньовенно, 5 з 36 пацієток (13,9%) отримували плацебо, і 2 з 36 пацієток (5,6%) отримували пероральний моксифлоксацин.

Найчастіше повідомленими ВЛНЯ поза пероральним лікуванням моксифлоксацином у цьому СОК були біль у місці проколу судини (3 [8,3%] пацієтки) та гематома в місці проколу судини (2 [5,6%] пацієтки) під час відбору зразків ФК. Повідомлялося про головний біль під час усіх чотирьох процедур із порівнянню кількістю випадків між лікуваннями.

Під час дослідження не було клінічно значущих змін в клінічній хімії або параметрах аналізу сечі. У однієї пацієтки було виявлено єдину клінічно значущу зміну гематологічного параметра (низький рівень гемоглобіну в періоді 4 [до введення дози]), проте показник гемоглобіну нормалізувався після повторного аналізу на гемоглобін, і пацієтка успішно закінчила випробування.

Будь-якої залежної від лікування або дози тенденції не спостерігалось для жодного з клінічних біохімічних, гематологічних показників або параметрів аналізу сечі. Ніяких клінічно значущих взаємозв'язків між основними фізіологічними показниками, результатами медичного огляду і ЕКГ з лікуванням не спостерігалось.

	<p>Більшість відхилень від норми під час медичного огляді не вважалося клінічно значущим. Субшкали SPCT, включаючи еритему, ущільнення або припухлість, біль, пуповину, яка пальпується, гнійні виділення, болючість або тепло в місці введення, не були зареєстровані для більшості досліджуваних під час випробування (> 90% досліджуваних). Під час дослідження в жодній з досліджуваних не було діагностовано тромбофлебіт, і не було лікування від нього.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Одноразова надтерапевтична доза МК-8228 (960 мг ВВ) не подовжує інтервал QTc до клінічно значущого ступеня. Справжня середня різниця в зміні QTcP від вихідного рівня становить менше 10 мс для всіх точок часу. • Прогнозована разова клінічна доза МК-8228 (480 мг внутрішньовенно) не збільшує інтервал QTc до клінічно значущого ступеня. Справжня середня різниця в зміні QTcP від вихідного рівня складає менше 10 мс для всіх точок часу. • Разова доза моксифлоксацину 400 мг подовжувала інтервал QTcP як мінімум на 5 мс в порівнянні з плацебо. • Разові дози 960 мг МК-8228 внутрішньовенно, 480 мг МК-8228 внутрішньовенно і відповідні дози плацебо внутрішньовенно, а також разові пероральні дози 400 мг моксифлоксацину, використовувані під час цього випробування, добре переносилися здоровими дорослими жінками у віці від 18 до 45 років.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове нерандомізоване дослідження з відкритою етикеткою з вивчення фармакокінетики, безпеки і переносимості багаторазових пероральних доз 120 мг летермовіра один раз на добу у чоловіків і жінок з помірною і тяжкою нирковою недостатністю порівняно зі здоровими досліджуваними чоловічої і жіночої статі.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	з 30 жовтня 2012 року по 07 травня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 здорових досліджуваних і досліджуваних з нирковою недостатністю. Фактична: 24 здорових досліджуваних і досліджуваних з нирковою недостатністю.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Головна ціль</u> Дослідити вплив ниркової недостатності на фармакокінетику багаторазових пероральних доз летермовіра 120 мг один раз на добу. <u>Вторинні цілі</u> Дослідити безпеку та переносимість летермовіра.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове нерандомізоване дослідження з відкритою етикеткою множинних пероральних доз в 3 групах ниркової функції (здорові досліджувані і досліджувані з помірною і тяжкою нирковою недостатністю)
12. Основні критерії включення	Дорослі чоловіки і жінки європейської раси, здорові і які мають ниркову недостатність, у віці від 50 до 79 років (включно) з масою тіла >55,0 кг і індексом маси тіла $\geq 18,0$ і $\leq 34,0$ кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Летермовір: таблетки 120 мг Доза: 120 мг летермовіра один раз на добу Спосіб застосування: пероральний Серія (і): 4709001Т Досліджувані отримували пероральні дози 120 мг летермовіра один раз на добу вранці протягом 8 днів (Дні 1 - 8)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Досліджувані з нирковою недостатністю продовжували приймати ліки, необхідні для лікування основного захворювання. У дні фармакокінетичного профілю препарат приймали через 2 години після введення досліджуваного препарату. У всі інші дні лікування препарат приймали через 1 годину після приймання досліджуваного препарату. Однак не дозволялося приймати супутні ліки, які могли б вплинути на лікування летермовіром.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Основні змінні</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{x,ss} і C_{ss,max} летермовіра в плазмі крові (загальний та незв'язаний) • Вплив помірної ниркової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчі інтервали (ДІ) для випробування (120 мг летермовіра у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю з групи 2) у вигляді процентної частки від еталону (120 мг летермовіра у здорових досліджуваних групи 1) для AUC_{x,ss} і C_{ss,max}. • Вплив тяжкої ниркової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчі інтервали (ДІ) для випробування (120 мг летермовіра у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю в групі 3) у вигляді процентної частки від еталону (120 мг летермовіра у здорових досліджуваних групи 1) для AUC_{x,ss} і C_{ss,max}. <p>Вторинні змінні</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{min}, C_{ss,av} (загальний та незв'язаний), t_{max}, λ_z, t_{1/2z}, FI, CL/F, Vz/F, V_{ss}/F, MRT летермовіра в плазмі крові

	<ul style="list-style-type: none"> • C0h летермовіра в плазмі в Дні 5-8 (V_z/F додали згодом до вихідних вторинних змінних, оскільки V_{ss}/F не вдалося точно визначити в некомпартментній моделі). <p>Вищевказані параметри були розраховані як для загального, так і для незв'язаного летермовіра. Концентрації незв'язаного летермовіра розраховували шляхом коригування загального летермовіра на незв'язану фракцію, яку визначали в День 8, через 1,5 години після введення дози.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Характер, частота, час щодо дозування, тривалість, тяжкість, серйозність, результат, причинний зв'язок і лікування небажаних явищ, включаючи дії, вжиті з досліджуваним лікарським засобом • Клінічні лабораторні показники • Основні фізіологічні показники (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень) • Стандартна ЕКГ на 12 відведень • Медичний огляд
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> Дані "концентрація-час" представлені графічно. Описова статистика розраховувалася для концентрацій летермовіра в плазмі крові в кожен момент часу і для отриманих фармакокінетичних параметрів. Статистика включає розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, середнє геометричне, медіанне значення, мінімум і максимум.</p> <p>Статистичний аналіз проводився для основних фармакокінетичних параметрів, $AUC_{x,ss}$ і $C_{ss,max}$ (загальний і незв'язаний) летермовіра, порівнюючи досліджуваних з помірною нирковою недостатністю (випробування 1) і тяжкою нирковою недостатністю (випробування 2) зі здоровими досліджуваними (еталон), з логарифмічно перетвореними параметрами. Середні значення найменших квадратів (LS_{means}) основних параметрів для кожної групи оцінювалися за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, при якій функція нирок враховувалася як фіксований ефект, а досліджуваний як випадковий ефект. 90% довірчий інтервал (ДІ) був побудований навколо різниці між LS_{means} випробування і еталона.</p> <p><u>Безпека:</u> Дані щодо безпеки були перераховані індивідуально і, за необхідності, підсумовані з описовою статистикою.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загалом в дослідженні взяли участь 24 пацієнта, всі представники європейської раси, 14 (58,3%) чоловіків і 10 (41,1%) жінок у віці від 51,0 до 76,0 років, середній вік був вище в групі з помірною нирковою недостатністю (72,5 року)

20. Результати ефективності

в порівнянні з групою здорових досліджуваних (63,8 року) або групою з тяжкою нирковою недостатністю (63,9 року).

Фармакокінетичні результати:
Фармакокінетичні результати загального летермовіра після приймання летермовіра у дозі 120 мг на добу протягом 8 днів (День 8)

Параметр ФК	Здорові N=8	Ниркова недостатність	
		Помірна N=8	Тяжка N=8
Середнє значення (SD), tmax: медіана [діапазон]			
Css,max, нг/мл	2614 (1042)	3301 (1670)	2714 (929.9)
Tmax, год	1.50 (1.00-2.50)	1.51(1.00-2.00)	1.75 (1.00-4.00)
AUCt,ss, нг.год/мл	11,413 (3194)	22,694 (9944)	21,013 (17919)
Css,av, нг/мл	475.5 (133.1)	945.6(414.3)	875.4 (746.7)
t1/2z, год	16.21 (7.705)	25.95 (15.83)	21.69 (9.295)
CL/F, л/год	11.25 (3.090)	6.024(2.119)	9.929 (7.124)
Vz/F, л	261.4 (148.2)	222.8 (142.4)	314.3 (308.9)

Відношення LSMean (90% ДІ), %			
		Випробування 1 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8	Випробування 2 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8
Css,max, нг/мл		125.33 (86.54-181.50)	106.11 (74.71-150.50)
AUCt,ss, нг.год/мл		191.79 (142.58-257.98)	142.02 (83.10-242.71)

Vss/F не вдалося точно визначити

Для досліджуваних з помірною нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max загального летермовіра були в 1,92 [1,432,58] і 1,25 [0,87-1,82] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. Для досліджуваних з тяжкою нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max загального летермовіра були в 1,42 [0,83-2,43] і 1,06 [0,75-1,51] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно.

Частка незв'язаного летермовіра була трохи вище у пацієнтів з нирковою недостатністю порівняно зі здоровими людьми. Для досліджуваних з помірною нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max незв'язаного летермовіра були в 2,15 [1,59-2,91] і 1,41 [0,98-2,01] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. Для досліджуваних з тяжкою нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max незв'язаного летермовіра були в 1,81 [1,05-3,12] і 1,35 [0,961,90] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. 90% ДІ вищезазначених співвідношень були в цілому широкими, особливо для порівняння тяжкої ниркової недостатності з нормальною функцією нирок для AUCt,ss (через відносно високу варіабельність AUCt,ss між досліджуваними в групі з тяжкою нирковою недостатністю). Отже, масштаби спостережуваних розходжень слід інтерпретувати з обережністю.

Фармакокінетичні результати нез'язаного летермовіра після приймання летермовіра в дозі 120 мг на добу протягом 8 днів (День 8)			
Параметр ФК	Здорові N=8	Ниркова недостатність	
		Помірна N=8	Тяжка N=8
Середнє значення (SD)			
Css,max, нез'язаний нг/мл	24.20 (8.652)	34.01 (15.50)	32.07 (11.34)
AUC _{t,ss} , нез'язаний нг.год/мл	107.8 (36.38)	234.3 (93.32)	253.2 (238.4)
Css,av, нез'язаний нг/мл	4.492 (1.516)	9.764 (3.888)	10.55 (9.934)
Відношення LSMеans (90% ДІ), %			
		Випробування 1 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8	Випробування 2 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8
Css,max, нг/мл		140.50 (98.41 - 200.60)	134.90 (95.85- 189.86)
AUC _{t,ss} , нг.год/мл		215.00 (158.77 - 291.14)	180.56 (104.48 - 312.06)

21. Результати безпеки	<p>Всього в дослідження були включені 24 пацієнта (8 без ниркової недостатності, 8 з помірною нирковою недостатністю, і 8 з тяжкою нирковою недостатністю), які отримували 120 мг летермовіра на добу протягом 8 днів, в результаті чого загальна кумулятивна експозиція склала 960 мг летермовіра на людину .</p> <p>Всього було зареєстровано 3 ВЛНЯ для 2 досліджуваних (1 з помірною нирковою недостатністю, 1 з тяжкою нирковою недостатністю). Жоден пацієнт не припинив курс лікування через ВЛНЯ, і жодні ВЛНЯ не вважалися пов'язаними з ДЛЗ. Повідомлялося про одне ВЛСНЯ периферичної ішемії в групі з тяжкою нирковою недостатністю, явище, як повідомлялося, пройшло, і не вважалось пов'язаним з ДЛЗ. ВЛСНЯ вперше було зареєстроване через 14 днів після першої дози, через 7 днів після останньої дози летермовіра як важке несерйозне ВЛНЯ, і клас був підвищений до важкого СНЯ через 2 дня. Повідомлялося, що явище пройшло через 8 днів після початку захворювання.</p> <p>Базові відмінності в лабораторних параметрах безпеки відповідали відмінностям в клінічному статусі між здоровими досліджуваними і досліджуваними з помірною або тяжкою нирковою недостатністю.</p> <p>Жодних тенденцій в зміні лабораторних параметрів безпеки, основних фізіологічних показників, результатів ЕКГ або медичного огляду в порівнянні з вихідним рівнем не було виявлено ні в одній групі досліджуваних. У досліджуваних чоловічої статі контролювали тестикулярна функцію (ЛГ, ФСГ, інгібін В, тестостерон). Ніяких клінічно значущих змін в середніх рівнях гормонів від вихідного рівня після випробування не було виявлено ні для однієї з груп досліджуваних.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Фармакокінетика:</i></p> <p>Для досліджуваних з помірною нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUC_{t,ss} і C_{ss,max} загального летермовіра були в 1,92 [1,432,58] і 1,25 [0,87-1,82] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. Для досліджуваних з тяжкою нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUC_{t,ss} і C_{ss,max} загального летермовіра були в 1,42 [0,83-2,43] і 1,06 [0,75-1,51] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно.</p>

	<p><i>Безпека:</i> Багаторазові пероральні дози 120 мг летермовіра один раз на добу були в цілому безпечними, і добре переносилися групою здорових добровольців і досліджуваних з помірною і тяжкою нирковою недостатністю в цьому дослідженні.</p>
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів



Маковей О.О.

(П.П.)