

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, що складається з 3 частин, для вивчення (А) безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових зростаючих пероральних доз і (В) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра, і (С) впливу летермовіра в умовах рівноважної концентрації на фармакокінетику разової пероральної дози дигоксину, чутливого субстрату Р-глікопротеїну. Звіт про клінічні випробування Частина С: Дослідження медикаментозної взаємодії між дигоксином і летермовіром
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 жовтня 2011р. по 21 січня 2012р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Richmond Pharmacology Ltd, лікарня Кройдон Юніверситі, крило Торнтон, 530 London Rd, Кройдон, CR7 7YE (клінічне відділення). Richmond Pharmacology Ltd, Лондонський університет Сент Джордж, Cranmer Terrace, Лондон, SW17 0RE (Кардіологічні дисципліни).

9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: двадцять чотири (24) здорових жінки (12 учасниць на кожну послідовність).</p> <p>Фактична: двадцять дві (22) здорові жінки виконали частину С (2 учасниці передчасно припинили участь після періоду лікування І).</p> <p>Безпеку та фармакокінетику (ФК) аналізували у всіх учасниць (n = 24).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Частина С</p> <p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив летермовіра в стані рівноважної концентрації на фармакокінетику дигоксину в плазмі після разового перорального приймання дигоксину. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити фармакокінетику летермовіра в стані рівноважної концентрації • Оцінити безпеку і переносимість летермовіра при одночасному застосуванні з дигоксином.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це клінічне випробування було проведено 3 частинами:</p> <p>Частина А Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра.</p> <p>Частина В Для вимірювання фармакокінетики летермовіра після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення очікуваної терапевтичної дози.</p> <p>Частина С Отримати фармакокінетичні (ФК) дані про потенціал спільно введеного летермовіра модулювати фармакокінетику дигоксину, який є чутливим зондом для ABCB1 (також відомого як Р-глікопротеїн [P-gp]).</p> <p>Частина С випробування проводилася з відкритою етикеткою, двома періодами, двома послідовностями, перехресним дизайном з 2 разовими пероральними дозами дигоксину і багаторазовими пероральними дозами 240 мг летермовіра двічі на добу, що вводилися здоровим жінкам. Для цієї частини випробування передбачалося, що в цілому 24 учасниці отримають разову пероральну дозу дигоксину 0,5 мг за 1 період, і летермовір перорально 240 мг два рази на добу одночасно з разовою пероральною дозою 0,5 мг дигоксину в інший період.</p>

	Двадцять дві (22) учасниці завершили випробування відповідно до протоколу, який відповідав вимогам щодо розміру вибірки, заснованим на статистичній потужності 80% для цього дослідження взаємодії між лікарськими засобами.
12. Основні критерії включення	Щоб мати право на включення, кожна учасниця відповідав наступним критеріям. Досліджуваними були жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м ² включно, використовували ефективний метод контрацепції, визнаний раціональним на підставі історії хвороби, фізичного огляду, рутинних лабораторних аналізів і скринінгової електрокардіограми (ЕКГ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>Досліджуваний препарат:</u> AIC090027 (летермовір) таблетки 240 мг з жовтою/охристою плівковою оболонкою, з негайним вивільненням. Виробник: Rottendorf Pharma GmbH. Дигоксин (Lanoxin®) таблетки 0,25 мг (2 x 0,25 мг для 0,5 мг). Виробник: Aspen Europe GmbH. <u>Номер серії:</u> Летермовір, таблетки 240 мг (номер серії: 4185001T) Дигоксин, таблетки 0,25 мг (номер серії: B6010L) <u>Тривалість лікування:</u> Кожна учасниця отримувала тільки 240 мг летермовіра протягом 12 днів, з 0,5 мг дигоксину одночасно з летермовіром, і 0,5 мг дигоксину без летермовіра.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика:</u> <u>Первинні змінні:</u> • AUC _{0-last} , AUC _{0-∞} і C _{max} дигоксину з одночасним застосуванням летермовіра і без нього, в плазмі крові і співвідношення експозиції. <u>Вторинні змінні:</u> • AUC _{0-∞} , t _{max} , λ _z , t _{1/2z} дигоксину в плазмі крові. • AUC _{τ,ss} , C _{0h} , C _{ss,max} , C _{ss,av} , C _{min} , t _{max} , CL/F летермовіра в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки, включаючи стандартні лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія, коагуляція і аналіз сечі), основні фізіологічні показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і тимпанальна температура), ЕКГ в 12 відведеннях і холтерівської ЕКГ були перераховані і підсумовані з використанням описової

	<p>статистики (середнє значення, стандартне відхилення, мінімальні і максимальні значення). Небажані явища (НЯ) заносилися в таблицю відповідно до основного системно-органного класу (СОК) медичного словника термінів для регулятивної діяльності (MedDRA) і переважного терміну (ПТ).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасницях і проаналізовані за допомогою описової статистики у разі необхідності. Всі виміряні ФК змінні і похідні ФК параметри були перераховані індивідуально і підсумовані за допомогою описової статистики. Було досліджено вплив летермовіра в стані рівноважної концентрації на рівні чутливого субстрату P_{gp} дигоксину в плазмі крові після разового перорального приймання дигоксину.</p> <p>Цей ефект оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) логарифмічно перетворених AUC_{0-last} і C_{max} дигоксину, порівнюючи дигоксин в присутності летермовіра (випробування; T) і без летермовіра (еталон; R), використовуючи WinNonlin (інструмент лінійного моделювання зі змішаними ефектами/біоеквівалентності). Середні геометричні найменших квадратів (LS) основних параметрів для кожного лікування оцінювалися за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, контролюючи лікування, період і послідовність як фіксований ефект, і учасницю як випадковий ефект, використовуючи структуру компонентів дисперсії.</p> <p>Інструмент моделювання зі змішаними ефектами WinNonlin застосовує метод Саттертуейта для обчислення ступенів свободи знаменника. 90% довірчий інтервал (ДІ) був побудований навколо різниці між середніми значеннями LS випробування і еталона. Різниця між середніми значеннями LS (точкова оцінка для середнього геометричного відношення випробування/еталон) і 90% довірчими інтервалами була повторно перетворена в вихідну шкалу. 90% ДІ відношень випробування/еталон порівнювали зі стандартними межами біоеквівалентності (80% -125%). Статистично відсутність релевантного ФК впливу летермовіра на ФК дигоксину буде підтверджено, якщо 90% довірчий інтервал відношень випробування/еталон потрапляє в ці межі.</p> <p>Аналіз ЕКГ: Було перераховано індивідуальні значення і розрахована зведена статистика для змінних ЕКГ (QT, QTcB, QTcF, частота серцевих скорочень (HR), RR, PR, QRS) для кожного моменту часу і схеми лікування.</p> <p>Зміна в порівнянні з вихідним рівнем і зведені статистичні дані про зміну в порівнянні з вихідним рівнем для кожного моменту часу і схеми лікування були розраховані для змінних QT/QTc.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

У дослідження були включені двадцять чотири (24) здорових жінки, з яких 19 - представниці європейської раси, 4 негроїдної, і 1 змішаної, у віці від 18 до 42 років, з вагою від 60,6 до 81,1 кг.

20. Результати ефективності

Результати впливу летермовіра в стані рівноважної концентрації на рівні дигоксину в плазмі крові після разового перорального приймання дигоксину підсумовані в таблиці нижче. Для 5 з 24 учасниць не вдалося точно визначити $AUC_{0-\infty}$ дигоксину.

Отже, середні геометричні відношення (GMR) і ДІ були розраховані тільки для AUC_{0-last} . GMR ([дигоксин + летермовір] / дигоксин) і 90% ДІ для AUC_{0-last} дигоксину становили 87,60 [79,96, 96,21], а для C_{max} дигоксину становили 75,00 [63,35, 88,79].

Резюме статистичної оцінки впливу летермовіра на фармакокінетику дигоксину (на основі парних даних ФК):

Параметр	Геометричне середнє LS ^a		GMR %	90% ДІ, % ^b	р-величина	
	Разова доза 0,5 мг дигоксину (еталон)	Разова доза 0,5 мг дигоксину + 240 мг летермовіра двічі на добу (випробування)			Період	Послідовність
нг/мл	2,360	2,145	75,00	63,35 - 88,79	0,5456	0,9247
AUC_{0-last} , нг*год./мл	36,21	31,72	87,60	79,96 - 96,21	0,2337	0,8013

^a n=22 для еталону і випробування

^b 90% довірчі інтервали для GMR (співвідношення геометричних середніх)

Таблиця вихідних даних 2A: Заклучний звіт про клінічну фармакокінетику (CD110044, версія 2.0, 26 листопада 2012 року)

Вторинною фармакологічною метою цього випробування було оцінити ФК летермовіра в стані рівноважної концентрації. Ці ФК результати показали, що для летермовіра в дозі 240 мг два рази на добу рівноважний стан був досягнутий протягом 6 днів приймання.

Фармакокінетичні результати летермовіра після введення летермовіра в дозі 240 мг два рази на добу протягом 6 днів (11 доз) (парні дані ФК):

	Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	240 мг летермовіра 2 рази на добу (парні дані)
	N	22
	C0h, нг/мл	1948±1049
	Cmin, нг/мл	1683±1033
	Css,max, нг/мл	9844±2716
	Tmax, год.	2,00 (1,50-3,00)
	Css,av, нг/мл	4269±1336
	AUCt,ss, нг*год./мл	51051±16068
	CL/F, л/год.	5,095±1,442
	Таблиця вихідних даних 3: Заключний звіт про клінічну фармакокінетику (CD110044, версія 2.0, 26 листопада 2012 року)	
21. Результати безпеки	<p>Серйозних небажаних явищ (СНЯ) в частині С дослідження не було, як і випадків відміни лікування через небажані явища.</p> <p>У частині С повідомлялося про 27 небажані реакції, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), у 12 (50,0%) учасниць, які отримували лікування летермовіром 240 мг 2 рази на добу + дигоксин 0,5 мг. Все ВЛНЯ були середньої (5) або легкої (22) тяжкості. ВЛНЯ середньої тяжкості включали один епізод нудоти, два епізоди головного болю, один епізод сонливості і один епізод болю в вухах. Найбільш частими ВЛНЯ були головний біль та шлунково-кишкові порушення, включаючи діарею і нудоту. Дев'ятнадцять (19) ВЛНЯ у 9 (37,5%) учасниць були класифіковані як умовно або можливо пов'язані з лікуванням. Найбільш частими ВЛНЯ, пов'язаними тільки з летермовіром, були головний біль і діарея.</p> <p>Шістнадцять (16) ВЛНЯ були зареєстровані у 10 (41,7%) учасниць, які отримували летермовір за схемою 240 мг два рази на добу. Все ВЛНЯ були середньої (2) або легкої (14) тяжкості. ВЛНЯ середньої тяжкості включали один епізод нудоти і один епізод запаморочення. Найбільш частими ВЛНЯ були болі в спині, головний біль і нудота. Чотирнадцять (14) ВЛНЯ у 8 (33,3%) учасниць вважалися умовно або можливо пов'язаними з лікуванням.</p> <p>Дванадцять (12) ВЛНЯ були зареєстровані у 8 (36,4%) учасниць, коли учасниці отримували тільки дозу дигоксину. За винятком одного епізоду блювоти, який був помірним, всі інші ВЛНЯ, повідомлені при схемі лікування тільки дигоксином, були легкої тяжкості. Три учасниці (13,6%) повідомили про три умовно або можливо пов'язані з дигоксином ВЛНЯ, якими були біль в животі, діарея і головний біль.</p>	

	<p>У однієї з учасниць (X) був позитивний результат сироваткового тесту на вагітність через 11 днів після останньої дози летермовіра, на 12-й день послідовності 1 під час фази вимивання. Після обговорення з дослідником і спонсором вона була виключена з дослідження до початку другого періоду лікування.</p> <p>Під час дослідження не було клінічно значущих змін біохімії, гематології, показників коагуляції та аналізу сечі.</p> <p>Було виявлено, що у більшості учасниць були нормальні результати фізичного обстеження, телеметрії, холтеровської ЕКГ, основних фізіологічних показників і параметрів ЕКГ. Значення, що виходять за межі нормального діапазону, не були розцінені дослідником як клінічно значущі, включаючи учасницю (X2), у якої було 6 епізодів АВ-блокади 2 ступеня типу Венкебаха (максимальна тривалість 67 с) на 2-й день (тільки дігосин) і 30-й день (дігосин + летермовір), що становить приблизно 1 день після введення дігосину.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Супутнє лікування летермовіром зменшувало експозицію дігосину з відношеннями геометричних середніх AUC_{0-last} і C_{max} [90% ДІ] 88% [80%, 96%] і 75% [63%, 89%], відповідно. • Стан рівноважної концентрації був досягнутий протягом 6 днів перорального введення летермовіра 240 мг два рази на добу. • Спільне введення одноразової пероральної дози 0,5 мг дігосину з пероральним летермовіром в дозі 240 мг два рази на добу в стані рівноважної концентрації було безпечним та добре переносилось здоровими учасницями, які брали участь у цьому дослідженні.

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. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
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	Фази 2а рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження для підтвердження концепції, з підбором доз, з відкритою етикеткою, для оцінки безпеки, переносимості та протівірусної активності АІС-001 протягом 14 днів прийому у пацієнтів з позитивною ЦМВ віремією в умовах превентивної стратегії
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	2 роки: з 10 квітня 2007 року (перший пацієнт, перший візит) по 15 травня 2009 року (останній пацієнт, останній візит)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це було багатоцентрове дослідження, проведене у 10 центрах у Німеччині.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб визначити зниження навантаження ДНК цитомегаловірусу людини (ЦМВЛ) після 14-денного лікування для кожного режиму дозування АІС-001, і порівняти результат з контрольною групою спостереження.

	<p>Вторинною метою цього дослідження було оцінити безпеку, фармакокінетику, переносимість та ефективність режимів дозування AIC-001, і порівняти їх з контрольною групою спостереження.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>В цілому для цього дослідження було внесено 3 поправки до протоколу. Один пацієнт був включений відповідно до початкового протоколу, а 1 пацієнт - відповідно до поправки 2 до протоколу. Поправку 1 до протоколу не було реалізовано. Більшість пацієнтів (25 з 27) були набрані у дослідження відповідно до поправки 3 до протоколу. Це було рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове дослідження з відкритою етикеткою, з 14-денним періодом лікування у 3 паралельних групах пацієнтів з трансплантацією нирок та нирок/підшлункової залози з позитивною віремією ЦМВ. Відповідно до початкового протоколу та Поправки 1 до протоколу, право на зарахування також мали пацієнти з трансплантацією кісткового мозку (аутологічною та алогенною), а в поправці 2 до протоколу на зарахування мали право пацієнти з аутологічною трансплантацією кісткового мозку.</p> <p>Дослідження проводилось у центрах дослідження (клініках з трансплантації), розташованих у Німеччині.</p> <p>Після того, як відповідні пацієнти підписали бланк інформованої згоди, їх випадковим чином розподілили до однієї з 3 груп терапії, використовуючи інтерактивну систему голосового зв'язку (IVRS). Групи терапії: AIC-001 40 мг двічі на добу (BID); AIC-001 80 мг один раз на добу (QD); та спостережний контроль (місцевий стандарт лікування). Під час скринінгу пацієнт включався в дослідження, і реєструвалися всі параметри безпеки (основні фізіологічні показники, і т. Д.). У день 1 були взяті зразки крові для оцінки (вихідної) фармакодинаміки перед терапією (оцінка навантаження ДНК ЦМВ / рівнів pp65 ЦМВ) для всіх зареєстрованих пацієнтів і фармакокінетики (концентрації в плазмі) для всіх пацієнтів, розподілених в групі терапії AIC-001. Крім того, був узятий зразок сечі для виділення ЦМВ. Після цього пацієнти, яким була призначена досліджувана терапія, отримували або 40 мг BID, або 80 мг QD AIC-001 в дні з 1 по 14 включно, в залежності від призначеного їм лікування.</p> <p>У відповідності з початковим протоколом у пацієнтів, віднесених до груп терапії AIC-001, повинні були взяті зразки крові для фармакокінетичної оцінки перед прийманням і через 1-4 години після приймання в Дні 1, 4, 8 і 11, а також вранці в День 15. Згідно з поправкою 2 до</p>

	<p>протоколу, використовувався більш широкий графік фармакокінетичного відбору проб, і у пацієнтів, віднесених до груп терапії АІС-001, повинні були відбиратися зразки крові для фармакокінетичної оцінки в Дні 1, 4 і 14 в наступні моменти часу: перед введенням, і через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12 і 24 години після. Відповідно до поправки 3 до протоколу у пацієнтів, віднесених до груп терапії АІС-001, брали зразок крові для фармакокінетичної оцінки натщесерце перед прийманням в Дні 1, 4, 8 і 11, а також вранці в Дні 15 і 22. Оскільки існувала можливість лікарської взаємодії між АІС-001 і стандартними спільно застосовуваними препаратами для підтримки трансплантата, які також є субстратами цитохрому Р450 (СYP) 3А4 (тобто циклоспорин, такролімус і еверолімус), дослідник оцінив рівні спільно застосовуваних ліків перед прийманням в Дні 1, 4, 8 і 11, а також вранці в Дні 15 і 22. Оцінка рівнів імунодепресантів за допомогою валідованого кількісного визначення проводилася в місцевій лабораторії. Мінімальні значення одночасно застосовуваних імунодепресантів і результуюче коригування дози були задокументовані в індивідуальній реєстраційній картці (ІРК). Перед введенням дози в Дні 1, 4, 8 і 11 і вранці в День 15 у всіх пацієнтів брали зразок крові для фармакодинамічної оцінки. Також відстежувалися побічні явища (ПЯ). На 15-й день (або в день дострокового вилучення, якщо це може бути застосовано), був узятий другий зразок сечі для виділення ЦМВ. Після завершення періоду дослідження всі пацієнти пройшли оцінку кінця дослідження на 29 день. Пацієнти, які на 15 день все ще були позитивними на ЦМВ, або мали ознаки і симптоми інфекції ЦМВ або синдрому ЦМВ, були переведені на стандартне лікування ЦМВ відповідно до стандартної клінічної практикою для цього центру.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти з позитивним результатом на ЦМВ (в крові, визначеним у місцевій лабораторії), і які підходять для проведення превентивної терапії відповідно до місцевої практики, були допущені до включення. Для включення в це дослідження всі пацієнти повинні були відповідати таким критеріям під час скринінгу:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підписати письмову форму інформованої згоди; 2. Бути здатним та готовим виконувати вимоги протоколу; 3. Бути у віці щонайменше 18 років під час скринінгу; 4. Пацієнти чоловічої статі мають погодитися використовувати прийнятну форму контрацепції, тобто подвійні бар'єрні методи, зі своїм статевим партнером під час участі у дослідженні та протягом 3 місяців після візиту наприкінці дослідження; або

	<p>5. Пацієнтки мають бути в постменопаузі (старші за 50 років, у яких в анамнезі не було менструацій протягом як мінімум 24 місяців) або хірургічно стерилізовані;</p> <p>У початковому протоколі пацієнтки повинні були додатково мати рівень фолікулостимулюючого гормону, що перевищує верхню межу норми для жінок репродуктивного віку.</p> <p>6. Позитивний аналіз на ЦМВ у крові (тест в місцевій лабораторії) та придатність для превентивної терапії відповідно до місцевої клінічної практики;</p> <p>7. Реципієнт трансплантата нирки або нирки/підшлункової залози. У початковому протоколі і поправці 2 до протоколу могли бути включені також реципієнти трансплантації кісткового мозку (аутологічної або алогенної в початковому протоколі, і аутологічної - в поправці 2 до протоколу).</p>									
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="767 801 927 869">Досліджуваний лікарський засіб</th> <th data-bbox="927 801 1278 869">Сила дії і спосіб застосування</th> <th data-bbox="1278 801 1453 869">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="767 869 927 902">AIC-001</td> <td data-bbox="927 869 1278 902">40 мг BID перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг)</td> <td data-bbox="1278 869 1453 902">BX0284S</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 902 927 958">AIC-001</td> <td data-bbox="927 902 1278 958">80 мг QD перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг)</td> <td data-bbox="1278 902 1453 958">BX0284S</td> </tr> </tbody> </table> <p>Тривалість лікування: період терапії становив 14 днів.</p>	Досліджуваний лікарський засіб	Сила дії і спосіб застосування	Номер серії	AIC-001	40 мг BID перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг)	BX0284S	AIC-001	80 мг QD перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг)	BX0284S
Досліджуваний лікарський засіб	Сила дії і спосіб застосування	Номер серії								
AIC-001	40 мг BID перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг)	BX0284S								
AIC-001	80 мг QD перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг)	BX0284S								
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти, віднесені до контрольної групи спостереження, не отримували терапію AIC-001, але отримували місцеве стандартне лікування ЦМВ відповідно до звичайної клінічної практики для цього центру. Після включення в дослідження наступні 14 днів місцевого стандартного лікування використовувалися для порівняння з 14-денним періодом терапії AIC-001.</p>									
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>не застосовується</p>									
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Аналіз проводився як для популяції лікованих згідно з протоколом (PP), так і для популяції всіх включених в дослідження (ITT). Для всіх аналізів останнє зареєстроване значення перед першою дозою досліджуваного препарату використовувалося в якості вихідного, якщо не вказано інше.</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності було зниження навантаження ДНК ЦМВ (оцінюється за допомогою ПЛР [полімеразної ланцюгової реакції]) від вихідного рівня до Дня 15. Вторинні кінцеві точки ефективності включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зниження навантаження ДНК ЦМВ від вихідного рівня до Днів 4, 8 та 11; • Зниження рівня pp65 ЦМВ від вихідного рівня до Днів 4, 8, 11 та 15; • Час до кліренсу вірусу (визначається як час від Дня 1 до першої часової точки, коли навантаження ДНК ЦМВ нижче межі виявлення, зі зразками у всіх наступних часових точках нижче межі виявлення); 									

	<ul style="list-style-type: none"> • Час до кліренсу вірусу (визначається як час від Дня 1 до першої часової точки, коли рівні pp65 ЦМВ нижче межі виявлення, зі зразками у всіх наступних часових точках нижче межі виявлення); • Відсоток пацієнтів без виявленого вірусного навантаження на 15 день (визначається навантаженням ДНК ЦМВ); • Відсоток пацієнтів без виявленого вірусного навантаження на 15 день (визначається рівнями pp65ЦМВ); • Відсоток пацієнтів, які потребують терапії порятунку, ґрунтуючись на клінічних доказах загальноприйнятих ознак і симптомів ЦМВ-інфекції або ЦМВ-синдрому разом з підвищенням вірусного навантаження з 4 по 8 день (або з 11 дня, згідно кількісній оцінці місцевої лабораторії, і в цьому випадку передбачалося застосувати стандартну місцеву терапію, зазвичай застосовується в центрі). • Фармакокінетика: аналіз проводився на фармакокінетичній популяції. Фармакокінетичними кінцевими точками були мінімальні рівні АІС-001, циклоспорину, такролімусу та еверолімусу в плазмі у пацієнтів. Мінімальні рівні еверолімусу в плазмі не оцінює, оскільки жоден з пацієнтів не приймав супутній еверолімус.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Аналіз проводився на популяції безпеки. Кінцевими точками безпеки були: ПЯ, відсоток пацієнтів, які потребують коригування супутнього прийому імуносупресивних препаратів (наприклад, циклоспорину та такролімусу); і припинення прийому досліджуваного препарату. Оцінка клінічної безпеки, що проводилася під час усіх відвідувань після рандомізації, включала медичні огляди, вимірювання основних фізіологічних показників, результати електрокардіограми, лабораторні аналізи безпеки (гематологія, біохімічний аналіз сироватки і аналіз сечі), попередні і супутні ліки, а також всі зареєстровані ПЯ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дані про навантаження ДНК ЦМВ центральної лабораторії Ульмського університету і відповідне відхилення від вихідних даних (за логарифмічною шкалою) були підсумовані окремо для кожного моменту часу в кожній групі терапії. Залежно від місцевої практики (і, отже, якщо вони були зібрані), дані про навантаження ДНК ЦМВ місцевих лабораторій і відповідне відхилення від вихідних даних (за логарифмічною шкалою) підсумовувати окремо для кожного моменту часу в кожній групі терапії і в кожному центрі. Основна увага приділялася даним центральної лабораторії Ульмського університету.</p>

В якості додаткового допоміжного аналізу, відхилення від вихідного рівня навантаження ДНК ЦМВ в даних центральної лабораторії Ульмського університету (за логарифмічною шкалою) було проаналізовано з використанням аналізу коваріаційної моделі з повторними вимірами, з моментом часу, терапією і впливом моменту часу на терапію, включеними як фіксовані фактори, вихідним навантаженням ДНК ЦМВ (за логарифмічною шкалою), включеним в якості коваріати, і пацієнтом, включеним в якості випадкового ефекту. Відхилення від вихідних значень порівнювали з нулем (вказуючи на відсутність змін порівняно з вихідним рівнем) для кожного моменту часу в кожній групі терапії (первинне порівняння), а також між кожною дозою АІС-001 та контрольною групою та між режимами дозування для АІС-001 для кожної точки часу (вторинне порівняння). Загальне відхилення від вихідних значень порівнювали між кожною дозою АІС-001 і контрольною групою, а також між режимами дозування АІС-001. Для кожного порівняння були представлені точкова оцінка, відповідний 95% довірчий інтервал і Р-величина. Основна перевірена гіпотеза полягала в тому, чи було середнє зниження від вихідного рівня навантаження ДНК ЦМВ для кожної дози АІС-001 рівним нулю. Дані по навантаженню ДНК ЦМВ нижче межі кількісного визначення (LoQ) були включені в аналіз з використанням половини LoQ (за логарифмічною шкалою). Допущення про нормальність і однорідності дисперсії були оцінені шляхом перевірки графіків нормальної вірогідності і графіків залишків. Оскільки у запропонованого підходу немає прямого непараметричного еквівалента, результати слід інтерпретувати з певною обережністю, якщо ці припущення явно не виконуються.

Дані центральної лабораторії Ульмського університету і місцевих лабораторій по рр65 ЦМВ і відповідне відхилення від вихідних даних були узагальнені аналогічно даним по навантаженню ДНК ЦМВ, але без використання логарифмічного перетворення. Відхилення рр65 ЦМВ від вихідного рівня аналізувалося таким же чином, як і відхилення навантаження ДНК ЦМВ від вихідного рівня, знову без використання логарифмічного перетворення. Час до кліренсу вірусу порівнювали між групами терапії з використанням лог-рангового тесту. Пацієнти без вірусного кліренсу були включені як цензуровані спостереження. Крім того, графіки Каплан-Мейера були побудовані окремо по групах терапії.

	<p>Відсоток пацієнтів з не виявленим вірусним навантаженням (підсумованих за кожною змінною) в кінці дослідження і відсоток пацієнтів, які потребують терапії порятунку, підсумовувалися по групах терапії. Формальний фармакокінетичний аналіз не проводився. Дані про концентрацію АІС-001 в плазмі підсумовували за рівнем дози і моментом часу, а також за рівнем дози, моментом часу і типом супутнього лікарського засобу (наприклад, циклоспорину або такролімусу). Дані про концентрацію в плазмі основного імунодепресанту (циклоспорину і такролімусу) були узагальнені по групах терапії і моментах часу. Мінімальні рівні АІС-001 порівнювали з історичними даними здорових добровольців.</p> <p>Всі інші кінцеві точки ефективності, безпеки та демографії були тільки узагальнені.</p>
<p>19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для включення в це дослідження всі пацієнти повинні були відповідати таким критеріям під час скринінгу:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підписати письмову форму інформованої згоди; 2. Бути здатним та готовим виконувати вимоги протоколу; 3. Бути у віці щонайменше 18 років під час скринінгу; 4. Пацієнти чоловічої статі мають погодитися використовувати прийнятну форму контрацепції, тобто подвійні бар'єрні методи, зі своїм статевим партнером під час участі у дослідженні та протягом 3 місяців після візиту наприкінці дослідження; або 5. Пацієнтки мають бути в постменопаузі (старші за 50 років, у яких в анамнезі не було менструацій протягом як мінімум 24 місяців) або хірургічно стерилізовані; <p>У початковому протоколі пацієнтки повинні були додатково мати рівень фолікулостимулюючого гормону, що перевищує верхню межу норми для жінок репродуктивного віку.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Позитивний аналіз на ЦМВ у крові (тест в місцевій лабораторії) та придатність для превентивної терапії відповідно до місцевої клінічної практики; 7. Реципієнт трансплантата нирки або нирки/підшлункової залози. У початковому протоколі і поправці 2 до протоколу могли бути включені також реципієнти трансплантації кісткового мозку (аутологічної або аlogenної в початковому протоколі, і аутологічної - в поправці 2 до протоколу).
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати ефективності: хоча розмір вибірки був невеликим в цьому експериментальному дослідженні для підтвердження концепції, у жодного пацієнта, який одержував терапію в ході дослідження, не розвинулося захворювання ЦМВ. З 17 пацієнтів, які отримували АІС-001 протягом 14 днів, 13 пацієнтів мали вимірюване вірусне навантаження ЦМВ в плазмі з оцінкою ПЛР в 1-й день, а у 10 з цих 13 пацієнтів</p>

	<p>спостерігалось зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день; максимальне зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день склало 2,6 log10. Крім того, AIC-001 був використаний для успішного лікування пацієнта, у якого був штам мультирезистентного ЦМВ, стійкий до комерційних препаратів проти ЦМВ ганцикловіру, цидофовіру і фоскарнету. Таким чином, можна зробити висновок, що доказ концепції для AIC-001 було отримано.</p> <p>Ефективність AIC-001 в цьому дослідженні відкритого дизайну була порівнянна з лікуванням спостереження. У контрольній групі спостереження різке відхилення середнього зниження вірусного навантаження у порівнянні з вихідним рівнем спостерігалось на 4-й день, а вірусне навантаження залишалось аналогічним між 4 і 15 днями. У групах терапії AIC-001 вірусне навантаження залишалось однаковим між 1-м і 11 днями, і різке відхилення середнього зміни вірусного навантаження у порівнянні з вихідним рівнем спостерігалось між 11 і 15 днями. На 15-й день спостерігалось статистично значуще відхилення вірусного навантаження у порівнянні з вихідним рівнем як в групах терапії AIC-001, так і в контрольній групі спостереження.</p> <p>Фармакокінетичні результати: терапія з режимом дозування AIC-001 40 мг BID або 80 мг QD приводила до однаково високих рівнів AIC-001 перед дозою. Рівноважні мінімальні рівні були досягнуті на 4-й день. Між 4 і 15 днями значення AIC-001 перед введенням дози в рівноважних умовах варіювалися від 130,97 мкг/л до 1504,41 мкг/л в групі терапії AIC-001 40 мг BID, і від 25,80 мкг/л до 1796,51 мкг/л в групі терапії AIC-001 80 мг QD. Середні значення AIC-001 перед введенням дози були вище у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки і нирки/підшлункової залози, в обох групах лікування AIC-001, 40 мг BID і 80 мг QD, ніж у здорових суб'єктів в дослідженнях фази 1. Внутрішньо-індивідуальна варіабельність рівнів AIC-001 перед дозою була низькою, що призводило до відносно постійних значень перед дозою протягом всієї тривалості лікування.</p> <p>При одночасному застосуванні з AIC-001 не було потрібно якихось серйозних коригувань доз імунодепресантів.</p>
21. Результати безпеки	<p>В цілому, 14-денна терапія AIC-001 40 мг BID і 80 мг QD переносилася добре. Під час дослідження випадків смерті не було. Всього під час дослідження у 2 пацієнтів були зареєстровані 3 СПЯ, пов'язані з терапією (порушення функції нирок, аневризма артеріовенозної фістули і ниркове лімфоцеле), і жодне з них не вважалось дослідником пов'язаним з досліджуваним препаратом.</p>

	<p>Найбільш часто зазначеними ПЯ у більш ніж 1 пацієнта в будь-якій групі терапії були інфекція сечовивідних шляхів, артеріальна гіпертензія, ринофарингіт і набряк. Про жодне з найбільш часто зазначених ПЯ не повідомлялося більш ніж у 2 пацієнтів в кожній групі терапії, і ні про які інші ПЯ не повідомлялось більш ніж у 1 пацієнта в кожній групі терапії. Більшість зазначених ПЯ вважалися дослідником не пов'язаними з досліджуванним препаратом і помірними по тяжкості. Жодне із зазначених ПЯ не вважалось дослідником важким. Тільки 5 ПЯ, зареєстровані у 3 пацієнтів, вважалися можливо пов'язаними з досліджуванним препаратом: 4 ПЯ у 2 пацієнтів в групі АІС-001 40 мг ВІД (гастроентерит, ринофарингіт, задишка і підвищення рівня креатиніну в крові), і 1 ПЯ у 1 пацієнта в групі АІС-001 80 мг QD (диспепсія).</p> <p>Для більшості пацієнтів найбільше відхилення від вихідного рівня значень лабораторної гематології та хімічного складу сироватки було в межах норми.</p> <p>Змін основних фізіологічних показників, результатів медичного огляду або ЕКГ у порівнянні з вихідним рівнем, які дослідник вважав би клінічно значущими, не було.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p>У цьому пошуковому дослідженні ДНК пероральне введення АІС-001 обмеженому числу пацієнтів ясно продемонструвало успішний результат, що підтверджує концепцію. З 17 пацієнтів, які отримували АІС-001 протягом 14 днів, 13 пацієнтів мали вимірюване вірусне навантаження ЦМВ в плазмі з оцінкою ПЛР на 1-й день, а у 10 з цих 13 пацієнтів спостерігалось зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день; максимальне зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день склало 2,6 log₁₀. Крім того, АІС-001 був використаний для успішного лікування пацієнта, що мав штам ЦМВ, мультирезистентний до комерційних препаратів проти ЦМВ ганцикловіру, цидофовіру і фоскарнету.</p> <p>У жодного пацієнта, пролікованого в ході дослідження, не розвинулося захворювання ЦМВ.</p> <p>Для всіх груп терапії статистично значуще зниження вірусного навантаження ЦМВ в плазмі з ПЛР спостерігалось між 1 і 15 днями, і не спостерігалось статистично значущої різниці між контрольною групою спостереження і групами терапії АІС-001 на 15 день. Таким чином, можна зробити висновок, що ефективність АІС-001 в цьому дослідженні з відкритим дизайном була порівнянна з лікуванням спостереження.</p>

У кожній із груп терапія АІС-001 приводила до аналогічної і однаково високої концентрації АІС-001 в плазмі перед введенням дози. Рівноважні мінімальні рівні були досягнуті в День 4. Внутрішньо-індивідуальна варіабельність рівнів АІС-001 перед дозою була низькою, що призводило до відносно постійних значень перед дозою протягом всієї тривалості лікування. У всіх пацієнтів виміряні середні мінімальні рівні при добовій дозі 80 мг АІС-001 були постійно вище, ніж рівень ЕС90 АІС-001, отриманий в експериментах *in vitro* та скоригований на зв'язування з білками плазми. З цього можна зробити висновок, що розробка подальших досліджень з оптимізації дози з використанням режиму дозування АІС-001 один раз на добу є виправданою.

В цілому, АІС-001 при прийомі 40 мг BID і 80 мг QD протягом 14 днів виявився в цілому безпечним і добре переносився в цій популяції пацієнтів з трансплантованими кістковим мозком, нирками і нирками / підшлунковою залозою. Про це свідчить невелика кількість НЯ і клінічно значущих змін лабораторних параметрів, а також відсутність клінічно значущих змін основних фізіологічних показників, результатів медичного огляду та параметрів ЕКГ.

У межах невеликого розміру вибірки і тривалості лікування 14 днів результати підтверджують сприятливе співвідношення ризик-користь для АІС-001.

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	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для оцінки безпеки, переносимості та протівірусної активності 12-тижневого курсу лікування новим антивірусним препаратом проти ЦМВ людини.
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	3 30 березня 2010 р. (перший пацієнт, перше відвідування) по 17 жовтня 2011 р. (останній пацієнт, останнє відвідування)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Двадцять три (23) центри в Німеччині та Сполучених Штатах Америки (США) брали участь в цьому випробуванні. З 23 центрів 19 зарахували пацієнтів в цьому дослідженні.
9. Кількість досліджуваних	Планувалося зарахувати 132 пацієнта, де кожна група активних доз складалася з 44 пацієнтів, які відповідали вимогам (щоб забезпечити 33 пацієнта з випадковим призначенням 60 мг, 120 мг та 240 мг летермовіра, плюс 11 пацієнтів з випадковим призначенням плацебо). Сто тридцять три (133) пацієнта були рандомізовані (33 пацієнти у групах летермовіра та плацебо 60 та 120 мг/добу та 34 пацієнти у групі летермовіра 240 мг/добу), і всі були включені до популяції повного аналізу (ППА), за винятком 2 пацієнтів із групи летермовіра 120 мг/добу, які не отримували досліджуваних ліків.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб порівняти безпеку і ефективність трьох різних доз летермовіра з відповідним плацебо. Частота і час початку «неефективності профілактики цитомегаловірусу людини (ЦМВЛ)» для запобігання активній реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування у серопозитивних до ЦМВЛ реципієнтів алогенних клітин-попередників крові людини (КПКЛ) порівнювали між кожною групою активного препарату в порівнянні з плацебо.</p> <p>Вторинною метою цього дослідження було порівняння трьох різних доз летермовіра і плацебо щодо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фармакокінетики (ФК) летермовіра в рівноважному стані для встановлення залежності «експозиція-ефект»; • впливу летермовіра на циклоспорин, такролімус, сиролімус та еверолімус, що застосовуються одночасно; • частоти і часу до початку ураження ЦМВЛ органів-мішеней; • частоти і часу до початку тільки системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ; • частоти і часу до початку припинення приймання досліджуваного препарату протягом 84-денного періоду лікування.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження визначення оптимальної дози з метою вивчення 3 різних доз летермовіра, що вводяться перорально протягом 84 днів, в порівнянні з плацебо у пацієнтів після трансплантації КПКЛ для запобігання активній реплікації шляхом повторного інфікування або реактивації у серопозитивних до ЦМВЛ пацієнтів. Дев'ятнадцять (19) дослідних центрів (клінік трансплантології), розташованих в Німеччині і США, включили пацієнтів в це дослідження.</p> <p>Реципієнти алогенних КПКЛ, які відповідають критеріям, отримували 1 з 3 доз летермовіра (60 мг, 120 мг або 240 мг) один раз на добу або плацебо 1 раз на добу. Пацієнти були послідовно включені в групи з різними дозами, починаючи з групи з найнижчою дозою. Після чого пацієнти були рандомізовані для отримання летермовіра або плацебо в співвідношенні 3: 1.</p> <p>Для постійної оцінки безпеки груп кожної дози і забезпечення безпечного проведення випробування був створений незалежний комітет з моніторингу безпеки. Цей комітет оцінив всю доступну інформацію про безпеку разом з даними про експозицію досліджуваного лікарського засобу, коли кожні 22 пацієнта були рандомізовані.</p>

	<p>Під час планових щотижневих відвідувань центральна і місцева лабораторії ЦМВЛ тестували зразки крові пацієнтів з метою виявлення активної реплікації ЦМВЛ. Центральна лабораторія ЦМВЛ перевірила наявність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ЦМВЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в плазмі крові. Місцеві лабораторії проводили оцінки відповідно до своїх стандартів за допомогою ПЛР ДНК ЦМВЛ або тестування на антигенемію pp65.</p> <p>У дослідженні в першу чергу оцінювалася первинна кінцева точка «неефективність профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування в якості запобігання активній реплікації у серопозитивних до ЦМВЛ пацієнтів.</p> <p>«Неефективність профілактики ЦМВЛ» була визначена як:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Якщо у пацієнта розвинулась системна виявлювана реплікація ЦМВЛ, визначена: <ul style="list-style-type: none"> - Два зразки крові на ЦМВЛ, що дали позитивний результат в місцевій лабораторії, які були отримані в різні послідовні моменти часу (тобто, відсутність негативних зразків в будь-який проміжний момент часу), і які призвели до припинення приймання досліджуваного препарату і початку лікування альтернативним антивірусним препаратом проти ЦМВЛ. - Крім того, 1 зразок крові на ЦМВЛ в будь-який з 2 моментів часу, що дав позитивний результат в місцевій лабораторії, повинен дати позитивний результат в центральній лабораторії. Або • Якщо у пацієнта розвинулося захворювання органів-мішеней, викликане ЦМВЛ, за визначенням Ljungman і ін., «Визначення цитомегаловірусної інфекції та захворювання у реципієнтів трансплантата» (Клінічні інфекційні хвороби 2002; 34: 1094-7).
12. Основні критерії включення	<p>Для включення в це дослідження всі пацієнти повинні були відповідати таким критеріям під час скринінгу:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти чоловічої або жіночої статі будь-якої етнічної приналежності в віці ≥ 18 років в день надання інформованої згоди. 2. Серопозитивність на антитіла імуноглобуліну G (IgG) до ЦМВЛ за результатами тестування в місцевій лабораторії протягом 1 року до трансплантації (якщо пацієнт отримувал лікування антитілами IgG до ЦМВЛ, тест повинен бути виконаний за \geq ніж 30 днів після введення антитіл IgG до ЦМВЛ). При повторних аналізах 1 позитивний тест на ЦМВЛ підтверджує, що пацієнт серопозитивний на IgG до ЦМВЛ.

3. Перша алогенна трансплантація КПКЛ виконана протягом 40 днів до рандомізації по одному з наступних діагнозів: лейкемія, лімфома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, множинна мієлома, мієлодиспластичне і мієлопроліферативне порушення.
4. Реципієнт аллогенного спорідненого чи не спорідненого донорського кісткового мозку, ідентичного за лейкоцитарним антигеном людини А, В, С, DR, або реципієнт клітин-попередників периферичної крові з використанням типування з високою роздільною здатністю.
5. Докази приживлення трансплантата після трансплантації (абсолютна кількість нейтрофілів залишається $\geq 500/\text{мм}^3$ протягом як мінімум 3 послідовних днів відбору проб, підтверджене як мінімум двома тестами в місцевій лабораторії).
6. Активна реплікація ЦМВЛ, що не виявляється при стандартній оцінці ЦМВЛ в місцевій лабораторії (pp65 або ПЛР на ЦМВЛ) протягом 5 днів до початку досліджуваного лікування.
7. Здатність ковтати таблетки.
8. Пацієнти чоловічої статі, які були хірургічно стерильними (наприклад, після вазектомії) або які погодилися використовувати адекватний метод контрацепції під час участі в випробуванні і протягом як мінімум 2 повних місяців після останнього відвідування випробування і заключного обстеження. Адекватний метод контрацепції визначався як статеве утримання або одинарний бар'єрний метод з їхнім сексуальним партнером.

Пацієнти жіночої статі, які були хірургічно стерильними (наприклад, двостороння резекція маткових труб або оварієктомія) або в постменопаузі (яка визначається як в віці > 50 років, або у яких в анамнезі не було менструацій протягом як мінімум 24 місяців).

Або

Пацієнти жіночої статі дітородного віку, які погодилися використовувати адекватний метод контрацепції під час участі в випробуванні і протягом як мінімум 1 повного місяця після останнього відвідування випробування і заключного обстеження. Адекватний метод контрацепції визначався як статева стриманість, одинарний бар'єрний метод, адекватна гормональна контрацепція (повинна початися не пізніше ніж за 7 днів до скринінгу) або внутрішньоматковий засіб (повинен бути розміщений не менше ніж за 2 місяці до скринінгу).
9. Негативний аналіз крові на бета-хоріонічний гонадотропін людини для жінок.
10. Надання письмової інформованої згоди на участь у цьому випробуванні.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="737 197 869 241">Досліджуваний препарат</th> <th data-bbox="876 197 1332 241">Доза та спосіб застосування</th> <th data-bbox="1339 197 1455 241">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="737 241 869 275">Летермовір</td> <td data-bbox="876 241 1332 275">Пероральні таблетки 60 мг раз на добу (когорта 60 мг)</td> <td data-bbox="1339 241 1455 275">4184701Т</td> </tr> <tr> <td data-bbox="737 275 869 309"></td> <td data-bbox="876 275 1332 309">Пероральні таблетки 120 мг раз на добу (когорта 120 мг)</td> <td data-bbox="1339 275 1455 309">4184801Т</td> </tr> <tr> <td data-bbox="737 309 869 324"></td> <td data-bbox="876 309 1332 324">Пероральні таблетки 2x120 мг раз на добу (когорта 240 мг)</td> <td data-bbox="1339 309 1455 324">430400 IT</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза та спосіб застосування	Номер серії	Летермовір	Пероральні таблетки 60 мг раз на добу (когорта 60 мг)	4184701Т		Пероральні таблетки 120 мг раз на добу (когорта 120 мг)	4184801Т		Пероральні таблетки 2x120 мг раз на добу (когорта 240 мг)	430400 IT
	Досліджуваний препарат	Доза та спосіб застосування	Номер серії										
Летермовір	Пероральні таблетки 60 мг раз на добу (когорта 60 мг)	4184701Т											
	Пероральні таблетки 120 мг раз на добу (когорта 120 мг)	4184801Т											
	Пероральні таблетки 2x120 мг раз на добу (когорта 240 мг)	430400 IT											
Тривалість лікування: Період лікування становив 12 тижнів (84 дні).													
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти, віднесені до групи плацебо, не отримували лікування летермовіром, але отримували відповідне плацебо, яке приймали перорально 1 раз на добу (номер серії: 4206301Т).												
15. Супутня терапія	Не застосовується												
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Аналізи ефективності були виконані для ППА, з МБПП як вторинною популяцією для додаткового аналізу.</p> <p>Основними кінцевими точками ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота випадків «неефективності профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування; • час до настання «неефективної профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування. <p>Тест рівної ймовірності проводився з попарними точними критеріями Фішера для кожної групи активного лікування в порівнянні з плацебо (альфа = 0,05). Тест рівного часу до початку був проведений за допомогою парних логрангових критеріїв і оцінок Каплана-Мейера для медіанного часу. Пацієнти піддавалися цензурі на дату останнього прийому випробуваного препарату, якщо кінцева точка не була досягнута. Аналізи чутливості первинних кінцевих точок були виконані для множини пацієнтів без порушень протоколу (МБПП). Крім того, були розраховані критерії Кохрана-Мантеля-Гензеля (КМГ) для захворюваності, щоб врахувати вплив країни і коригування дозування імунодепресантів як для ППА, так і для МБПП.</p> <p>Вторинними кінцевими точками ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота і час до початку тільки ураження ЦМВЛ органів-мішеней протягом 84-денного періоду лікування. • Частота та час до початку системної виявленої реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування. • частота і час до початку припинення приймання досліджуваного препарату протягом 84-денного періоду лікування. <p>Ті ж аналізи, що і для первинних кінцевих точок, були виконані як для ППА, так і для МБПП для вторинних кінцевих точок.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Фармакокінетичний аналіз використовував популяційний фармакокінетичний підхід (ПОПФК) із застосуванням режиму рідкісної вибірки. Всі аналізи ФК проводили на фармакокінетичній множині. Вона складалася з усіх пацієнтів, які отримували досліджувані ліки і мали єдину точку концентрація в плазмі-час, включену в аналіз ФК.</p>												

	<p>Вторинними кінцевими точками ФК були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Найнижчі рівні летермовіра. • Проби ФК для летермовіра з документуванням дати та часу на 8 або 15 день, що відповідає стану рівноважної концентрації. • Рівні імунодепресанта циклоспорину, такролімусу, сиролімусу і еверолімусу в крові перед прийманням і коригування їхньої дози. <p>Були представлені наступні параметри, які були отримані з використанням 1-компаратментної моделі, яка найкращим чином відповідає критеріям стабільності моделі: кліренс (CL), об'єм розподілу (VD), константа швидкості абсорбції (KA), варіабельність CL між учасниками (BSV-% CV), варіабельність VD між учасниками (BSV-% CV), варіабельність KA між учасниками (BSV-% CV), пропорційна залишкова помилка (% CV), адитивна залишкова помилка (% CV) і максимальна концентрація в плазмі, прогнозована моделлю (C_{max}), рівноважна концентрація в плазмі (C_{ss}), мінімальна концентрація в плазмі (C_{min}) і площа під кривою при рівноважній концентрації (AUC_{ss}).</p> <p>Крім того, вплив коваріат, специфічних для пацієнта; оцінювали вік, масу тіла, індекс маси тіла, кліренс креатиніну за ФК параметрами. Аналогічним чином оцінювалися такі категоріальні коваріати: стать (чоловік / жінка), раса, супутні препарати, якщо є (одночасний прийом циклоспорину, такролімусу, сиролімусу, еверолімусу, ацикловіру, валацикловіру або фамцікловіра). Представлені основні результати ПОПФК, а повна інформація про всі аналізи і параметри ПОПФК представлена в окремому звіті.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Всі аналізи безпеки були проведені для множини безпеки (МБ).</p> <p>Вторинними кінцевими точками безпеки були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Характер, частота, тривалість, тяжкість і причинність небажаних явищ (НЯ). • Лабораторні показники безпеки. • Основні фізіологічні показники (систоличний та діастолічний артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла), стандартна електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях і фізикальне обстеження. <p>Всі параметри безпеки і переносимості (НЯ, відсоток пацієнтів, які потребують коригування одночасного приймання імуносупресивних препаратів [наприклад, циклоспорину та такролімусу], фізичне обстеження, основні фізіологічні показники, результати ЕКГ, лабораторні тести безпеки [гематологія, коагуляція, біохімія і аналіз сечі],</p>

	<p>препарати, що приймалися до дослідження, і супутні препарати) були перераховані по пацієнтах і групах лікування.</p> <p>Дані про безпеку також були зведені в таблицю по групах лікування. Частота «зумовлених аномальних змін» (ЗАЗ) була перевірена на статистичну значущість з використанням точного критерію Фішера (відповідно до первинної кінцевої точки) для перевірки кожної активної дози в порівнянні з плацебо на частоту аномалій.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Всі статистичні результати були отримані з використанням SAS версії 8.2.</p> <p>ППА була основною популяцією аналізу, і складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримували досліджувані ліки принаймні один раз і мали принаймні 1 оцінку ЦМВЛ (або місцевої, або центральної лабораторії) після рандомізації.</p> <p>МБПП являла собою вторинну додаткову аналітичну популяцію, і складалася з підгрупи пацієнтів з ППА без серйозних порушень протоколу.</p> <p>МБ складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які хоча б один раз отримували досліджувані ліки. МБ використовували для аналізу безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для первинних кінцевих точок ефективності гіпотеза про рівність частоти випадків між кожним активним лікуванням і плацебо була перевірена з використанням точного критерію Фішера, а час до початку лікування порівнювався між кожною групою активного лікування і плацебо з використанням логрангового критерію (ППА і МБПП). • Для вторинних кінцевих точок ефективності кінцеві точки частоти випадків були проаналізовані з використанням точного критерію Фішера, а час до настання кінцевих точок було проаналізовано за допомогою логрангового критерію (ППА і МБПП). • Як для первинних, так і для вторинних кінцевих точок, попарні порівняння між групами активного лікування проводилися з використанням точного критерію Фішера і логрангового критерію, як і для кожної групи активного лікування і плацебо (ППА і МБПП). • Частота «неефективності профілактики ЦМВЛ» аналізувалася за допомогою критерію КМГ, стратифікованого за ефектом країни і коригування доз імунодепресантів (ППА і МБПП). • Аналізи чутливості: Взаємозв'язок між використаною дозою та отриманою реакцією щодо частоти випадків «неефективності профілактики ЦМВЛ» досліджували за допомогою логістичної регресії, з дозою як постійною змінною (ППА і МБПП). Аналіз був повторений з виключеними учасниками, які не завершили дослідження (ППА).

	<ul style="list-style-type: none"> • Взаємозв'язок між дозою і відповіддю з точки зору часу до «неефективності профілактики ЦМВЛ» був досліджений за допомогою логрангового критерію для визначення тенденції (ППА). • Передбачені моделлю параметри експозиції при рівноважній концентрації, такі як C_{ss}, C_{max}, C_{min} і площа під кривою залежності концентрація-час протягом інтервалу дозування ($AUC(0-\tau)$) розраховувалися з оцінок параметрів POSTHOC в рамках фінальної програми NONMEM® для коваріантної моделі нелінійного моделювання зі змішаними ефектами (ICON, Napover MD). Взаємозв'язок між прогнозованою моделлю експозицією летермовіра (при рівноважній концентрації) і первинними кінцевими точками (частота і час до настання «неефективності профілактики ЦМВЛ»), а також кінцевими точками безпеки була оцінена з використанням статистичних моделей.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої або жіночої статі будь-якої етнічної приналежності в віці ≥ 18 років в день надання інформованої згоди.
20. Результати ефективності	<p>Після 84-денного періоду лікування частота випадків неефективності профілактики ЦМВЛ (визначається як всі пацієнти, у яких розвинулася системна виявлювана реплікація ЦМВЛ і / або захворювання ЦМВЛ органів-мішеней, або які припинили лікування до 84-го дня з інших причин [НЯ, смерть, недотримання протоколу, відкликання згоди або інше]), очевидно, знижувалася в групах зі збільшенням дози летермовіра (48,5%, 32,3% і 29,4% пацієнтів в групах 60, 120 і 240 мг/добу, відповідно), і була найвищою в групі плацебо (63,6% пацієнтів).</p> <p>При порівнянні груп активного лікування з плацебо статистично значуще зниження частоти неефективності профілактики ЦМВЛ спостерігалось в групах 120 мг/добу летермовіра ($p = 0,014$) і 240 мг/добу летермовіра ($p = 0,007$).</p> <p>Аналіз чутливості в МБПП показав статистично значуще зниження частоти неефективності профілактики ЦМВЛ в групі летермовіра 240 мг/добу ($p = 0,019$).</p> <p>Аналогічні результати спостерігалися, коли учасники, що не завершили курс лікування з причин, не пов'язаних з профілактикою, були виключені з аналізу ($p = 0,046$ і $p = 0,001$ в групах 120 і 240 мг/добу летермовіра відповідно, хоча межа статистично значуща для групи летермовіра 120 мг/добу), а також при контролі для впливу центру ($p < 0,001$ і $p < 0,001$, відповідно) і країни ($p = 0,011$ і $p = 0,005$, відповідно).</p>

Аналіз частоти неефективності профілактики ЦМВЛ за 84-денний період лікування (учасники, що не завершили дослідження, відносяться до неефективності лікування; ППА)

	Летермовір 60 мг/доба N = 33	Летермовір 120 мг/доба N = 31	Летермовір 240 мг/доба N = 34	Плацебо N = 33
Вірусологічна невдача, n (%)				
Так ^a	16 (48,5)	10 (32,3)	10 (29,4)	21 (63,6)
Неефективність профілактики ЦМВЛ	7 (21,2)	6 (19,4)	2 (<5,9)	12 (36,4)
Інші припинення участі	9 (27,3)	4 (12,9)	8 (23,5)	9 (27,3)
Ні	17 (51,5)	21 (67,7)	24 (70,6)	12 (36,4)
Відношення шансів (ДІ 95%) ^b	0,538 (0,179, 1,603)	0,272 (0,085, 0,857)	0,238 (0,075, 0,739)	
p-величина ^c	0,321	0,014	0,007	

Скорочення: ЦМВЛ = цитомегаловірус людини; ДІ = довірчий інтервал.

^a Вірусологічна невдача була визначена як всі пацієнти, у яких розвинулася системна виявлювана реплікація ЦМВЛ, розвинулося захворювання органів-мішеней ЦМВЛ або які припинили лікування до 84-го дня з інших причин (НЯ, смерть, недотримання протоколу, відкликання згоди або інші).

^b Активна доза в порівнянні з плацебо.

^c Точний критерій Фішера активної дози в порівнянні з плацебо.

Примітка: для аналізу пацієнти, які достроково припинили лікування без явищ, були зараховані в категорію «так».

Пацієнт X з групи, яка приймає 240 мг/добу, мав причину для припинення прийому досліджуваного лікування у вигляді побічного ефекту (ШК-РТПГ); тим не менш, цей пацієнт відповідав критеріям системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ до припинення лікування і, отже, був віднесений до істинної вірусологічної невдачі. Пацієнти X1 в групі 240 мг/добу і X2 в групі плацебо припинили приймати досліджувані препарати через початок прийому альтернативних препаратів проти ЦМВЛ; однак вони не відповідали критеріям системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ, і тому були зараховані в інші припинення участі.

Аналіз чутливості частоти неефективності профілактики ЦМВЛ в ППА показав статистично значуще зниження цієї частоти між групами летермовіра 240 мг / добу і плацебо з пацієнтами, які не завершили дослідження з інших причин, ніж неефективність профілактики, виключеними з аналізу (5,9% в порівнянні з 36,4%, відповідно; p = 0,003).

Коли визначення неефективності профілактики ЦМВЛ було змінено на «2 зразки крові позитивні на ЦМВЛ в місцевій лабораторії або центральній лабораторії в будь-який момент часу без проміжного негативного зразка, що призвело до призначення альтернативного антивірусного препарату проти ЦМВЛ протягом 9 днів з моменту відбору останнього зразка, і при застосуванні досліджуваного ліки протягом як мінімум 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ », частота неефективності профілактики ЦМВЛ стала статистично значуще нижче в групі летермовіра 240 мг/добу в порівнянні з плацебо (0% в порівнянні з 33,3%; p = 0,004).

Слід зазначити, що аналіз чутливості частоти неефективності профілактики ЦМВЛ у пацієнтів, які отримували лікування протягом як мінімум 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (пацієнти, що не завершили дослідження, виключені, ППА), показав статистично значуща відмінність ($p = 0,019$) між 60 мг 1 раз на добу і 240 мг 1 раз на добу, хоча дослідження не мало статистичної потужності для цього попарного порівняння між групами активного лікування.

Аналіз часу до початку неефективності профілактики ЦМВЛ показав, що зменшення часу до початку неефективності профілактики ЦМВЛ було статистично значущим для групи лєтермовіра 240 мг/добу ($p = 0,002$) в порівнянні з плацебо.

Тому вважалося малоімовірним, що спостережувана відмінність була пов'язана зі збігом випадкової вибірки, і була відкинута нульова гіпотеза про те, що групи лєтермовіра 240 мг/добу і плацебо мали ідентичні характеристики часу до явища. Результати були підтверджені аналізом чутливості, по-перше, при визначенні невдачі як «2 зразка крові на ЦМВЛ дали позитивний результат в місцевій лабораторії або центральній лабораторії в будь-який момент часу без проміжного негативного зразка, що призвело до призначення альтернативного антивірусного препарату проти ЦМВЛ протягом 9 днів після останнього зразка» ($p = 0,003$) і, по-друге, при включенні тільки тих пацієнтів, які лікувалися не менше 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування ($p = 0,004$). Слід зазначити, що аналіз чутливості часу до початку неефективності профілактики ЦМВЛ для пацієнтів, які отримували лікування протягом не менше 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (пацієнти, що не завершили дослідження, виключені, ППА), показав статистично значущу різницю ($p = 0,022$) між 60 мг 1 раз на добу і 240 мг 1 раз на добу, хоча дослідження не мало статистичної потужності для цього попарного порівняння між групами активного лікування.

Аналіз часу до настання неефективності профілактики ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (ППА)

	Лєтермовір 60 мг/доба N = 33	Лєтермовір 120 мг/доба N = 31	Лєтермовір 240 мг/доба N=34	Плацебо N = 33
Термін (дні) до настання неефективності профілактики ЦМВЛ, n (%)				
Пацієнти, яких оцінювали	33	31	34	33
Кількість (%) з явищами	7 (21,2)	6 (19,4)	2 (5,9)	12 (36,4)
Кількість (%) підданих цензурі	26 (78,8)	25 (80,6)	32 (94,1)	21 (63,6)
Медіана КМ (95% ДІ)	НО	НО	НО	НО
Мін - Макс	1-85	1-86	1-88	1-85
Мін - Макс (пацієнти з явищами)	1-42	1-15	1-8	1-21
p-величина *	0,148	0,126	0,002	

Скорочення: ДІ = довірчий інтервал; ЦМВЛ = цитомегаловірус людини; КМ = Каплан-Мейер, НО = не піддається обчисленню.

Примітка: час до настання явища було розраховано з дати рандомізації, тому було можливо, що час до настання явища становив понад 84 днів.

^a Попарне порівняння активної дози з плацебо, логранговий критерій.

Щоб відповідати визначенню первинної кінцевої точки ефективності, неефективності профілактики ЦМВЛ, пацієнти повинні були або мати системно виявлювану реплікацію ЦМВЛ, або захворювання органа-мішені, або припинити лікування до 84-го дня з інших причин. Частота і час початку систематично виявлюваної реплікації ЦМВЛ, а також частота припинення приймання досліджуваного препарату відповідали результатами первинного аналізу ефективності; час до припинення приймання досліджуваного препарату був статистично значуще довший в групах летермовіра 120 і 240 мг/добу ($p = 0,014$ і $p = 0,006$, відповідно) в порівнянні з плацебо.

Не було зареєстровано жодного пацієнта із захворюванням ЦМВЛ тільки органів-мішеней. Один пацієнт мав захворювання ЦМВЛ органів-мішеней, тобто, ЦМВ синдром з системно виявлюваною реплікацією ЦМВЛ, лихоманкою і нейтропенією в групі летермовіра в дозі 120 мг/добу. Аналіз чутливості, що оцінює взаємозв'язок між дозою летермовіра і частотою неефективності профілактики ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування при стратифікації пацієнтів за тим, чи приймали вони циклоспорин, такролімус або інший імунодепресант, показав, що на результати не вплинуло те, який імунодепресант застосовувався; КМГ аналіз показав статистично значуще меншу частоту неефективності профілактики ЦМВЛ в групах летермовіра 120 мг/добу (32,3%; $p = 0,006$) і 240 мг/добу (29,4%; $p = 0,005$) в порівнянні з плацебо (63,6 %).

Обидві первинні кінцеві точки ефективності (частота і час до початку неефективності профілактики ЦМВЛ) як в ППА, так і в МБПП продемонстрували статистично значущу ефективність летермовіра в дозі 240 мг/добу, що підтверджено всіма аналізами чутливості. Статистично значуща ефективність летермовіра в дозі 120 мг/добу також спостерігалася відносно частоти неефективності профілактики ЦМВЛ в ППА, що було підтверджено деякими аналізами чутливості цієї первинної кінцевої точки (наприклад, учасники, що не завершили дослідження, були виключені).

Ймовірності для частоти і часу початку неефективності профілактики ЦМВЛ були статистично значимо пов'язані з експозицією летермовіра, хоча ймовірність була приблизно на 10-29% нижче при подвоєнні експозиції летермовіра.

	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>ФК летермовіра, що застосовується для профілактики реплікації ЦМВЛ у реципієнтів з трансплантованими КПКЛ, з ризиком розвитку реплікації ЦМВЛ і, отже, захворювання, найкраще описується 1-компартментною моделлю з лінійною абсорбцією і елімінацією.</p> <p>Кінцева базова модель являла собою 1-компартментну модель з абсорбцією і елімінацією першого порядку і BSV по кліренсу, об'єму розподілу та відносній біодоступності. Були 2 пропорційні залишкові помилки; 1 для серійних зразків, і 1 - для мінімальних зразків і зразків подальшого спостереження.</p> <p>В під час коваріантного аналізу було виявлено, що циклоспорин значно впливає на кліренс летермовіра, і він був включений в остаточну коваріантну модель. Кліренс летермовіра знизився на 43% при одночасному прийманні летермовіра з циклоспорином. Інші коваріати не виявилися статистично значущими.</p> <p>Після перорального приймання твердої лікарської форми для перорального приймання летермовір всмоктується з часом досягнення максимальної концентрації в плазмі (t_{max}) близько 1,5 годин незалежно від дози летермовіра. Після C_{max} концентрації летермовіра знижуються, очевидно, моноекспоненційно.</p> <p>Аналіз пропорційності дозі фармакокінетичних параметрів летермовіра показав, що середня прогнозована пікова (C_{max}) і загальна ($AUC(0-T)$) експозиція летермовіра збільшувалася пропорційно дозі для доз від 60 до 240 мг (демонструється оцінкою нахилу, близькою до 1). Однак широкий довірчий інтервал для оцінок нахилу через високу BSV цих параметрів не дозволяє зробити остаточні статистичні висновки про пропорційність дозі.</p>
21. Результати безпеки	<p>Всі пацієнти в групі летермовіра 240 мг/добу і групі плацебо, а також більшість пацієнтів в групах летермовіра 60 і 120 мг/добу (31 [93,9%] і 30 [96,8%] пацієнтів, відповідно) повідомили як мінімум про 1 НЯ.</p> <p>Більшість НЯ були викликані лікуванням (всі пацієнти в групах летермовіра 240 мг/добу і плацебо, а також 31 [93,9%] і 29 [93,5%] пацієнтів в групах летермовіра 60 і 120 мг/добу, відповідно).</p> <p>Небажані явища, викликані лікуванням (ВЛНЯ), були зареєстровані у більшості пацієнтів під час дослідження (907 явищ у 95,9% пацієнтів, які отримували летермовір, і 238 явищ у 100% пацієнтів, які отримували плацебо).</p>

На рівні системно-органного класу найбільш частими ВЛНЯ були шлунково-кишкові розлади (162 явища були зареєстровані у 66,3% пацієнтів, які отримували летермовір, і 52 явища були зареєстровані у 60,6% пацієнтів, які отримували плацебо; в основному діарея, нудота і блювота), а також інфекції та інвазії (91 явище зареєстроване у 59,2% пацієнтів, які отримували летермовір, і 35 явищ - у 75,8% пацієнтів, які отримували плацебо; в основному інфекція ЦМВ).

Менша частина з них була визнана дослідником можливо, умовно або визначено пов'язаними з досліджуваним препаратом (58 явищ у 17,3% пацієнтів, які отримували летермовір, і 20 явищ у 33,3% пацієнтів, які отримували плацебо).

У всіх групах летермовіра спостерігалось зниження процентної частки пацієнтів із зв'язаними ВЛНЯ з 33,3% в групі 60 мг/добу до 5,9% в групі 240 мг/добу.

Більшість зареєстрованих ВЛНЯ були легкими або помірними; 23,5% пацієнтів, які отримували летермовір, і 30,3% пацієнтів, які отримували плацебо, мали важкі ВЛНЯ.

Викликані лікуванням НЯ, що призводять до остаточного припинення прийому досліджуваних препаратів, були зареєстровані у більш високого відсотка пацієнтів, які отримували плацебо (57,6%) в порівнянні з летермовіром (25,5%). Найбільш часто реєстрованими ВЛНЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваних препаратів, були інфекції та інвазії, про які повідомлялося у 15,2%, 19,4% і 8,8% пацієнтів у групах 60, 120 і 240 мг/добу летермовіра, відповідно, в порівнянні з 39,4% пацієнтів в групі плацебо.

Підтверджуючи аналіз ефективності, який продемонстрував значне зниження неефективності профілактики ЦМВЛ в групах з дозою летермовіра 120 і 240 мг в порівнянні з плацебо протягом 84-денного періоду лікування, ВЛНЯ інфекції ЦМВ спостерігались у меншій кількості пацієнтів, які отримували лікування летермовіром, в порівнянні з плацебо (17,3% і 33,3% відповідно). Крім того, в групі плацебо більше пацієнтів припинили приймання досліджуваних препаратів після ВЛНЯ, викликаних ЦМВ інфекцією, ніж в комбінованій групі летермовіра (30,3% і 13,3% пацієнтів, відповідно).

У групі плацебо був зареєстрований дещо вищий відсоток пацієнтів з виниклими в зв'язку з лікуванням серйозними НЯ (ВЛСНЯ) (36,4%) в порівнянні з пацієнтами, які отримували летермовір (30,6%).

	<p>Серйозні НЯ, які виникли під час лікування, призвели до остаточного припинення приймання досліджуваних препаратів у 15,2% пацієнтів в групі плацебо в порівнянні з 6,1% пацієнтів, які отримували летермовір.</p> <p>Огляд НЯ, що виникають під час лікування (МБ)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Летермовір 60 мг/доба N=33</th> <th>Летермовір 120 мг/доба N=31</th> <th>Летермовір 240 мг/доба N=34</th> <th>Летермовір Загальне лікування N=98</th> <th>Плацебо N= 33</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість пацієнтів з принаймні 1, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ВЛНЯ</td> <td>31 (93,9)</td> <td>29 (93,5)</td> <td>34 (100)</td> <td>94 (95,9)</td> <td>33 (100)</td> </tr> <tr> <td>ВЛСНЯ</td> <td>9 (27,3)</td> <td>12 (38,7)</td> <td>9 (26,5)</td> <td>30 (30,6)</td> <td>12 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>ВЛНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату</td> <td>9 (27,3)</td> <td>9 (29,0)</td> <td>7 (20,6)</td> <td>25 (25,5)</td> <td>19 (57,6)</td> </tr> <tr> <td>ВЛСНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату</td> <td>2 (6,1)</td> <td>2 (6,5)</td> <td>2 (5,9)</td> <td>6 (6,1)</td> <td>5 (15,2)</td> </tr> <tr> <td>ВЛНЯ, що призвело до смерті</td> <td>2 (6,1)</td> <td>0</td> <td>1 (2,9)</td> <td>3(3,1)</td> <td>1 (3,0)</td> </tr> <tr> <td>ВЛСНЯ, що призвело до смерті</td> <td>2 (6,1)</td> <td>0</td> <td>1 (2,9)</td> <td>3(3,1)</td> <td>1 (3,0)</td> </tr> <tr> <td>Важке ВЛНЯ</td> <td>8 (24,2)</td> <td>9 (29,0)</td> <td>6 (17,6)</td> <td>23 (23,5)</td> <td>10 (30,3)</td> </tr> <tr> <td>Можливо, умовно або точно пов'язане ВЛНЯ</td> <td>11 (33,3)</td> <td>4 (12,9)</td> <td>2 (5,9)</td> <td>17 (17,3)</td> <td>11 (33,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Скорочення: ВЛНЯ = небажане явище, викликане лікуванням; ВЛСНЯ = серйозне небажане явище, викликане лікуванням.</p> <p>Примітка: небажані явища, викликані лікуванням, визначалися як ті небажані явища, які почалися або посилилися під час або після початку прийому досліджуваного препарату і протягом 7 днів після прийому його останньої дози. Відсоткова частка заснована на кількості пацієнтів в кожній групі лікування.</p> <p>Статистично значущих відмінностей між групами лікування за частотою ЗАЗ в лабораторних параметрах або основних фізіологічних показниках не виявлено.</p> <p>Результати електрокардіограми вказують на відсутність релевантних електрокардіографічних ефектів, включаючи QT / QTcF, для летермовіра в дозі до 240 мг один раз на добу. В цілому летермовір безпечний і добре переноситься, не викликає проблем безпеки і має профіль НЯ, який, у всякому разі, можна порівняти з плацебо.</p>		Летермовір 60 мг/доба N=33	Летермовір 120 мг/доба N=31	Летермовір 240 мг/доба N=34	Летермовір Загальне лікування N=98	Плацебо N= 33	Кількість пацієнтів з принаймні 1, n (%)						ВЛНЯ	31 (93,9)	29 (93,5)	34 (100)	94 (95,9)	33 (100)	ВЛСНЯ	9 (27,3)	12 (38,7)	9 (26,5)	30 (30,6)	12 (36,4)	ВЛНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату	9 (27,3)	9 (29,0)	7 (20,6)	25 (25,5)	19 (57,6)	ВЛСНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату	2 (6,1)	2 (6,5)	2 (5,9)	6 (6,1)	5 (15,2)	ВЛНЯ, що призвело до смерті	2 (6,1)	0	1 (2,9)	3(3,1)	1 (3,0)	ВЛСНЯ, що призвело до смерті	2 (6,1)	0	1 (2,9)	3(3,1)	1 (3,0)	Важке ВЛНЯ	8 (24,2)	9 (29,0)	6 (17,6)	23 (23,5)	10 (30,3)	Можливо, умовно або точно пов'язане ВЛНЯ	11 (33,3)	4 (12,9)	2 (5,9)	17 (17,3)	11 (33,3)
	Летермовір 60 мг/доба N=33	Летермовір 120 мг/доба N=31	Летермовір 240 мг/доба N=34	Летермовір Загальне лікування N=98	Плацебо N= 33																																																								
Кількість пацієнтів з принаймні 1, n (%)																																																													
ВЛНЯ	31 (93,9)	29 (93,5)	34 (100)	94 (95,9)	33 (100)																																																								
ВЛСНЯ	9 (27,3)	12 (38,7)	9 (26,5)	30 (30,6)	12 (36,4)																																																								
ВЛНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату	9 (27,3)	9 (29,0)	7 (20,6)	25 (25,5)	19 (57,6)																																																								
ВЛСНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату	2 (6,1)	2 (6,5)	2 (5,9)	6 (6,1)	5 (15,2)																																																								
ВЛНЯ, що призвело до смерті	2 (6,1)	0	1 (2,9)	3(3,1)	1 (3,0)																																																								
ВЛСНЯ, що призвело до смерті	2 (6,1)	0	1 (2,9)	3(3,1)	1 (3,0)																																																								
Важке ВЛНЯ	8 (24,2)	9 (29,0)	6 (17,6)	23 (23,5)	10 (30,3)																																																								
Можливо, умовно або точно пов'язане ВЛНЯ	11 (33,3)	4 (12,9)	2 (5,9)	17 (17,3)	11 (33,3)																																																								
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати цього дослідження фази 2 підтримують розробку летермовіра в програмі фази 3, щоб додатково продемонструвати потенціал летермовіра в якості профілактики реплікації ЦМВЛ і, отже, захворювання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Летермовір ефективний в дозах 120 і 240 мг 1 раз на добу, демонструючи статистично значущі результати ефективності з точки зору частоти і часу до настання «неефективності профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування. • Аналіз ППА і МБПП, а також весь аналіз чутливості показав, що летермовір в дозі 240 мг 1 раз на добу має високу і стабільну ефективність. 																																																												

	<ul style="list-style-type: none">• Летермовір безпечний, без будь-яких доказів проблем безпеки в будь-якій групі дозування.• ФК летермовіра, що застосовується для профілактики реплікації ЦМВЛ у реципієнтів з трансплантованими КПКЛ з ризиком розвитку реплікації ЦМВЛ і, отже, захворювання, найкраще описується 1-компаратментною моделлю з лінійної абсорбцією і елімінацією.• Після введення твердої пероральної лікарської форми летермовір всмоктується з t_{max} приблизно 1,5 години, незалежно від дози летермовіра. Після S_{max} концентрація летермовіра, очевидно, моноекспоненційно знижується.• Експозиція летермовіра, мабуть, пропорційна дозі в діапазоні доз від 60 до 240 мг 1 раз на добу у пацієнтів з КПКЛ, хоча широкі ДІ не дозволяють зробити остаточних висновків про пропорційність дозі.• Циклоспорин виявив статистично значимий вплив на кліренс летермовіра, при цьому кліренс був на 43% нижче, коли пацієнти одночасно приймали циклоспорин.• На підставі узгоджених даних про ефективність, отриманих у всіх аналізах, і сприятливого загального профілю безпеки, може бути запропонована доза летермовіра 240 мг один раз на добу.
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


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