

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

Звіти
про доклінічні та клінічні випробування
ЛЗ Мавірет
гранули, вкриті оболонкою 50 мг/20 мг

2021

ЗМІСТ

№	Назва	Стор.
1.	Звіт про доклінічні дослідження	3
2.	Звіт про клінічне випробування M13-576	17
3.	Звіт про клінічне випробування M14-721	25
4.	Звіт про клінічне випробування M15-592	29
5.	Звіт про клінічне випробування M16-123 rd190069	39
6.	Звіт про клінічне випробування M16-123 rd200360	49
7.	Звіт про клінічне випробування M17-142	59

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	МАВІРЕТ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє
2) проведені дослідження	Так. Основні токсикологічні та фармакологічні дослідження з безпеки проводиться відповідно до вимог GLP та настанов ІСН.
2. Фармакологія	<p>Глекапревір/пібрентасвір – це новий комбінований засіб у фіксованих дозах для лікування хронічного вірусного гепатиту С у дорослих людей. Природний перебіг інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, є тривалим безперервним процесом, який посилюється приблизно протягом 20 років і трансформується від мінімального фіброзу печінки (F0-F1) до компенсованого, а потім і до декомпенсованого цирозу печінки (F4, клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) та/або гепатокарциноми. Вірусний гепатит С є основною причиною трансплантації печінки. Існує 6 основних генотипів вірусу гепатиту С – від GT1 до GT6, які характеризуються різними підтипами та різним географічним поширенням. Генотип 1 є найбільш поширеним в Європі та зустрічається у 70% європейців з цією хронічною інфекцією, причому у більшості європейських країн, включаючи країни з найбільшою поширеністю цієї інфекції, підтип GT1b зустрічається частіше, ніж підтип GT1a. Наступним за поширеністю в Європі є вірус с генотипом 3.</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p>Здатність глекапревіру пригнічувати вірус гепатиту С оцінювали як при проведенні аналізу для визначення розщеплення ферменту протеази NS3/4A вірусу гепатиту С, так і при проведенні клітинних аналізів субгеномного реплікону вірусу гепатиту С. При проведенні ферментативних аналізів для глекапревіру було продемонстровано низьку наномолярну активність (IC₅₀ 3,5–11,3 нМ) проти генотипів 1-6 вірусу гепатиту С, але при дослідженні репліконів в умовах in vitro він проявляв активність проти генотипів 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a та 6a (EC₅₀ від 0,85 до 4,6 нМ). Для інгібування протеази NS3/4A вірусу гепатиту С у людини глекапревір виявився більш ніж у 10000 разів більш селективним порівняно з іншими репрезентативними полімер азами у людини/ссавців.</p> <p>При проведенні аналізу транзитornoї трансфекції реплікону в умовах in vitro пібрентасвір зберігав свою активність проти генотипів 1-6 вірусу гепатиту С у серії з 74 клінічних зразків, взятих у інфікованих людей, при середній величині EC₅₀ 1,1 пМ (діапазон від 0,27 до 3,5 пМ).</p> <p>Глекапревір та пібрентасвір не проявляли противірусної активності проти вірусу ВІЛ-1 або вірусу гепатиту В.</p>

<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Скринінг рецепторів: глекапревір (10 мкМ) витісняв специфічне для контролю зв'язування більш ніж на 50% лише в хлоридному (Cl-) каналі (IC₅₀ 11 мкМ) і чинив незначний вплив на AT1, A1, BZD, CCK1, NK2 та 5-HT1b. Ці ефекти, ймовірно, не матимуть клінічного значення, враховуючи те, що скринінг <i>in vitro</i> проводили при концентрації 10 мкМ і що повідомлена для глекапревіру величина C_{max} у плазмі крові становить 1,4 мкМ, а також враховуючи високу здатність зв'язуватися з білками плазми.</p> <p>Пібрентасвір (у концентрації 10 мкМ) у жодних рецепторах, іонних каналах або транспортерах не витісняв специфічного для контролю зв'язування більш ніж на 50%. При концентрації 10 мкМ незначний ефект спостерігався для BZD (-33%), CCK1 (-20%), ETa (-19%), H1 (-22%), Y2 (-23%), 5-HT1b (-20%); 5HT2a (-19%), σ (-21%). Ці ефекти, ймовірно, не матимуть клінічного значення, враховуючи те, що скринінг <i>in vitro</i> проводили при концентрації 10 мкМ і що повідомлена для пібрентасвіру величина C_{max} у плазмі крові становить 0,09 мкМ, а також враховуючи високу здатність зв'язуватися з білками плазми.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Центральна нервова система (ЦНС): глекапревір та пібрентасвір у дозах до 100 мг/кг не чинили жодного впливу на ЦНС/нейроповедінкові реакції відповідно у щурів чи мишей.</p> <p>Серцево-судинна система: для глекапревіру величина IC₅₀ для інгібування хвостового струму hERG становила 85,6 мкг/мл, що перевищує повідомлену величину C_{max} у плазмі крові (1,11 мкг/мл). Глекапревір не викликав значних серцево-судинних ефектів при пероральних дозах до 100 мг/кг у ненаркотизованих собак та при внутрішньовенному введенні у дозах до 0,553 мкг/кг/хв у наркотизованих собак.</p> <p>Пібрентасвір не викликав значної блокади (<2%) хвостового струму hERG у концентрації 1,11 мкг/мл, що перевищує повідомлену величину C_{max} у плазмі крові (0,1 мкг/мл), і не викликав значних серцево-судинних ефектів при пероральних дозах до 100 мг/кг у ненаркотизованих собак та при внутрішньовенному введенні у дозах до 19 мкг/кг/хв у наркотизованих собак.</p> <p>Система дихання: глекапревір та пібрентасвір не викликали значних респіраторних ефектів відповідно у пероральних дозах до 60 мг/кг у щурів або у пероральних дозах до 100 мг/кг у мишей.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Для упадацитинібу не проводилися неклінічні дослідження для оцінки фармакодинамічної взаємодії.</p>

3. Фармакокінетика	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Кількісний аналіз глекапревіру та пібрентасвіру проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії у зразках плазми мишей, щурів, кролів, собак та мавп. При проведенні досліджень для оцінки абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції у мишей, щурів та собак метаболіти у плазмі, сечі, фекаліях, жовчі, гепатоцитах та інкубатах мікросом печінки розділяли за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, виявляли за допомогою он-лайн детектора радіоактивного потоку, ідентифікували та проводили структурний аналіз за допомогою тандемної мас-спектрометрії.
2) всмоктування	<p>Глекапревір швидко абсорбується при величині $T_{max} < 1$ год. у тварин усіх видів, крім мавп (T_{max}: 2,8 год.), його біодоступність становить $> 90\%$ у гризунів і дещо менше у собак (44%) та мавп (26%), і він швидко виводиться при періоді напіввиведення 1,7–4,3 год. у тварин всіх досліджуваних видів (миші, щури, собаки, мавпи) порівняно з 6,6 год. у людини. Концентрація глекапревіру у плазмі крові у собак, які перебували у стані натще, була дещо вищою, ніж у тварин, яких годували (лікарська форма – розчин). Суттєвої різниці між особами різної статі не спостерігалось.</p> <p>Пібрентасвір повільно абсорбується при величині T_{max} 3,7-9 год. у тварин усіх видів, його біодоступність становить $< 10\%$ у гризунів і дещо більше у собак (29,8%) та мавп (14,1%), і він швидко виводиться при періоді напіввиведення 5,7–12,9 год. у тварин всіх досліджуваних видів (миші, щури, собаки, мавпи) порівняно з 14,9 год. у людини. Для дослідження токсичності при багаторазовому введенні вибрали мишей через видові відмінності системного впливу у гризунів. У тварин усіх видів після багаторазового введення не спостерігалось різниці між особами різної статі.</p>
3) розподіл	<p>Зв'язування з білками плазми та співвідношення концентрації у крові та плазмі: глекапревір та пібрентасвір активно зв'язується з білками плазми. Середні величини співвідношення концентрації глекапревіру у крові та плазмі становили 0,64, 0,60, 0,55, 0,75 та 0,57 відповідно у мишей, щурів, собак, мавп та людини. Що стосується пібрентасвіру, то величини співвідношення концентрації глекапревіру у крові та плазмі становило 0,59, 0,57, 0,66, 0,60 та 0,62 відповідно у мишей, щурів, собак, мавп та людини.</p> <p>Розподіл у тканинах: глекапревір широко розподіляється у більшості тканин при досягненні максимальної концентрації через 0,5-2 години, а зниження радіоактивності до величини, нижчої за межу кількісної оцінки, відбувається через 24 год., за винятком печінки (широкий розподіл: співвідношення</p>

	<p>концентрації у тканині та крові становить до 269 і зберігається до 96 годин після введення), товстому і тонкому кишечнику. Глекапревір потрапляє у головний мозок у дуже низьких концентраціях лише через 0,5 години після введення, а в увеальному тракті ока та шкірі він виявляється до 8 годин після введення, хоча рівень радіоактивності є низьким. Великої спорідненості до тканин, що містять меланін, не спостерігалось.</p> <p>Пібрентасвір широко розподіляється у більшості тканин при досягненні максимальної концентрації через 4-8 годин. Найвища концентрація спостерігається у жовчі, надниркових залозах, печінці та тонкому кишечнику. Через 24 годин радіоактивність зменшувалася до величини, нижчої за межу кількісної оцінки, за винятком гардерової залози, залози крайньої плоті, передміхурової залози, слинної залози, шлунка, тимуса, сечового міхура, сліпої кишки/товстого кишечника. Пібрентасвір не виявлявся у головному мозку та в очах. Великої спорідненості до тканин, що містять меланін, не спостерігалось.</p>
4) метаболізм	Глекапревір є основним компонентом, а кількість усіх метаболітів, що спостерігаються у тварин усіх видів, є незначною.
5) виведення	<p>У щурів, собак та людини глекапревір виводився переважно через жовчовивідні/фекальні шляхи, і лише мінімальна кількість виділялася із сечею.</p> <p>Пібрентасвір майже не метаболізується у тварин усіх видів і виводиться з калом у вигляді незміненої початкової сполуки.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Виходячи з даних про метаболізм глекапревіру/пібрентасвіру, отриманих в умовах <i>in vitro</i>, не очікується, що вплив будь-яких інгібіторів або індукторів CYP на фармакокінетику пібрентасвіру буде суттєвим та клінічно значущим.</p> <p>Глекапревір гальмує активність CYP2C8, CYP2C9 та CYP3A4. Пібрентасвір у концентрації до 30 мкМ не викликав інгібування ферментів CYP. Глекапревір та пібрентасвір не гальмували активність CYP2B6. Ані глекапревір, ані пібрентасвір не виявилися залежними від часу інгібіторами досліджуваного ферменту CYP450.</p> <p>На підставі результатів досліджень в умовах <i>in vitro</i> не можна виключити, що глекапревір та пібрентасвір індукують активність CYP3A4 на рівні кишечника.</p> <p>Глекапревір та пібрентасвір в умовах <i>in vitro</i> гальмували активність UGT1A1 та UGT1A4, але не викликали інгібування ферментів UGT1A6, UGT1A9 або UGT2B7 ($IC_{50} > 50$ мкМ) в мікросомах печінки людини.</p> <p>І глекапревір, і пібрентасвір є субстратами ефлюкських транспортерів P-gp та/або BCRP. Глекапревір, але не пібрентасвір, є субстратом транспортерів захоплення OATP1B1 та 1B3. Ані глекапревір, ані пібрентасвір не є субстратами OCT-1. Здатність глекапревіру та пібрентасвіру</p>

	<p>бути субстратом BSEP (насос для виведення жовчних кислот) не досліджували.</p> <p>Не очікується, що будь-який поліморфізм Р-гр BCRP та OATP1B1/3 впливатиме на ефективність/безпеку глекапревіру/пібрентасвіру.</p> <p>Глекапревір та пібрентасвір є інгібіторами Р-гр та BCRP, BSEP та OATP1B1. Глекапревір також інгібує активність OATP1B3. Здатність глекапревіру та пібрентасвіру у концентраціях до 30 мкМ гальмувати активність OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 та MATE2K не була виявлена.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Додаткові фармакокінетичні дослідження не проводилися.
4. Токсикологія	<p>Токсикологічний профіль глекапревіру та пібрентасвіру оцінювали при проведенні комплексного набору неклінічних досліджень, в яких ці сполуки вивчалися окремо. Проведені дослідження включають дослідження для вивчення токсичності при багаторазовому введенні протягом періоду до 6 місяців у гризунів та 9 місяців у собак, дослідження для вивчення генотоксичності в умовах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>, для оцінки фертильності у самців і самок та раннього ембріонального розвитку у гризунів, дослідження для вивчення токсичного впливу на розвиток ембріона та плода у гризунів та кролів, дослідження для вивчення впливу на перитата постнатальний розвиток у гризунів, дослідження для оцінки фототоксичності, а також кваліфікаційні дослідження для аналізу домішок. Крім того, також було проведено одне дослідження при багаторазовому введенні комбінації цих лікарських засобів.</p> <p>Основними видами тварин для токсикологічної оцінки глекапревіру були щури та собаки, а пібрентасвіру – миші та собаки. Використанні тварин цих видів було обґрунтованим, оскільки у цих видів гризунів та негризунів відмічався найвищий системний вплив. Усі вибрані види тварин вважаються релевантними з точки зору метаболітів.</p> <p>І глекапревір, і пібрентасвір є ліпофільними сполуками з мінімальною розчинністю у воді, і в усіх видів тварин, що використовувалися для токсикологічних досліджень, ефект лікарської форми та дози обумовлювався максимально можливим системним впливом.</p>
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження для оцінки токсичності глекапревіру при одноразовому введенні не проводилися. Було проведено одне фармакокінетичне дослідження з внутрішньовенним введенням пібрентасвіру кролям.</p> <p>Після внутрішньовенного введення пібрентасвіру у дозі 50 мг/кг два кролі померли, тоді як доза 5 мг/кг добре переносилася тваринами. Концентрація пібрентасвіру у плазмі крові після введення дози 50 мг/кг, ймовірно, перевищує межу розчинності пібрентасвіру у плазмі крові 40 мкг/мл, що могло стати причиною спостережуваних випадків смерті.</p>

<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Видами, відібраними для остаточних токсикологічних досліджень, були щури та собаки для глекапревіру та миші та собаки для пібрентасвіру на підставі подібності їх фармакокінетичних та метаболічних профілів до відповідних профілів у людини.</p> <p>Для глекапревіру дослідження для оцінки токсичності при багаторазовому введенні проводили на мишах, щурах та собаках протягом відповідно 4, 26 та 39 тижнів. У 26-тижневому дослідженні на щурах спостерігалось 8 випадків позапланової смерті (3, 1, 1, 3 щури відповідно у контрольній групі та при введенні дози 10, 40 та 120 мг/кг).</p> <p>Токсикологічний профіль глекапревіру в основному характеризувався ознаками токсичності з боку шлунково-кишкового тракту, що супроводжувалося клінічними проявами та гістологічними ознаками ураження шлунка (нейтрофільна інфільтрація, виразка / некроз), при дуже високих дозах у щурів (> 120 мг/кг у 2-тижневому дослідженні), гіперплазією та запаленням з дегенерацією м'язів стравоходу у мишей, яким вводили цей препарат протягом 4 тижнів.</p> <p>У собак також спостерігалися ознаки токсичності з боку шлунково-кишкового тракту (фекальний ефект, інфільтрація у шлунку у деяких собак, некроз м'язів стравоходу у однієї собаки) з набряком жовчного міхура після 2 та 13 тижнів введення. Введення глекапревіру також характеризувалося гематологічними змінами у тварин усіх видів.</p> <p>У собак глекапревір також впливає на концентрацію АСТ/АЛТ та/або ГГТ без істотних гістопатологічних відповідних змін. У щурів не було виявлено значних порушень з боку печінки, проте у однієї самки щурів, якій вводили середню дозу протягом 26 тижнів, відмічався локальний незначний некроз печінки, який корелював за збільшенням концентрацію ферментів печінки (збільшення концентрації АСТ в 9,0 разів та збільшення концентрації АЛТ в 7,7 разів), а у 2 щурів після 13 тижнів введення високої дози було виявлено некроз.</p> <p>Для пібрентасвіру дослідження для оцінки токсичності при багаторазовому введенні проводили на мишах, щурах та собаках протягом відповідно 26, 13 та 39 тижнів. Випадки смерті відмічалися в усіх дослідженнях на мишах, за винятком 7-денного дослідження.</p> <p>При максимально можливому системному впливі (8 мкг*год/мл у щурів, 123 мкг*год/мл у мишей та 25 мкг*год/мл у собак) не було виявлено значних побічних ефектів.</p>
------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

У 39-тижневому дослідженні у собак відмічалось зниження абсолютної кількості ретикулоцитів (від -25% до -62%) без одночасного зменшення еритроцитарної маси; і таке зниження було оборотним.

Крім того, в 1-місячному дослідженні на мишах у одного самця при введенні високої дози було виявлено аденому легенів, в 26-тижневому дослідженні на мишах у одного самця при введенні високої дози було виявлено доброякісну гепатоцелюлярну аденому в печінці та доброякісну бронхіолярно-альвеолярну аденому у легенях, а у 13-тижневому дослідженні на щурах у однієї самки при введенні високої дози було виявлено аденокарциному молочної залози. Проте ці випадки були інтерпретовані як випадкові, оскільки вони є частими фоновими знахідками у тварин цих видів.

Через проблеми з серцево-судинною системою, які спостерігаються при застосуванні інших лікарських засобів, призначених для лікування вірусного гепатиту С, було проведено дослідження для оцінки кардіотоксичності глекапревіру та пібрентасвіру. У дослідженнях для оцінки фармакологічної безпеки ані глекапревір, ані пібрентасвір не викликав значних порушень.

У дослідженнях для оцінки токсичності при багаторазовому введенні для обох цих лікарських засобів спостерігалися деякі такі ознаки кардіотоксичності:

- збільшення мінімальної інфільтрації мононуклеарними клітинами у серці щурів, яким протягом 13 тижнів вводили глекапревір у високій дозі (у 5 самців при дозі 120 мг/кг/добу проти 3 самців у контрольній групі);
- збільшення частоти кардіоміопатії у самок щурів, яким протягом 26 тижнів вводили глекапревір у високій дозі (у 9 самок при дозі 60 мг/кг/добу проти 4 самок у контрольній групі);
- папілярні гілки у серці собак (у 1 самки), якими протягом 2 тижнів вводили глекапревір у низькій дозі;
- гіперплазія (у 1 самця при дозі 20 мг/кг, у 1 самця та 1 самки при дозі 60 мг/кг) та інфільтрація у 1 самки при дозі 60 мг/кг у серці у групі собак, яким протягом 13 тижнів вводили глекапревір у менших дозах;
- збільшення частоти синусової брадикардії та AV-блокади другого ступеня у собак, яким протягом 39 тижнів вводили глекапревір у високих дозах. Крім того, у дослідженнях відмічалось зниження вмісту калію у щурів, яким вводили глекапревір протягом 26 тижнів (від -15% до -16% у самців), а також у 4-тижневому дослідженні при застосуванні комбінації глекапревіру/пібрентасвіру (-19% у самців);
- кардіоміопатія у мишей, яким протягом 14 днів вводили пібрентасвір у високій дозі (у 1 самця);
- кардіоміопатія у мишей, яким протягом 26 тижнів

	<p>вводили пібрентасвір у високій дозі (у 1 самця). Слід зазначити, що ця миша загинула з невідомої причини, і це, ймовірно, було пов'язаним з введенням шлункового зонду та/або процедурами догляду за тваринами. Крім того, іншу мишу у цьому дослідженні умертвили через травмування чужорідним матеріалом під час введення, бактеріальну інфекцію, адгезію/запалення/фіброз у серці;</p> <ul style="list-style-type: none"> - фіброз у серці у щурів, яким протягом 13 тижнів вводили пібрентасвір у високій дозі (у 2 самців); - ектопічна тканина у собаки, якому протягом 13 тижнів вводили пібрентасвір у високій дозі (у 1 самця); - гіперплазія у собаки, якій протягом 39 тижнів вводили пібрентасвір у низькій дозі (у 1 самки). <p>Через низьку частоту появи кожного з цих ефектів, які не завжди залежали від дози, не було ідентифіковано значних проблем, пов'язаних із безпекою, а клінічні дані буде ретельно перевірено.</p> <p>Пероральний введення комбінації глекапревір/пібрентасвір у дозі 12,5/20 мг/кг/день протягом 1 місяця добре переносилися щурами і не призводило до появи жодних ознак токсичності, та, зокрема, не викликало серйозних проблем, пов'язаних з гематологічним ризиком.</p> <p>Токсикокінетика: токсикокінетичну оцінку глекапревіру та пібрентасвіру включали до всіх токсикологічних досліджень, проведених на мишах, щурах, собаках та кролях. Параметри токсикокінетики (AUC, C_{max} та T_{max}) визначали у реєстраційних дослідженнях для оцінки токсичності при багаторазовому введенні, проведених згідно з принципами належної лабораторної практики та з використанням перевірених аналітичних методів. У тварин усіх видів, що використовувалися для оцінки загальної токсичності, досягався адекватний системний вплив глекапревіру та пібрентасвіру у плазмі крові.</p>
<p>3) генотоксичність - <i>in vitro</i></p>	<p>При проведенні досліджень для оцінки генотоксичності відповідно до вимог належної лабораторної практики для генотоксичності глекапревіру та пібрентасвіру було отримано негативні результати в умовах <i>in vitro</i> при аналізі мутацій у генах бактерій та хромосомних аберацій у ссавців.</p>
<p>- <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>При проведенні досліджень для оцінки генотоксичності відповідно до вимог належної лабораторної практики для генотоксичності глекапревіру та пібрентасвіру було отримано негативні результати в умовах <i>in vivo</i> при приведенні тесту для виявлення мікроядер.</p>
<p>4) Канцерогенність - Довгострокові дослідження</p>	<p>Не проводились. Оскільки тривалість лікування за допомогою глекапревіру/пібрентасвіру становить менше 6 місяців, а також тому, що у дослідженнях для оцінки генотоксичності та для оцінки токсичності при багаторазовому введенні не було</p>

	<p>виявлено жодних проблем, дослідження для оцінки канцерогенності не проводили.</p> <p>Як зазначено у документі «Коротка характеристика лікарського засобу» для Мавірету, максимальна тривалість лікування становить 16 тижнів. Мавірет не рекомендується застосовувати для повторного лікування пацієнтам, яким раніше вже проводили лікування за допомогою інгібіторів NS3/4A та/або NS5A.</p>
- короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не проводились.
- додаткові дослідження	Не проводились.
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p> <p>- вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток</p>	<p>У щурів глекапревір не впливав на фертильність або на ранній ембріональний розвиток при введенні у дозах до 120 мг/кг/добу (що перевищує клінічний системний вплив у людини на підставі величини AUC при дозі 300 мг в 137 разів для пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, без цирозу печінки чи в 63 рази для пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з цирозом печінки).</p> <p>У мишей пібрентасвір не впливав на фертильність або ранній ембріональний розвиток при введенні у дозах до 100 мг/кг/добу (що в 100 разів перевищує клінічний системний вплив у людини на підставі величини AUC при дозі 120 мг для пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з цирозом печінки або без нього), але в усіх тварин, яким вводили пібрентасвір, відмічалось збільшення частоти втрати ембріонів перед імплантацією (2,1-2,6% проти 0,4% у контрольній групі) та після імплантації (5,9-8% проти 2% у контрольній групі). Проте така частота втрати ембріонів при імплантації знаходиться у межах літературних даних.</p>
<p>- Ембріотоксичність</p> <p>- Дослідження із введенням препарату потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або для оцінки віддалених ефектів</p>	<p>У щурів було показано, що глекапревір не має ембріофетотоксичного або тератогенного потенціалу при введенні у дозі до 120 мг/кг/добу [резерв безпеки, що перевищує клінічний системний вплив у людини на підставі величини AUC при дозі 300 мг в 116 разів для пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, без цирозу печінки чи в 53 рази для пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з цирозом печінки). Проте у кролів відмічалися ознаки токсичного впливу на організм матері [клінічні ознаки (аномальні фекалії, зменшення об'єму та зміна кольору сечі, забарвлення в коричневий колір шерсті в аногенітальній ділянці, та схудлий вигляд тіла), зменшення маси тіла] та ознаки ембріофетотоксичності [передчасні пологи, резорбція усіх плодів у 1 тварини, збільшення частоти втрати плодів після імплантації (рання, пізня частота та об'єднана частота), зменшення середньої маси тіла плода (на 13% - 21%)] при розрахованій середній величині AUC (на 7-й гестаційний день через надмірну токсичність брали тільки зразки для</p>

токсикокінетичного аналізу), яка була нижчою, ніж клінічний системний вплив у людини при дозі 300 мг. Через токсичність, що спостерігалася у попередньому дослідженні, у головному дослідженні на кролях вивчали лише 2 дози (20 та 60 мг/кг).

Глекапревір не проявляв тератогенної активності при досліджених дозах через той факт, що вісцеральні / скелетні вади розвитку / варіації, що спостерігались у групах лікування, мали низьку частоту, не залежали від дози, відмічались з такою самою частотою, як у контрольній групі, та/або частота знаходилась у межах останніх контрольних даних, отриманих для цієї лабораторії.

Крім того, слід зазначити, що, незважаючи на те, що частота варіацій/вад розвитку знаходиться у межах літературних даних, у декількох плодів (але у жодної тварини у контрольній групі) та лише при високих дозах відмічались такі порушення, як зміщення груднини, зрощення ребер, порушення у носовій кістці черепа (додаткове окостеніння), у грудному хребці (центральне зрощення), зменшення жовчного міхура, порушення у нирках (збільшення кавітації ниркової миски), мальформація нирок (неправильне розташування, неправильне викривлення), розширення дуги аорти у грудній порожнині.

Незважаючи на те, що ці варіації/вади розвитку стосувалися лише 1 тварини/ 1 групи, деякі такі зміни/вади розвитку спостерігались лише у тварин, яким вводили досліджуваний препарат, і у більшій відносній кількості тварин порівняно з літературними даними (хвостовий хребет – хребець (хребці), напівхребець (напівхребці); шийна нервова дуга(-и), додатковий центр окостеніння; грудний хребет (хребці) – деформація нервової дуги; череп – лобова кістка, додатковий центр окостеніння). Тому ризик ембріофетальної токсичності не можна повністю охарактеризувати, але в документі «Коротка характеристика лікарського засобу» для Мавірету було враховано низький системний вплив глекапревіру у кролів та ембріофетотоксичність, що спостерігалася у дослідженні для визначення діапазону доз та в основних дослідженнях (втрата плодів після імплантації та варіації / вади розвитку).

У мишей було показано, що пібрентасвір не має ембріофетотоксичного або тератогенного потенціалу при введенні у дозі до 100 мг/кг [резерв безпеки, що перевищує клінічний системний вплив у людини на підставі величини AUC при дозі 120 мг в 50 разів для пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, з цирозом печінки або без нього].

В основному дослідженні на кролях пібрентасвір не проявляв тератогенної активності при досліджених дозах через той факт, що вісцеральні / скелетні вади розвитку / варіації, що спостерігались у групах лікування, мали низьку частоту, не залежали від дози, відмічались з такою самою частотою, як у контрольній групі, та/або частота знаходилась у межах

	<p>останніх контрольних даних, отриманих для цієї лабораторії.</p> <p>У дослідженнях для оцінки впливу на ембріофетальний розвиток системний вплив пібрентасвіру був достатнім для характеристики ембріофетального ризику.</p>
- Пренатальна та постнатальна токсичність	<p>У дослідженнях для оцінки впливу на пренатальний та постнатальний розвиток у щурів при введенні глекапревіру не відмічалось значного ефекту. Що стосується пібрентасвіру, то слід зазначити, що при середній дозі (10 мг/кг) знижувався індекс життєздатності для щурів генерації F0, а частота втрати плодів після імплантації збільшувалася при високій дозі у щурів генерації F1. Проте слід зазначити, що збільшення частоти втрати плодів перед імплантацією (2,1-2,6% проти 0,4% у контрольній групі) та після імплантації (5,9-8% проти 2% у контрольній групі), яке спостерігалось в усіх тварин у групі лікування у дослідженні для оцінки впливу на фертильність у мишей, знаходилося у межах діапазону літературних даних. Таким чином, у мишей, яким вводили пібрентасвір, не спостерігалось жодних значних ефектів.</p>
6) Місцева переносимість	<p>Для глекапревіру/пібрентасвіру не проводили окремих досліджень для оцінки місцевої переносимості. Оскільки передбачуваним терапевтичним шляхом є пероральний шлях, то місцеву переносимість можна оцінити у рамках досліджень для оцінки загальної токсичності. У дослідженнях для оцінки токсичності глекапревіру при його багаторазовому введенні у щурів виникали ерозії/виразки та запалення в шлунку, що, швидше за все, обумовлювалося високою локальною концентрацією цієї досліджуваної сполуки з відповідними місцевими подразнювальними ефектами. Для пібрентасвіру жодного ризику не було виявлено.</p>
7) додаткові дослідження токсичності: <ul style="list-style-type: none"> - антигенність (утворення антитіл) - імунотоксичність - дослідження механізмів дії - лікарська залежність - токсичність метаболітів - токсичність домішок інше 	<p>Враховуючи відсутність гематологічних змін, пов'язаних з глекапревіром або пібрентасвіром, ваги імунних органів або гістопатологічних змін, змін вмісту глобулінів у сироватці крові або відсутність збільшення частоти інфекцій, а також враховуючи всі докази, отримані у при багаторазовому введенні у токсикологічних дослідженнях тривалістю до 26 тижнів у мишей / щурів або тривалістю 39 тижнів у собак, глекапревір та пібрентасвір не впливає на імунну систему.</p> <p>Ризик, виявлений при початковій оцінці стосовно ацетаміду – продукту гідролізу ацетонітрилу, що використовується при хімічному синтезі глекапревіру та пібрентасвіру та розглядається як можливо канцерогенна сполука для людини (група 2B) за класифікацією Міжнародного агентства з вивчення раку, не було підтверджено.</p> <p>Глекапревір поглинає світло у діапазоні від 290 до 350 нм і проявляє фотонестійкість до УФ-видимого світла у водних розчинах при нейтральному рН. Незважаючи на те, що глекапревір не дуже добре розподіляється у шкірі та очях (співвідношення концентрації у тканині та плазмі крові для шкіри та очей становить <1), було проведено тест на фототоксичність. При проведенні тесту 3Т3 в умовах in vitro для глекапревіру було отримано позитивний результат, але</p>

	<p>при проведенні аналізу в умовах <i>in vivo</i> на пігментованих щурах результат виявився негативним. Проте слід зазначити, що вогнищева ретинопатія та дистрофія рогівки в одному або обох очах спостерігалася в усіх групах, крім групи із застосуванням препарату порівняння (8-MOP). Дистрофія рогівки з'являється у тварин незалежно від впливу ультрафіолетового випромінювання. Ці ефекти є відомим явищем, пов'язаним з впливом ультрафіолетового випромінювання для розвитку ретинопатії, і не є побічною реакцією на введення глекапревіру та вплив ультрафіолетового випромінювання через його низький розподіл в очах, поглинання світла нижче 400 нм та дифузний набряк рогівки у щурів, яким вводили позитивний контроль, що могло запобігти виявленню ділянок дистрофії рогівки / ретинопатії.</p> <p>Пібрентасвір поглинав світло у діапазоні від 254 до 289 нм, для нього було отримано негативний результат при проведенні тесту 3T3 в умовах <i>in vitro</i>, і тому він не має потенціалу фототоксичності.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>При фармакологічному охарактеризуванні глекапревіру, який є інгібітором протеази NS3/4A, та пібрентасвіру, який є інгібітором NS5A, було продемонстровано потужну активність у діапазоні низьких відповідно наномолярних або пікомолярних концентрацій проти усіх основних генотипів вірусу гепатиту С (GT1-6). Під час скринінгу в умовах <i>in vitro</i> для оцінки нецільової активності не було виявлено вторинних фармакологічних мішеней, а у неклінічних дослідженнях для оцінки фармакологічної безпеки не відмічалось жодних проблем, пов'язаних з безпекою.</p> <p>Неклінічний профіль фармакокінетики глекапревіру та пібрентасвіру загалом вважається адекватно охарактеризованим. Для токсикологічних досліджень глекапревіру як цільові види були обрані щури та собаки, тоді як для токсикологічних досліджень пібрентасвіру як цільові види були обрані миші та собаки на підставі подібності їх профілів елімінації та метаболізму до відповідних профілів у людини. Після введення глекапревіру або пібрентасвіру у плазмі крові людини практично не виявлялися метаболіти (кількість жодного метаболіту не перевищувала 10% від загальної кількості матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом, і всі вони були класифіковані як незначні метаболіти на підставі інформації у відповідних посібниках), тому немає необхідності у кваліфікації метаболітів у неклінічних дослідженнях для оцінки токсичності. У мікросомах печінки кролів не було виявлено специфічних для кролів метаболітів глекапревіру або пібрентасвіру, що виправдовувало б використання кролів у дослідженнях для оцінки впливу на розвиток ембріона та плода.</p> <p>Токсикологічна документація для глекапревіру та пібрентасвіру вважається вичерпною, а дослідження у цілому проводилися при дотриманні вимог відповідних настанов та принципів належної лабораторної практики. У дослідженнях</p>

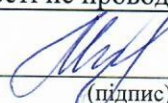
для оцінки токсичності при багаторазовому введенні кожної сполуки не було виявлено органів-мішеней токсичності. У дослідженні із застосуванням комбінованого засобу не було виявлено жодних нових ознак токсичності або ознак адитивної токсичності при величинах AUC, що приблизно відповідали передбачуваному клінічному системному впливу. Для глекапревіру досягнутий максимальний системний вплив у плазмі крові у найбільш тривалих дослідженнях у щурів та собак відповідно становив 735 та 1440 мкг·год/мл. Ці величини AUC перевищують клінічний системний вплив в 153/70 разів та в 300/137 разів відповідно для пацієнтів без цирозу печінки / з цирозом печінки. Для пібрентасвіру досягнутий максимальний системний вплив у плазмі крові у найбільш тривалих дослідженнях становив 123 та 25 мкг·год/мл відповідно для мишей лінії CD-1 та собак. Ці величини AUC перевищують клінічний системний вплив у людини відповідно в 85 разів та 17 разів.

У програмі з вивчення репродуктивної токсикології та токсичного впливу на розвиток у жодних дослідженнях для оцінки фертильності при застосуванні глекапревіру та пібрентасвіру не було виявлено жодних ефектів, пов'язаних з досліджуваним препаратом при системному впливі, що в 137/63 рази перевищував клінічний системний вплив на підставі величини AUC для глекапревіру у пацієнтів без цирозу печінки / з цирозом печінки та у 100 разів перевищував клінічний системний вплив на підставі величини AUC для пібрентасвіру.

У дослідженнях для оцінки репродуктивної токсичності у гризунів не було виявлено ознак несприятливого впливу на розвиток при окремому введенні компонентів глекапревіру/пібрентасвіру під час органогенезу при системному впливі, що перевищував в 53 рази (щури; глекапревір) або в 50 разів (миші; пібрентасвір) системний вплив у людини, який досягається при введенні глекапревіру/пібрентасвіру у рекомендованій дозі. У кролів через токсичний вплив на організм матері, незважаючи на проведення дослідження при використанні адекватних доз, не вдалося досягти максимального системного впливу, щоб можна було повністю охарактеризувати репродуктивну токсичність пібрентасвіру та глекапревіру при клінічному системному впливі (0,07 рази для глекапревіру та 1,5 рази для пібрентасвіру). У кролів при введенні глекапревіру спостерігалися випадки втрати ембріонів та плодів, що перешкоджало оцінці глекапревіру при клінічному системному впливі у тварин цього виду. У дослідженнях для оцінки впливу на ембріофетальний розвиток системний вплив пібрентасвіру був достатнім для охарактеризування ембріофетального ризику. Незважаючи на те, що у дослідженнях для оцінки впливу на ембріофетальний розвиток системний вплив у кролів був низьким, загалом, у дослідженнях на кролях і щурах при застосуванні глекапревіру не було виявлено прямих значних шкідливих ефектів стосовно репродуктивної токсичності. У дослідженнях

	<p>для оцінки впливу на пери-/постнатальний розвиток у гризунів не було виявлено значного шкідливого впливу жодної з цих сполук при системному впливі (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру в організмі матері, що перевищував відповідно в 47 разів та 74 рази системний вплив у людини при застосуванні рекомендованої дози. У цілому, враховуючи, що дані, отримані для кролів при введенні глекапревіру були певною мірою невизначеними, Мавірет не рекомендується застосовувати під час вагітності.</p> <p>При проведенні досліджень для оцінки генотоксичності глекапревіру та пібрентасвіру було отримано негативні результати як в умовах <i>in vitro</i> (при аналізі мутацій генів у бактеріях та хромосомних аберацій у ссавців), так і в умовах <i>in vivo</i> (при приведенні тесту для виявлення мікроядер). Оскільки тривалість лікування за допомогою глекапревіру/пібрентасвіру становить менше 6 місяців, а у дослідженнях для оцінки генотоксичності та для оцінки токсичності при багаторазовому введенні не було виявлено жодних проблем, то у проведенні дослідження для оцінки канцерогенності не було необхідності, і тому такі дослідження для оцінки канцерогенності не проводили.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні



(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі Айрленд НЛІ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA); ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подальше дослідження для оцінки резистентності та тривалості відповіді на противірусний засіб прямої дії від компанії «ЕббВі» (АВТ-493 та/або АВТ-530) у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях II або III фази для лікування хронічної інфекції, викликаній вірусом гепатиту С M13-576 Версія 1.0 04 травня 2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	II / III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 червня 2015 р. по 15 жовтня 2019 р. – це період, протягом якого проводилося клінічне випробування
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Канада, Німеччина, Нова Зеландія, Великобританія та США, включаючи залежну від США територію Пуерто-Ріко.
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників: приблизно 400 Проаналізована кількість учасників: 384 пацієнти було включено у дослідження, а 377 пацієнтів було включено до повного набору даних для аналізу (FAS).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основні цілі цього дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • оцінити тривалість відповіді у пацієнтів, у яких досягалася стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після введення (SVR₁₂) за схемою, що включає АВТ-493 та/або АВТ-530; • оцінити стійкість специфічних амінокислотних варіантів вірусу гепатиту С, асоційованих з лікарською резистентністю, у пацієнтів, для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним (VF). Вторинні цілі цього дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • узагальнити медичні випадки, пов'язані з прогресуванням захворювання печінки, включаючи, крім іншого, випадки декомпенсації печінки.

	<p>зміни класу тяжкості захворювання за класифікацією Чайлда-П'ю, випадки трансплантації печінки, гепатоцелюлярної карциноми та/або випадки смерті;</p> <ul style="list-style-type: none"> • узагальнити результати таких лабораторних аналізів та оцінок: фібротест, індекс відношення рівня аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів (APRI), індукований білок 10 (IP-10), альфа-фетопротеїн (якщо його визначали за підставі попередньої версії протоколу), фіброскан та біопсія печінки.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження M13-576 було багатоцентровим подовженим дослідженням II/III фази для оцінки резистентності та тривалості відповіді на АВТ-493 та/або АВТ-530 у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях II або III фази із застосуванням цих засобів для лікування хронічного вірусного гепатиту С. У цьому дослідженні не застосовувався жодний досліджуваній препарат від компанії «Еббві». Участь у дослідженні M13-576 було запропоновано пацієнтам, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату за схемою, що містить АВТ-493 та/або АВТ-530, при будь-якому рівні дози у відповідному попередньому дослідженні II або III фази, що проводилося компанією «Еббві» для лікування хронічного і вірусного гепатиту С, та яких вибрали для участі у цьому подовженому дослідженні. Пацієнт повинен завершити період спостереження у попередньому відповідному дослідженні компанії «Еббві». У це дослідження потрібно було спробувати включити всіх пацієнтів, для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним та яким не проводили негайного повторного лікування за схемою, що містила АВТ-493/АВТ-530.</p> <p>За пацієнтами проводили спостереження протягом приблизно 3 років після введення останньої дози противірусного засобу прямої дії з приводу вірусного гепатиту С у попередньому клінічному дослідженні. Цей 3-річний період включав будь-який період після лікування у попередньому дослідженні, а також будь-які перерви між закінченням участі у попередньому дослідженні та включенням до цього дослідження. Перед початком участі у дослідженні M13-576 пацієнти повинні були завершити весь період після лікування у попередньому дослідженні. Після досягнення 3-річного періоду після лікування за допомогою противірусного засобу прямої дії участь пацієнта у цьому дослідженні завершувалася, за винятком пацієнтів з вірусологічно неефективним лікуванням, яким провели повторне противірусне лікування з приводу вірусного гепатиту С за схемою, що відрізняється від досліджуваної схеми АВТ-493/АВТ-530. Пацієнтів, яким проводили повторне лікування за допомогою досліджуваних препаратів АВТ-493/АВТ-530, не дозволялося включати в це дослідження. Для пацієнтів, яким провели повторне лікування інфекції, викликані вірусом гепатиту С, за схемами, що відрізнялися від досліджуваної схеми АВТ-493/АВТ-530, проводили лише 1 подальшу оцінку результатів лікування через 12 тижнів після припинення лікування або раніше, якщо результат вже був відомим (у випадках неефективності лікування).</p> <p>Пацієнти, яким не проводили повторного лікування, повинні були приходити до центру проведення дослідження для запланованих візитів на амбулаторній основі приблизно до завершення 3 років після введення останньої дози противірусного засобу прямої дії у попередньому клінічному дослідженні.</p> <p>Деякі візити у дослідженні та деякі процедури (включаючи, крім іншого, проведення клінічних лабораторних аналізів та оцінку супутнього лікування) можна було проводити вдома або за межами лікарні/клініки, якщо це було організовано дослідником за згодою пацієнта та за попереднім схваленням спонсора.</p>

<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 років, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату за схемою, що містить АВТ-493 та/або АВТ-530 з приводу інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, у попередньому дослідженні II або III фази компанії «Еббві»; при цьому інтервал між введенням останньої дози АВТ-493 та/або АВТ-530 у попередньому клінічному дослідженні та включенням у дослідження M13-576 повинен був становити не більше 2 років для пацієнтів, яким не проводили повторного лікування. • Пацієнтів, яким проводили лікування за допомогою наявного у продажу лікарського засобу проти інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, можна було включити у дослідження більш ніж через 2 роки після введення останньої дози АВТ-493 та/або АВТ-530 у попередньому клінічному дослідженні. • Пацієнт повинен завершити період після лікування у відповідному попередньому дослідженні та повинен до початку будь-яких процедур, що стосуються дослідження, поставити свій підпис і дату у формі інформованої згоди, затвердженої експертною радою лікувального закладу або незалежним комітетом з питань етики.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>У цьому дослідженні не застосовувався досліджуваний препарат від компанії «Еббві».</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>У дослідженні дозволялося застосовувати наявні у продажу лікарські засоби, що відпускаються за рецептом для лікування інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, включаючи схеми, що містять наявні у продажу глекапревір/пібрентасвір (АВТ-493/АВТ-530), які пацієнт розпочав застосовувати після завершення участі у попередньому клінічному дослідженні (або до участі, або під час участі у цьому дослідженні).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основними параметрами ефективності були відносна кількість пацієнтів, у яких зберігалася стійка вірусологічна відповідь (SVR), серед пацієнтів, у яких досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні при лікуванні за схемою, що містить АВТ-493 та/або АВТ-530; відносна кількість пацієнтів, у яких з'явився рецидив або нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С, у будь-який час до останнього спостереження в цьому дослідженні, серед пацієнтів, у яких досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні та яких включили до цього дослідження.</p> <p>Пробу плазми крові для визначення рівня рибонуклеїнової кислоти (РНК) вірусу гепатиту С брали до кінця дослідження або до початку повторного лікування з приводу вірусного гепатиту С (якщо воно проводилося). Рівень РНК вірусу гепатиту С у плазмі визначали у кожній взятій пробі у центральній лабораторії за допомогою кількісного тесту COBAS®/COBAS® TaqMan® HCV від компанії «Roche», версія 2.0. Нижня межа виявлення (LLOD) та нижня межа кількісного визначення (LLOQ) для цього аналізу (незалежно від генотипу [GT]) становили 15 МО/мл. Якщо під час дослідження рівень РНК вірусу гепатиту С у пацієнта змінився з < LLOQ на ≥ LLOQ, то потрібно було провести аналіз для підтвердження якомога швидше, але не пізніше ніж через 2 тижні після візиту у дослідженні, що відповідає можливому рецидиву на підставі рівня РНК вірусу</p>

	<p>гепатиту С.</p> <p>Основними параметрами резистентності були стійкість амінокислотних варіантів, асоційованих з резистентністю, при оцінці залежно від популяції та/або глибоке секвенування протягом періоду до 3 років після прийому пацієнтом останньої дози противірусного засобу прямої дії у попередньому клінічному дослідженні компанії «Еббві». Зразки плазми для оцінки резистентності вірусу гепатиту С брали під час дослідження в усіх пацієнтів до завершення дослідження або до початку повторного лікування з приводу вірусного гепатиту С (якщо воно проводилося).</p> <p>Клінічними параметрами (вторинними параметрами) були показники, пов'язані з прогресуванням захворювання печінки, які контролювалися та узагальнювалися, як описується у процедурах дослідження, включаючи, крім іншого, явища, що свідчать про декомпенсацію печінки; випадки зміни класу тяжкості захворювання за класифікацією Чайлда-П'ю, випадки трансплантації печінки, гепатоцелюлярної карциноми та/або випадки смерті. Було узагальнено результати таких лабораторних аналізів та оцінок: індукований білок 10 (IP-10), фібротест, індекс відношення рівня аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів (APRI), альфа-фетопротеїн (якщо його визначали за підстави попередньої версії протоколу), фіброскан та біопсія печінки. Фіброскан та біопсію печінки не проводили як процедури дослідження, але для усіх результатів, наявних у вихідних документах, проводили узагальнення.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Під час дослідження проводили таку оцінку безпеки: оцінка медичних явищ, пов'язаних із захворюванням печінки/інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С, оцінка серйозних побічних явищ, пов'язаних із процедурами дослідження чи впливом АВТ-493 та/або АВТ-530 у попередньому дослідженні, оцінка результатів лабораторних аналізів, ультразвукового дослідження печінки та результатів інших досліджень з візуалізацією печінки.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичні методи</p> <p>У цьому дослідженні не проводили рандомізацію, не закривали інформацію про лікуванні та не створювали контрольних груп. Проведення кількісного аналізу або тестів для визначення статистичної значущості змін не планувалося; а статистичний аналіз носив суто описовий характер.</p> <p>Остаточний аналіз було проведено після того, як усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, завершили період спостереження. Аналіз проводили за допомогою пакету статистичних програм SAS®, версія 9.4 («SAS Institute, Inc.», Кері, штат Північна Кароліна) або пізніша версія, при використанні операційної системи UNIX. Аналіз усіх демографічних показників, параметрів ефективності та безпеки проводили для всіх пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні та яким не проводили повторного лікування до початку участі у цьому дослідженні, і цих пацієнтів було позначено як повний набір даних для аналізу. Для пацієнтів, для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним та яким провели повторне лікування до початку участі у цьому дослідженні, проводили окремий аналіз для узагальнення, і таких пацієнтів виключали із повного набору даних для аналізу.</p> <p>Ефективність:</p> <p>Аналіз ефективності проводили при використанні повного набору даних для аналізу, включаючи дані, отримані до останнього візиту для спостереження у цьому дослідженні перед проведенням повторного лікування з приводу вірусного гепатиту С. У повному наборі даних для аналізу узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких зберігалася стійка вірусологічна відповідь (SVR) у цьому дослідженні, серед пацієнтів у повному наборі даних для аналізу, у яких досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні. Крім того,</p>

узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких з'явився рецидив або нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С, серед пацієнтів у повному наборі даних для аналізу, у яких досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні. Тривалість періоду від завершення лікування противірусним засобом прямої дії до рецидиву або до появи нової інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, у пацієнтів, у яких досягався рівень РНК вірусу гепатиту С < LLOQ наприкінці лікування у попередньому дослідженні, відображували графічно за допомогою кривих Каплана-Мейера. Подібним чином, для підгрупи пацієнтів, у яких досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні, також відображували графічно за допомогою кривих Каплана-Мейера тривалість періоду від моменту SVR₁₂ до появи рецидиву або до появи нової інфекції, викликаной вірусом гепатиту С. Такий аналіз для узагальнення проводили окремо для пацієнтів, у яких з'явився ймовірний рецидив, та у пацієнтів, у яких з'явилася ймовірна нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С, на основі результатів оцінки компанією «Еббві» послідовності ДНК генів-мішеней дії препаратів проти вірусного гепатиту С.

Для пацієнтів у повному наборі даних для аналізу виключали із аналізу величини РНК вірусу гепатиту С, визначені після початку іншого противірусного лікування інфекції, викликаной вірусом гепатиту С (після завершення лікування противірусним засобом прямої дії від компанії «Еббві» у попередньому дослідженні). Як для пацієнтів у повному наборі даних для аналізу, так і для пацієнтів, виключених із повного набору даних для аналізу, було надано перелік пацієнтів, яким провели повторне лікування, з узагальненням схеми лікування проти вірусного гепатиту С та результатів оцінки частоти досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

Резистентність:

Оцінку резистентності проводили для наступних пацієнтів у повному наборі даних для аналізу, якщо у них брали зразки: (1) пацієнти, для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним у попередньому дослідженні; (2) пацієнти, у яких після лікування з'явився рецидив до включення у дослідження M13-576; а також (3) пацієнти, у яких з'явилася віремія (вірус гепатиту С) під час дослідження M13-576.

Безпека:

Аналіз безпеки проводили для пацієнтів у повному наборі даних для аналізу. Оскільки у цьому дослідженні не проводили лікування, то дослідники повідомляли лише про ті серйозні побічні явища, які дослідники вважали обґрунтовано пов'язаними з процедурами інтервенційного дослідження (наприклад, з венепункціями), або про ті серйозні побічні явища, які дослідники вважали обґрунтовано пов'язаними з впливом АВТ-530 та/або АВТ-493 у попередньому дослідженні. Дані про серйозні побічні явища узагальнювали та надавали для кожного класу систем і органів та кожного переважного терміну при використанні основного медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Крім того, було складено короткий опис серйозних побічних явищ для кожного класу систем і органів та кожного переважного терміну. Надавалися також переліки всіх серйозних (як визначено у протоколі) побічних явищ та всіх випадків смертей (з моменту підписання пацієнтом форми інформованої згоди для даного дослідження до завершення участі у цьому дослідженні).

Документація будь-яких значних змін у медичному анамнезі, пов'язаних із захворюванням печінки та/або з інфекцією, викликаной вірусом гепатиту С, які були розцінені дослідником як клінічно значущі та які виникали з моменту завершення попереднього клінічного дослідження компанії «Еббві», збиралася під

	<p>час візиту в День 1 та вносилися у відповідну електронну реєстраційну форму для всіх пацієнтів, за винятком тих пацієнтів, яких включили у дослідження під час проведення повторного лікування. Для пацієнтів, які брали участь у дослідженні під час повторного лікування, цю інформацію збирали для змін, що відбулися після попереднього клінічного дослідження компанії «Еббві», але лише до початку проведення повторного лікування. Крім того, під час візиту в перший день збирали анамнез під час попереднього лікування проти інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, під час попереднього дослідження та до попереднього дослідження.</p> <p>В електронній реєстраційній формі на відповідних сторінках для медичних явищ реєструвалися будь-які явища, пов'язані з прогресуванням захворювання печінки та/або з інфекцією, викликаной вірусом гепатиту С, які дослідник вважав клінічно значущими та які почалися або посилилися після Дня 1.</p> <p>Значущими явищами, пов'язаними з прогресуванням захворювання печінки, вважалися, крім іншого, розвиток цирозу, явища, що свідчать про декомпенсацію печінки, випадки зміни класу тяжкості захворювання за класифікацією Чайлда-П'ю, випадки трансплантації печінки, гепатоцелюлярної карциноми та/або випадки смерті.</p> <p>При аналізі узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів, які повідомляли про кожне наступне медичне явище: розвиток цирозу; декомпенсація печінки (включаючи варикозну кровотечу, новий асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, печінкову енцефалопатію, гепаторенальний синдром, гідроторакс печінки та інші ознаки декомпенсації печінки); зміна класу тяжкості захворювання за класифікацією Чайлда-П'ю, поява гепатоцелюлярної карциноми, проведення трансплантації печінки, випадки смерті та інші явища.</p> <p>Для кожного медичного явища надавалися переліки. Крім того, склалися переліки результатів будь-яких діагностичних тестів для печінки (наприклад, результати біопсії печінки або показники фіброскану печінки).</p> <p>Для всіх аналізів використовували дані, отримані у центральних та місцевих лабораторіях, включаючи додаткові лабораторні аналізи, пов'язані з серйозними побічними явищами. Кожен визначений протоколом лабораторний параметр узагальнювали для кожного відповідного візиту у дослідженні (наприклад, у День 1, Місяць 3, Місяць 6 тощо, як визначено у протоколі) з визначенням розміру вибірки, середньої величини для даного візиту, стандартне відхилення, мінімальної, максимальної величини та медіани.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для 377 пацієнтів у повному наборі даних для аналізу у цьому дослідженні середній вік пацієнтів становив 54,1 роки (від 21 до 81 року). 205 пацієнтів були чоловіками, а 172 пацієнти – жінками. 328 пацієнтів належали до європеїдної раси, 29 пацієнтів були афроамериканцями, 16 – азіатами, 2 – індіанцями або корінними жителями Аляски, 1 пацієнт належав до корінного населення Гавайських або інших тихоокеанських островів, а ще 1 пацієнт належав до змішаної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідження було включено загалом 384 пацієнти, а завершили участь у дослідженні 287 пацієнтів. Середня тривалість періоду спостереження склала 35,5 місяців.</p> <p><u>Тривалість стійкої вірусологічної відповіді</u></p> <p>У попередніх дослідженнях стійка вірусологічна відповідь після 12 тижнів лікування (SVR₁₂) досягалася загалом у 376 з 377 пацієнтів (99,7%). У одного пацієнта у дослідженні M15-410, включеного до повного набору даних для аналізу, не досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні. Цим пацієнтом був 59-річний чоловік, інфікований вірусом гепатиту С генотипу GT1a,</p>

з цирозом печінки та досвідом попереднього лікування (омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір + дасабувір + рибавірин), який протягом 16 тижнів приймав АВТ-493/АВТ-530 у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу та для якого таке лікування виявилось вірусологічно неефективним.

Серед пацієнтів, у яких у попередніх дослідженнях досягалася відповідь SVR₁₂, загалом у 374 з 376 пацієнтів (99,5%) зберігалася стійка вірусологічна відповідь (SVR) у поточному дослідженні.

У двох пацієнтів, у яких раніше досягалася відповідь SVR₁₂ у попередньому дослідженні, не зберігалася відповідь SVR:

- Один учасник дослідження M14-868, яким була 61-річна жінка, що належала до європеїдної раси, у якій з'явилася реінфекція через 191 день після введення останньої дози попереднього досліджуваного препарату (АВТ-493/АВТ-530 у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу протягом 16 тижнів). Ця пацієнтка на початковому етапі була інфікована вірусом гепатиту С генотипу GT3a, і у неї досягалася відповідь SVR₁₂, але у Тиждень 24 після лікування було визначено, що вона була інфікована вірусом гепатиту С генотипу GT1a після контакту з інфікованою людиною.
- Один учасник дослідження M15-410, яким був 58-річний чоловік, що належав до європеїдної раси, був інфікований вірусом гепатиту С генотипу GT1b та мав компенсований цироз печінки, і у нього з'явився пізній рецидив через 390 днів (у тиждень 60 після лікування) після введення останньої дози попереднього досліджуваного препарату (АВТ-493/АВТ-530 у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу протягом 12 тижнів). До участі у дослідженні M15-410 для цього пацієнта виявилось вірусологічно неефективним лікування даклатасвіром та інтерфероном (альфа, бета або пегільований інтерферон) з рибавірином або без нього. Цей пацієнт відкликав свою згоду і достроково припинив участь у дослідженні після того, як дізнався про те, що у нього з'явився рецидив за 1 тиждень до першого візиту в цьому дослідженні.

Пацієнти, яким проводили повторне лікування

Серед усіх пацієнтів, включених у дослідження, для 4 пацієнтів проводили повторне лікування з приводу вірусного гепатиту С; це були пацієнти, для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним у попередньому дослідженні. Одним учасником дослідження M14-868 був 59-річний чоловік що належав до європеїдної раси, який був інфікований вірусом гепатиту С генотипу GT3a, і протягом попереднього дослідження він приймав АВТ-493/АВТ-530 у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу протягом 16 тижнів, і йому провели повторне лікування за допомогою софосбувіру/велпатасвіру (SOF/VEL) + рибавірин (RBV), після повторного лікування у нього не досягалася відповідь SVR₁₂ (невідомо причина рецидиву). В усіх інших пацієнтів досягалася відповідь SVR₁₂ після повторного лікування.

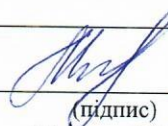
Результати оцінки резистентності:

Резистентність специфічних до вірусу гепатиту С амінокислотних замін, пов'язаних з резистентністю до лікарських засобів, у пацієнтів, для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним

Стійкість замін у позиціях сигнатурних амінокислот у неструктурному вірусному білку 3 (NS3) та неструктурному вірусному білку 5A (NS5A) відстежували у 1 пацієнта інфікованого вірусом генотипу GT1a, для якого лікування у дослідженні M15-410 виявилось вірусологічно неефективним. У цього пацієнта на момент включення у це дослідження спостерігалися заміни Y56H, R155T, D168A та поліморфізм Q80K. Під час візитів через 3, 6 та 12 місяців і надалі виявлялися усі ці заміни NS3, а також D168T при подібній поширеності серед цієї вірусної популяції у пацієнта. У білку NS5A заміни M28T, Q30H, H58D та Y93H виявлялися під час реєстрації у цьому дослідженні, а також під час візитів через 3, 6 та 12 місяців при подібній поширеності серед цієї вірусної популяції у пацієнта.

	Згодом у цього пацієнта досягалася відповідь SVR ₁₂ при лікуванні за схемою софосбувір / велпатасвір / воксилапревір.
21. Результати безпеки	<p>Медичні явища, пов'язані з прогресуванням захворювання печінки або інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С, відмічалися у 7 пацієнтів: у 5 пацієнтів було зареєстровано випадки гепатоцелюлярної карциноми (жоден з цих випадків не вважався дослідником пов'язаним з АВТ-493/АВТ-530); у 1 пацієнта відмічалася регенерації вузла у печінці; а ще у 1 пацієнта, якому спочатку було поставлено діагноз непідтвердженої гепатоцелюлярної карциноми, пізніше було виявлено холангіокарциному/диференційовану аденокарциному.</p> <p>У дослідженні не було зареєстровано жодного випадку розвитку цирозу, декомпенсації печінки, зміни класу ураження печінки за класифікацією Чайлда-П'ю у пацієнта з цирозом печінки або випадку трансплантації печінки.</p> <p>Один пацієнт помер внаслідок метастатичного раку невідомого походження; цей випадок не відповідав визначеним протоколом критеріям медичного явища.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Серед пацієнтів, у яких у попередніх дослідженнях досягалася відповідь SVR₁₂, загалом у 374 з 376 пацієнтів (99,5%) зберігалася стійка вірусологічна відповідь (SVR) у поточному дослідженні. • До аналізу резистентності було включено лише одного пацієнта, якому проводили лікування противірусним засобом прямої дії, проте результати, отримані для цього пацієнта, свідчать про стійкість пов'язаних з резистентністю амінокислотних замін як у білку NS3, так і у білку NS5A, можливо, через невизначений рівень вірусу дикого типу на момент неефективності попередження розмноження вірусу дикого типу або через пристосованість комбінації замін; проте згодом у цього пацієнта досягалася відповідь SVR₁₂ при лікуванні за схемою софосбувір / велпатасвір / воксилапревір. • У 5 пацієнтів було зареєстровано таке медичне явище, як гепатоцелюлярна карцинома; у 1 пацієнта відмічалася регенерації вузла у печінці; а ще у 1 пацієнта, якому спочатку було поставлено діагноз непідтвердженої гепатоцелюлярної карциноми, пізніше було виявлено холангіокарциному/диференційовану аденокарциному. У дослідженні не було зареєстровано жодного випадку розвитку цирозу, декомпенсації печінки, зміни класу ураження печінки за класифікацією Чайлда-П'ю у пацієнта з цирозом печінки або випадку трансплантації печінки. • Один пацієнт помер внаслідок метастатичного раку невідомого походження; цей випадок не відповідав визначеним протоколом критеріям медичного явища.

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмБХ в Україні



(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі Айрленд НЛІ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA); ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження I фази для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносимості сполученого введення симвастатину або ловастатину разом з АВТ-493 та АВТ-530 у здорових дорослих людей M14-721 Версія 1 05 травня 2016 р.
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 травня 2015 р. по 17 липня 2015 р. – це період, протягом якого проводилося клінічне випробування
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників: 24 Фактична кількість учасників: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив АВТ-493 та АВТ-530 на фармакокінетику симвастатину або ловастатину у здорових осіб. • Оцінити вплив симвастатину або ловастатину на фармакокінетику АВТ-493 та АВТ-530 у здорових осіб. • Оцінити безпеку та переносимість одночасного застосування АВТ-493 та АВТ-530 із симвастатином або ловастатином.

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите дослідження з багаторазовим введенням не натщесерце для оцінки одночасного застосування АВТ-493 та АВТ-530 із симвастатином або ловастатином.</p> <table border="1" data-bbox="625 474 1437 672"> <thead> <tr> <th colspan="2">Період 1</th> <th rowspan="2">Принаймні 5-денна перерва</th> <th>Період 2</th> <th>Період 3</th> </tr> <tr> <th>Група 1 N = 12</th> <th>День 1</th> <th>Дні 1-3</th> <th>Дні 1-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>АВТ-493, 300 мг + АВТ-530, 120 мг, одноразове введення</td> <td></td> <td>Симвастатин, 5 мг, один раз на добу</td> <td>Симвастатин, 5 мг, один раз на добу + АВТ-493, 300 мг, один раз на добу + АВТ-530, 120 мг, один раз на добу</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="625 689 1437 887"> <thead> <tr> <th colspan="2">Період 1</th> <th rowspan="2">Принаймні 5-денна перерва</th> <th>Період 2</th> <th>Період 3</th> </tr> <tr> <th>Група 2 N = 12</th> <th>День 1</th> <th>Дні 1-3</th> <th>Дні 1-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>АВТ-493, 300 мг + АВТ-530, 120 мг, одноразове введення</td> <td></td> <td>Ловастатин, 10 мг, один раз на добу</td> <td>Ловастатин, 10 мг, один раз на добу + АВТ-493, 300 мг, один раз на добу + АВТ-530, 120 мг, один раз на добу</td> </tr> </tbody> </table> <p>Зразки крові для кількісного аналізу АВТ-493 та АВТ-530 брали у такий час:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Період 1, День 1: перед введенням та до 48 годин після введення, • Період 3, День 1: перед введенням та до 24 годин після введення, • Період 3, День 7: перед введенням та до 48 годин після введення. <p>Зразки крові для кількісного аналізу симвастатину, гідроксикислоти симвастатину, ловастатин та ловастатинової кислоти брали у такий час:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Період 2, День 1: перед введенням ранкової дози та до 24 годин після введення, • Період 2, День 3: перед введенням та до 16 годин після введення, • Період 3, День 1: перед введенням та до 24 годин після введення, • Період 3, День 7: перед введенням та до 48 годин після введення дози. 	Період 1		Принаймні 5-денна перерва	Період 2	Період 3	Група 1 N = 12	День 1	Дні 1-3	Дні 1-7		АВТ-493, 300 мг + АВТ-530, 120 мг, одноразове введення		Симвастатин, 5 мг, один раз на добу	Симвастатин, 5 мг, один раз на добу + АВТ-493, 300 мг, один раз на добу + АВТ-530, 120 мг, один раз на добу	Період 1		Принаймні 5-денна перерва	Період 2	Період 3	Група 2 N = 12	День 1	Дні 1-3	Дні 1-7		АВТ-493, 300 мг + АВТ-530, 120 мг, одноразове введення		Ловастатин, 10 мг, один раз на добу	Ловастатин, 10 мг, один раз на добу + АВТ-493, 300 мг, один раз на добу + АВТ-530, 120 мг, один раз на добу
Період 1		Принаймні 5-денна перерва	Період 2		Період 3																								
Група 1 N = 12	День 1		Дні 1-3	Дні 1-7																									
	АВТ-493, 300 мг + АВТ-530, 120 мг, одноразове введення		Симвастатин, 5 мг, один раз на добу	Симвастатин, 5 мг, один раз на добу + АВТ-493, 300 мг, один раз на добу + АВТ-530, 120 мг, один раз на добу																									
Період 1		Принаймні 5-денна перерва	Період 2	Період 3																									
Група 2 N = 12	День 1		Дні 1-3	Дні 1-7																									
	АВТ-493, 300 мг + АВТ-530, 120 мг, одноразове введення		Ловастатин, 10 мг, один раз на добу	Ловастатин, 10 мг, один раз на добу + АВТ-493, 300 мг, один раз на добу + АВТ-530, 120 мг, один раз на добу																									
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років.																												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	АВТ-493, таблетки по 100 мг; АВТ-530, таблетки по 40 мг; симвастатин (Зокор®), таблетки по 5 мг; лов астатин, таблетки по 10 мг. Усі досліджувані препарати вводилися перорально.																												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.																												
15. Супутня терапія	Не є застосовним.																												
16. Критерії оцінки ефективності	Не є застосовним.																												
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, результати фізикального обстеження, життєво важливі показники, параметри ЕКГ та результати клінічних лабораторних аналізів.																												

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для оцінки впливу АВТ-493 та АВТ-530 на симвастатин у групі 1 і на ловастатин у групі 2 було проведено аналіз повторних вимірювань у кожній групі для натуральних логарифмів C_{max} та AUC_{24} при використанні даних, отриманих у День 3 Періоду 2 та у День 7 Періоду 3.</p> <p>Для оцінки впливу симвастатину у групі 1 та впливу ловастатину у групі 2 на АВТ-493 та АВТ-530 було проведено аналіз повторних вимірювань у кожній групі для натуральних логарифмів C_{max} та AUC_{24} та C_{24} при використанні даних, отриманих у День 1 Періоду 1 та у День 1 Періоду 3.</p> <p>90% довірчі інтервали для співвідношень цих параметрів визначали шляхом взяття антилогарифму верхньої та нижньої меж довірчих інтервалів для різниці середньоквадратичних величин на логарифмічній шкалі, отриманій у рамках моделі для аналізу повторних вимірювань.</p>																																																											
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Всі учасники, зареєстровані у дослідженні (N = 24)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td style="text-align: center;">34,7 ± 10,6</td> <td style="text-align: center;">20 - 52</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td style="text-align: center;">74,7 ± 12,1</td> <td style="text-align: center;">56 - 97</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td style="text-align: center;">175 ± 8,5</td> <td style="text-align: center;">159 - 190</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">20 чоловіків (83%), 4 жінки (17%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">10 учасників (42%) належали до європеїдної раси, 11 учасників (46%) були афроамериканцями, 1 учасник (4%) був азіатом і 2 учасники (8%) належали до змішаної раси.</td> </tr> </tbody> </table>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	Всі учасники, зареєстровані у дослідженні (N = 24)			Вік (роки)	34,7 ± 10,6	20 - 52	Маса тіла (кг)	74,7 ± 12,1	56 - 97	Зріст (см)	175 ± 8,5	159 - 190	Стать	20 чоловіків (83%), 4 жінки (17%)		Раса	10 учасників (42%) належали до європеїдної раси, 11 учасників (46%) були афроамериканцями, 1 учасник (4%) був азіатом і 2 учасники (8%) належали до змішаної раси.																																							
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																																																										
Всі учасники, зареєстровані у дослідженні (N = 24)																																																												
Вік (роки)	34,7 ± 10,6	20 - 52																																																										
Маса тіла (кг)	74,7 ± 12,1	56 - 97																																																										
Зріст (см)	175 ± 8,5	159 - 190																																																										
Стать	20 чоловіків (83%), 4 жінки (17%)																																																											
Раса	10 учасників (42%) належали до європеїдної раси, 11 учасників (46%) були афроамериканцями, 1 учасник (4%) був азіатом і 2 учасники (8%) належали до змішаної раси.																																																											
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:</p> <p>Результати оцінки фармакокінетики:</p> <p>Група 1:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Речовина аналізу</th> <th rowspan="2">для</th> <th rowspan="2">Параметри фармакокінетики^a</th> <th colspan="2">Центральна величина</th> <th colspan="2">Відношення центральних величин</th> </tr> <tr> <th>День 1, Період 3</th> <th>День 1, Період 1</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">АВТ-493</td> <td rowspan="2"></td> <td>C_{max}</td> <td style="text-align: center;">722</td> <td style="text-align: center;">901</td> <td style="text-align: center;">0,801</td> <td style="text-align: center;">0,647 – 0,993</td> </tr> <tr> <td>AUC_{24}</td> <td style="text-align: center;">2664</td> <td style="text-align: center;">2926</td> <td style="text-align: center;">0,911</td> <td style="text-align: center;">0,784 – 1,058</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">АВТ-530</td> <td rowspan="2"></td> <td>C_{max}</td> <td style="text-align: center;">219</td> <td style="text-align: center;">228</td> <td style="text-align: center;">0,959</td> <td style="text-align: center;">0,789 – 1,167</td> </tr> <tr> <td>AUC_{24}</td> <td style="text-align: center;">1299</td> <td style="text-align: center;">1183</td> <td style="text-align: center;">1,098</td> <td style="text-align: center;">0,926 – 1,302</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Симвастатин</td> <td rowspan="2"></td> <td>C_{max}</td> <td style="text-align: center;">1,60</td> <td style="text-align: center;">0,802</td> <td style="text-align: center;">1,988</td> <td style="text-align: center;">1,597 – 2,475</td> </tr> <tr> <td>AUC_{24}</td> <td style="text-align: center;">5,87</td> <td style="text-align: center;">2,53</td> <td style="text-align: center;">2,321</td> <td style="text-align: center;">1,930 – 2,792</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Симвастатину гідроксикислота</td> <td rowspan="2"></td> <td>C_{max}</td> <td style="text-align: center;">6,80</td> <td style="text-align: center;">0,635</td> <td style="text-align: center;">10,721</td> <td style="text-align: center;">7,880 – 14,588</td> </tr> <tr> <td>AUC_{24}</td> <td style="text-align: center;">21,6</td> <td style="text-align: center;">4,83</td> <td style="text-align: center;">4,480</td> <td style="text-align: center;">3,108 – 6,458</td> </tr> </tbody> </table> <p>Період 1/День 1 = АВТ-493 + АВТ-530 (контроль); Період 3/День 1 = АВТ-493 + АВТ-530 + симвастатин (тест)</p> <p>Період 2/День 3 = симвастатин (контроль); Період 3/День 7 = АВТ-493 + АВТ-530 + симвастатин (тест)</p> <p>^a C_{max} = нг/мл; AUC_{24} = нг х год./мл</p>	Речовина аналізу	для	Параметри фармакокінетики ^a	Центральна величина		Відношення центральних величин		День 1, Період 3	День 1, Період 1	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	АВТ-493		C_{max}	722	901	0,801	0,647 – 0,993	AUC_{24}	2664	2926	0,911	0,784 – 1,058	АВТ-530		C_{max}	219	228	0,959	0,789 – 1,167	AUC_{24}	1299	1183	1,098	0,926 – 1,302	Симвастатин		C_{max}	1,60	0,802	1,988	1,597 – 2,475	AUC_{24}	5,87	2,53	2,321	1,930 – 2,792	Симвастатину гідроксикислота		C_{max}	6,80	0,635	10,721	7,880 – 14,588	AUC_{24}	21,6	4,83	4,480	3,108 – 6,458
Речовина аналізу	для				Параметри фармакокінетики ^a	Центральна величина		Відношення центральних величин																																																				
		День 1, Період 3	День 1, Період 1	Точкова оцінка		90% довірчий інтервал																																																						
АВТ-493		C_{max}	722	901	0,801	0,647 – 0,993																																																						
		AUC_{24}	2664	2926	0,911	0,784 – 1,058																																																						
АВТ-530		C_{max}	219	228	0,959	0,789 – 1,167																																																						
		AUC_{24}	1299	1183	1,098	0,926 – 1,302																																																						
Симвастатин		C_{max}	1,60	0,802	1,988	1,597 – 2,475																																																						
		AUC_{24}	5,87	2,53	2,321	1,930 – 2,792																																																						
Симвастатину гідроксикислота		C_{max}	6,80	0,635	10,721	7,880 – 14,588																																																						
		AUC_{24}	21,6	4,83	4,480	3,108 – 6,458																																																						

20. Результати ефективності (продовження)	Група 2:					
	Речовина для аналізу	Параметри фармакокінетики ^a	Центральна величина		Відношення центральних величин	
			Точкова оцінка	90% довірчий інтервал		
			День 1, Період 3	День 1, Період 1		
	ABT-493	C _{max}	1386	1037	1,337	0,966 – 1,851
		AUC ₂₄	3847	3529	1,090	0,909 – 1,308
	ABT-530	C _{max}	237	239	0,991	0,867 – 1,133
		AUC ₂₄	1343	1372	0,979	0,909 – 1,054
			День 7, Період 3	День 3, Період 2		
	Ловастатин	C _{max}	2,25	1,92	1,172	0,968 – 1,419
		AUC ₂₄	10,8	6,35	1,699	1,403 – 2,058
	Ловастатинова кислота	C _{max}	47,3	8,25	5,731	4,647 – 7,069
		AUC ₂₄	155	37,8	4,100	3,452 – 4,871
	Період 1/День 1 = ABT-493 + ABT-530 (контроль); Період 3/День 1 = ABT-493 + ABT-530 + ловастатин (тест)					
	Період 2/День 3 = ловастатин (контроль); Період 3/День 7 = ABT-493 + ABT-530 + ловастатин (тест)					
	^a C _{max} = нг/мл; AUC ₂₄ = нг х год./мл					
21. Результати безпеки	Досліджувані схеми загалом добре переносилися учасниками. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін життєво важливих показників, параметрів ЕКГ або результатів лабораторних аналізів. У цьому дослідженні не відмічалось будь-яких закономірностей для повідомлених побічних явищ, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.					
22. Висновок	Комбінація ABT-493 та ABT-530 збільшувала системний вплив симвастатину, ловастатину та їх активних метаболітів. Величини C _{max} і AUC для симвастатину збільшувалися відповідно в 2 рази та в 2,3 рази, а величини C _{max} і AUC для гідроксикислоти симвастатину збільшувалися відповідно в 10,7 разів та 4,5 рази при введенні симвастатину разом з ABT-493 та ABT-530 порівняно з введенням одного симвастатину. Величини C _{max} і AUC для ловастатину збільшувалися відповідно на 17% та 70%, а величини C _{max} і AUC для ловастатинової кислоти збільшувалися відповідно в 5,7 разів та в 4,1 рази при введенні ловастатину разом з ABT-493 та ABT-530 порівняно з введенням одного ловастатину. Симвастатин і ловастатин чинили лише мінімальний вплив на системну дію ABT-493 (різниця <34%) і не змінювали системний вплив ABT-530 (різниця <10%).					

Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні


(підпис)
Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA); ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження для оцінки ефективності та безпеки АВТ-493/АВТ-530 у раніше не лікованих і лікованих дорослих пацієнтів-азіатів без цирозу печінки, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипамм (GT) від 1 до GT6, із супутньою інфекцією, викликану вірусом імунодефіциту людини, або без неї (VOYAGE-1) M15-592 Версія 1.0 04 січня 2019 р.
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 04 жовтня 2017 р. по 3 жовтня 2018 р. (для первинного аналізу) – це період, протягом якого проводилося клінічне випробування
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай, Південна Корея та Сінгапур
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників: приблизно 504 Фактична кількість учасників: 545 пацієнтів були включені у дослідження та прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основними цілями цього дослідження є порівняння серед об'єднаної групи пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу (GT) 1- GT6, серед пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу GT1, та серед пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу GT2, відносної кількості пацієнтів, у яких досягалася стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після введення (SVR₁₂) (рівень рибонуклеїнової кислоти [РНК] вірусу гепатиту С < нижньої межі кількісного визначення {LLOQ} через 12 тижнів після введення останньої фактичної дози досліджуваного препарату), порівняно з історичною частотою відповіді SVR₁₂, а також оцінка безпеки після 8 або 16 тижнів лікування за допомогою комбінації АВТ-493/АВТ-530 у пацієнтів, яким раніше не проводили лікування (ТН) або проводили лікування за допомогою схем, що містили інтерферон (IFN) (альфа, бета або пегільований інтерферон [pegIFN]) з рибавірином (RBV) або без нього, або за допомогою софосбувіру (SOF) з RBV з IFN або без нього (ТЕ-PRS), у дорослих пацієнтів без цирозу печінки з хронічною інфекцією, викликану вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT6 із супутньою інфекцією, викликану вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), або без неї.</p> <p>Вторинними цілями була оцінка відносної кількості пацієнтів з відсутністю вірусологічної відповіді на лікування, а також відносної кількості пацієнтів, у яких після лікування (РТ) з'явився рецидив вірусного гепатиту С, та відносної кількості пацієнтів з коінфекцією вірусу гепатиту С / ВІЛ, у яких досягалася відповідь SVR₁₂.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим, багатоцентровим дослідженням III фази, в якому оцінювали ефективність, безпеку та фармакокінетику АВТ-493/АВТ-530 у дорослих пацієнтів-азіатів без цирозу печінки, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1 – GT6, із супутньою інфекцією, викликану ВІЛ, або без неї, яким раніше не проводили лікування або проводили лікування (ТЕ-PRS).</p> <p>Для придатних для участі пацієнтів без цирозу, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT6, проводили рандомізацію з розподілом до групи А або групи В (як визначено нижче) у таких співвідношеннях: Китай: 2 : 1 для GT1, 2 : 1 для GT2 та 2 : 1 для об'єднаних генотипів GT3-6; Південна Корея та Сінгапур: 2 : 1 для GT1 і 2 : 1 для GT2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Група А: АВТ-493/АВТ-530, 300 мг/120 мг, один раз на добу протягом 8 тижнів або 16 тижнів; Група В: відповідне плацебо протягом 8 або 16 тижнів, а потім – відкрите лікування (OL) за допомогою АВТ-493/АВТ-530, 300 мг/120 мг, один раз на добу протягом 8 або 16 тижнів. <p>Після періоду подвійного сліпого лікування для пацієнтів, яких при рандомізації розподілили до групи В, проводили відкрите лікування за допомогою АВТ-493/АВТ-530 у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу протягом 8 або 16 тижнів.</p> <p>Як під час періоду подвійного сліпого лікування, так і під час періоду відкритого лікування тривалість лікування пацієнтів відрізнялася залежно від генотипу вірусу гепатиту С та від проведення попереднього лікування (8 тижнів лікування для пацієнтів, інфікованих вірусом з GT1, 2, 3, 4, 5 та 6, за винятком пацієнтів, інфікованих вірусом з GT3, яким раніше проводили лікування (ТЕ-PRS), для яких тривалість лікування складала 16 тижнів).</p> <p>Компанія «Еббві» оцінювала безпеку та ефективність протягом усього дослідження.</p> <p>У період після лікування для всіх пацієнтів, які прийняли принаймні 1 дозу активного досліджуваного препарату, проводити спостереження протягом 24 тижнів після введення останньої дози активного досліджуваного препарату для контролювання безпеки, рівня РНК вірусу гепатиту С, появи та/або стійкості вірусних варіантів, асоційованих з резистентністю, рівня</p>

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>РНК вірусу ВІЛ-1 у плазмі та резистентності ВІЛ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чоловік чи жінка азіатського походження віком не менше ніж 18 років на момент скринінгу. • Жінки повинні перебувати у постменопаузальному періоді або повинні перенести стерилізацію хірургічним шляхом, а жінки, здатні завагітніти, повинні використовувати принаймні 1 визначений протоколом метод контрацепції протягом періоду від першого дня дослідження до 30 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату. • Результати лабораторного аналізу під час скринінгу повинні вказувати на наявність вірусного гепатиту С з генотипом 1, 2, 3, 4, 5 або 6. • Наявність у пацієнта від час візиту для скринінгу антитіл до вірусу гепатиту С при вірусному навантаженні, визначеному за рівнем РНК вірусу гепатиту С у плазмі крові, ≥ 1000 МО/мл. • Наявність хронічної інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, про що свідчить принаймні 1 з наведених нижче ознак: <ul style="list-style-type: none"> ○ Наявність антитіл до вірусу гепатиту С або наявність РНК вірусу гепатиту С принаймні за 6 місяців до скринінгу або ○ Результати біопсії печінки, що вказують на наявність хронічного вірусного гепатиту С. • Непроведення попереднього лікування з приводу інфекції, викликаной вірусом гепатиту С (пацієнту ніколи не проводили жодного схваленого або експериментального лікування з приводу інфекції, викликаной вірусом гепатиту С), або проведення пацієнту попереднього лікування (TE-PRS). Попереднє лікування вірусного гепатиту С повинно бути завершено не менше ніж за 8 тижнів до скринінгу. • Документально підтверджена відсутність цирозу печінки на підставі відповідності одному з наступних критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> ○ Результати біопсії печінки, проведеної протягом 24 місяців до скринінгу або під час скринінгу, що вказують на відсутність цирозу (наприклад, показник фіброзу ≤ 3 балів за шкалою METAVIR, Батс-Людвіга, Кноделла, IASL, Шейера або Леннека, показник фіброзу ≤ 4 балів за шкалою Ішака); або ○ Показник ФіброСкан® $< 12,5$ кПа протягом 6 місяців до скринінгу або під час періоду скринінгу; або <ul style="list-style-type: none"> • Для пацієнтів з невизначеним показником ФіброСкан® ($12,5 \leq$ показник $< 14,6$) потрібно провести кваліфікаційну оцінку за допомогою біопсії печінки. ○ Показник ФіброТест під час скринінгу $\leq 0,48$, а відношення аспартатамінотрансферази до кількості тромбоцитів (APRI) < 1. <ul style="list-style-type: none"> • Для пацієнтів з невизначеним показником ФіброТест ($0,48 <$ результат $< 0,75$) або з суперечливими результатами оцінки ФіброТест та відношення APRI потрібно провести кваліфікаційну оцінку за допомогою апарату ФіброСкан® або біопсії печінки.
----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат, доза/активність/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Виробник</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Дозування</th> <th>Номер партії/ лоту</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABT-493 / ABT-530</td> <td>«Еббві»</td> <td>Пероральний</td> <td>Таблетка, вкрита плівковою оболонкою</td> <td>100 мг / 40 мг</td> <td>16-005216</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Виробник	Спосіб застосування	Лікарська форма	Дозування	Номер партії/ лоту	ABT-493 / ABT-530	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	100 мг / 40 мг	16-005216
Досліджуваний препарат	Виробник	Спосіб застосування	Лікарська форма	Дозування	Номер партії/ лоту								
ABT-493 / ABT-530	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	100 мг / 40 мг	16-005216								
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат, доза/активність/концентрація, спосіб введення та номер партії:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Виробник</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Дозування</th> <th>Номер партії/ лоту</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Плацебо для ABT-493 / ABT-530</td> <td>«Еббві»</td> <td>Пероральний</td> <td>Таблетка, вкрита плівковою оболонкою</td> <td>0 мг</td> <td>15-005142 17-004336</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Виробник	Спосіб застосування	Лікарська форма	Дозування	Номер партії/ лоту	Плацебо для ABT-493 / ABT-530	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	0 мг	15-005142 17-004336
Досліджуваний препарат	Виробник	Спосіб застосування	Лікарська форма	Дозування	Номер партії/ лоту								
Плацебо для ABT-493 / ABT-530	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	0 мг	15-005142 17-004336								
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти з коінфекцією вірусного гепатиту С/ВІЛ, яким вже проводять антиретровірусну терапію з приводу ВІЛ, повинні були перебувати на стабільній кваліфікованій схемі антиретровірусної терапії проти ВІЛ-1 протягом принаймні 8 тижнів до скринінгу та повинні були планувати залишатися на цій самій схемі антиретровірусної терапії проти ВІЛ-1 протягом усього дослідження.</p>												
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Вірусологічну відповідь оцінювали за рівнем РНК вірусу гепатиту С у плазмі крові у МО/мл у різні моменти часу від Дня 1 до 24 тижнів після завершення або припинення активного лікування або в період подвійного сліпого лікування (група А), або в період відкритого лікування (група В).</p>												
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку та переносимість оцінювали шляхом контролювання побічних явищ, проведення фізикального обстеження, клінічних лабораторних досліджень, реєстрації електрокардіограми у 12 відведеннях та визначення життєво важливих показників.</p>												
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Ефективність:</u></p> <p>Основним параметром ефективності була частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді через 12 тижнів (SVR₁₂) у пацієнтів, згрупованих залежно від призначеного лікування (ІТТ), які приймали АВТ-493/АВТ-530 під час періоду подвійного сліпого лікування (група А).</p> <p>Для контролювання частоти похибки І типу використовували процедуру перевірки фіксованої послідовності для рангових основних кінцевих параметрів ефективності. Аналіз другого основного кінцевого параметру проводили тільки у тому разі, якщо було продемонстровано переваги для першого основного кінцевого параметру. Так само, аналіз третього основного кінцевого параметру проводили тільки після демонстрації переваг для другого основного кінцевого параметру.</p> <p>Такими трьома ранговими основними кінцевими параметрами ефективності були такі параметри:</p> <ol style="list-style-type: none"> Відсоток пацієнтів у групі А з об'єднаної групи пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1 - GT6, у яких досягалася відповідь SVR₁₂. Відносна кількість таких пацієнтів із відповіддю SVR₁₂ виявилася не меншою, ніж історична частота SVR₁₂ 96%, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу для цього відсотка становила > 90%. Відсоток пацієнтів у групі А з об'єднаної групи пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1, у яких досягалася відповідь SVR₁₂. Відносна кількість таких пацієнтів з відповіддю SVR₁₂ виявилася не меншою, ніж історична частота SVR₁₂ 97%, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу для цього відсотка становила > 90%. 												

	<p>становила > 91%.</p> <p>3. Відсоток пацієнтів у групі А з об'єднаної групи пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT2, у яких досягалася відповідь SVR₁₂. Відносна кількість таких пацієнтів із відповіддю SVR₁₂ виявилася не меншою, ніж історична частота SVR₁₂ 95%, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу для цього відсотка становила > 89%.</p> <p>Для визначення кожного довірчого інтервалу використовували метод нормального наближення до біноміального розподілу, якщо частота не становила 100%, і в цьому випадку для розрахунку довірчого інтервалу потрібно було використовувати метод оцінки Вільсона.</p> <p>Вторинними кінцевими параметрами ефективності були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів у групі А з відсутністю вірусологічної відповіді на лікування (визначається як підтверджене збільшення на $> 1 \log_{10}$ МО/мл вище найменшої величини під час лікування, підтверджений рівень РНК вірусу гепатиту С ≥ 100 МО/мл після рівня РНК вірусу гепатиту С $< \text{LLOQ}$ під час лікування, або рівень РНК вірусу гепатиту С $\geq \text{LLOQ}$ наприкінці лікування при тривалості лікування принаймні 6 тижнів), а також • Відсоток пацієнтів у групі А з рецидивом після лікування (визначається як підтверджений рівень РНК вірусу гепатиту С $\geq \text{LLOQ}$ в період між кінцем лікування та 12 тижнями після введення останньої дози досліджуваного препарату серед пацієнтів, які завершили лікування згідно з планом при рівні РНК вірусу гепатиту С $< \text{LLOQ}$ наприкінці лікування за винятком випадків повторної інфекції), а також • Відсоток пацієнтів у групі А з коінфекцією вірусного гепатиту С/ВІЛ (визначеною під час скринінгу), у яких досягалася відповідь SVR₁₂. <p>Для аналізу рецидиву пацієнт, включений у дослідження для отримання 8-тижневого лікування, вважався пацієнтом, який завершив лікування, якщо тривалість застосування досліджуваного препарату становила 52 дні або більше, а пацієнт, включений у дослідження для отримання 16-тижневого лікування, вважався пацієнтом, який завершив лікування, якщо тривалість застосування досліджуваного препарату становила 105 днів і більше.</p> <p>Відносну кількість пацієнтів з відсутністю вірусологічної відповіді на лікування з приводу інфекції, викликаной вірусом гепатиту С, кількість пацієнтів з рецидивом після лікування та кількість пацієнтів з досягнутою відповіддю SVR₁₂ розраховували разом із двосторонніми 95%-довірчими інтервалами за шкалою Вільсона.</p> <p>Крім того, було наведено короткий опис причин відсутності відповіді SVR₁₂ (наприклад, вірусологічна неефективність лікування, рецидив, повторна інфекція) для всіх пацієнтів у групі А та для тих пацієнтів у групі А, у яких відмічалася коінфекція вірусу гепатиту С/ВІЛ.</p> <p>Вторинні кінцеві параметри узагальнювали для всіх пацієнтів у групі А у популяції ІТТ та окремо для пацієнтів у групі А, інфікованих вірусом з генотипом GT1 та генотипом GT2.</p> <p>Підгрупа:</p> <p>Відсоток пацієнтів із досягнутою відповіддю SVR₁₂ розраховували разом з відповідними двосторонніми 95%-довірчими інтервалами за шкалою Вільсона для сукупності всіх пацієнтів у групі А у популяції ІТТ та окремо для пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1 та генотипом GT2, у таких підгрупах, як географічний регіон, попереднє лікування з приводу вірусного гепатиту С, тип попереднього лікування для пацієнтів, яким раніше проводили лікування (TE-PRS), генотип інтерлейкіну 28В (IL28В) та початковий рівень РНК вірусу гепатиту С.</p> <p>Резистентність:</p> <p>Для пацієнтів, яких включали у дослідження у Південній Кореї чи Сінгапурі, генами, що представляли інтерес для секвенування наступної генерації (NGS), були гени, що кодують повнорозмірний неструктурний вірусний білок 3/4А (NS3/4А) та неструктурний вірусний білок 5А (NS5А). Було проведено такий аналіз</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>резистентності: 1) початкові поліморфізми у позиціях сигнатурних амінокислот (а також ключову підмножину позицій амінокислот) на початку дослідження, визначені за допомогою секвенування наступної генерації при межах виявлення 2% або 15%, порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю та 2) було проведено порівняння частоти стійкої вірусологічної відповіді у пацієнтів з початковими варіантами у позиціях, що представляють інтерес, у неструктурному вірусному білку 3 (NS3) та NS5A та у пацієнтів без таких варіантів. Для пацієнтів з відсутньою вірусологічною відповіддю послідовності у моменти часу після початку дослідження порівнювали з початковими та відповідними прототиповими еталонними послідовностями для виявлення заміщень, що з'явилися під час лікування.</p> <p>Для пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1, яких включали у дослідження в Китаї та для яких лікування виявилось вірусологічно неефективним: генами, що представляли інтерес для популяційного секвенування, були гени, що кодують амінокислоти 1-181 у NS3 та 1-251 у NS5A. Для пацієнтів з відсутньою вірусологічною відповіддю послідовності у моменти часу після початку дослідження порівнювали з початковими та відповідними прототиповими еталонними послідовностями для виявлення заміщень, що з'явилися під час лікування.</p> <p>Генотип/підтип вірусу гепатиту С:</p> <p>З метою точного визначення підтипу вірусу гепатиту С для пацієнтів, включених у дослідження в Південній Кореї та Сінгапурі, проводили філогенетичний аналіз усіх наявних послідовностей для вірусу гепатиту С, виявлених у початкових зразках.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Індивідуальні величини концентрації АВТ-493 та АВТ-530 у плазмі крові та величини інших параметрів фармакокінетики наводили у вигляді таблиць та узагальнювали для кожного учасника, кожного візиту залежно від статусу вірусологічної відповіді, а також для всіх пацієнтів разом.</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз безпеки проводили для всіх учасників, які прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Дані про безпеку узагальнювали для всіх пацієнтів та окремо для кожного географічного регіону Китаю. Для аналізу безпеки використовували та узагальнювали дані, отримані при застосуванні активного препарату (група А) та плацебо (група В) під час періоду подвійного сліпого лікування, а у відповідних випадках проводили порівняння між групами А і В.</p> <p>Для групи з проведенням активного лікування під час періоду подвійного сліпого лікування (група А) побічним явищем, що з'явилося під час лікування, вважалось будь-яке явище, яке з'явилося або посилилося в період від початку введення активного досліджуваного препарату до 30 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату. У групі застосування плацебо (група В) побічним явищем, що з'явилося під час подвійного сліпого лікування, вважалось будь-яке явище, яке з'явилося або посилилося в період від початку введення плацебо до 30 днів після введення останньої дози плацебо та до першого дня відкритого періоду лікування (якщо воно проводилося).</p> <p>Абсолютну та відносну кількість учасників, у яких з'явилися побічні явища в період лікування, наводили у вигляді таблиць для кожного основного класу систем і органів та кожного переважного терміну за класифікацією, наведеною у медичному словнику для нормативно-правової діяльності (MedDRA®), а також розраховували різницю ризику між групами. Крім того, наводилися таблиці з кількістю учасників, у яких з'явилися побічні явища в період лікування, залежно від ступеня тяжкості явища (ступінь 1 – 5) та залежно від зв'язку з досліджуваним препаратом.</p> <p>Для середніх змін клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників під час кожного візиту після початку дослідження, у тому числі під час останнього візиту в період подвійного сліпого лікування, проводили узагальнення, а для різниці між групами застосування активного препарату та плацебо в період подвійного сліпого лікування проводили дисперсійний аналіз за допомогою моделі, в якій фактором впливу був спосіб лікування. Узагальнення також проводили для абсолютної та відносної кількості пацієнтів, у яких величини лабораторних показників, визначені після початкового періоду під час подвійного сліпого лікування,</p>

	<p>Відповідали певному ступеню токсичності, а також для пацієнтів, які відповідали критеріям для оцінки лабораторних показників функції печінки. У кожній групі лікування також узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких зміни життєво важливих показників, визначені після початкового періоду під час подвійного сліпого лікування, відповідали попередньо встановленим критеріям для потенційно клінічно значущих змін.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для 545 учасників дослідження середній вік становив 48,85 років (від 19 до 85 років). 268 пацієнтів були чоловіками, а 277 – жінками. 406 учасників були китайцями, 115 – корейцями, 7 – малайцями, 9 пацієнтів належали до змішаної раси, а 8 учасників належали до інших рас.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Рандомізацію було проведено загалом для 546 пацієнтів, а 545 пацієнтів прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату (ABT-493/ABT-530: n = 362; плацебо: n = 183). У Китаї рандомізацію було проведено для 390 пацієнтів, а принаймні 1 дозу досліджуваного препарату прийняли 389 пацієнтів (ABT-493/ABT-530: n = 259; плацебо: n = 130).</p> <p>У дослідженні три рангові основні кінцеві параметри ефективності досягалися таким чином:</p> <ol style="list-style-type: none"> У групі А відповідь SVR₁₂ досягалася у 97,2% (352/362) пацієнтів в об'єднаній групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипами GT1-GT6, при двосторонньому 95%-довірчому інтервалі від 95,5% до 98,9% (дані наводяться на наступній сторінці). Нижня довірна межа перевищувала 90%-порог не меншої ефективності. Таким чином, у дослідженні було досягнуто відповідність першого з трьох рангових основних кінцевих параметрів ефективності – частоти відповіді SVR₁₂, і для комбінації ABT-493/ABT-530 було продемонстровано не меншу ефективність порівняно з історичною частотою відповіді SVR₁₂ 96% для пангенотипового лікування вірусного гепатиту С. У групі А відповідь SVR₁₂ досягалася у 99,4% (178/179) пацієнтів у групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1, при двосторонньому 95%-довірчому інтервалі від 98,3% до 100,0%. Нижня довірна межа перевищувала 91%-порог не меншої ефективності. Таким чином, у дослідженні було досягнуто відповідність другого з трьох рангових основних кінцевих параметрів ефективності – частоти відповіді SVR₁₂, і для комбінації ABT-493/ABT-530 було продемонстровано не меншу ефективність порівняно з історичною частотою відповіді SVR₁₂ 97% для лікування вірусного гепатиту С з генотипом GT1. У групі А відповідь SVR₁₂ досягалася у 97,8% (136/139) пацієнтів у групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT2, при двосторонньому 95%-довірчому інтервалі від 95,4% до 100,0%. Нижня довірна межа перевищувала 89%-порог не меншої ефективності. Таким чином, у дослідженні було досягнуто відповідність третього з трьох рангових основних кінцевих параметрів ефективності – частоти відповіді SVR₁₂, і для комбінації ABT-493/ABT-530 було продемонстровано не меншу ефективність порівняно з історичною частотою відповіді SVR₁₂ 95% для лікування вірусного гепатиту С з генотипом GT2. <p>У двох пацієнтів у групі А (2/362, 0,6%; двосторонній 95%-довірчий інтервал: 0,2% - 2,0%), обидва в Китаї, відмічалася відсутність вірусологічної відповіді під час лікування. У 6 пацієнтів у групі А (6/359, 1,7%; двосторонній 95% довірчий інтервал: 0,8% - 3,6%), усі в Китаї, з'явився рецидив₁₂.</p> <p>Висока частота досягнення відповіді SVR₁₂ досягалася незалежно від початкової стадії фіброзу, початкового рівня IL-28, початкового рівня РНК вірусу гепатиту С та від попереднього досвіду лікування, проте у пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT3b частота відповіді SVR₁₂ була меншою (58,3%; 7/12), усі ці пацієнти брали участь у дослідженні в Китаї. Усі пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом GT3b, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂, мали в анамнезі застосування ін'єкційних наркотиків, а початковий рівень РНК вірусу гепатиту С у них становив $\geq 6\ 000\ 000$ МО/мл.</p> <p>Основні рангові кінцеві параметри ефективності: стійка вірусологічна відповідь</p>

через 12 тижнів після лікування (SVR ₁₂) у групі А (популяція ІТТ – внесення пропущених даних як відсутність відповіді)			
Оцінка	Параметр №1, об'єднана група пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипами 1-6	Параметр №2, група пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом 1	Параметр №3, група пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом 2
SVR ₁₂ , n/N (%)	352/362 (97,2)	178/179 (99,4)	136/139 (97,8)
Двосторонній 95% ДІ ^a	95,5; 98,9	98,3; 100,0	95,4; 100,0
Відсутність відповіді, n/N (%)	10/362 (2,8)	1/179 (0,6)	3/139 (2,2)
Причина відсутності відповіді, n/N (%)			
Вірусологічна неефективність	8/362 (2,2)	0/179	2/139 (1,4)
Вірусологічна неефективність лікування	2/362 (0,6)	0/179	0/139
Проривна інфекція	2/362 (0,6)	0/179	0/139
Неефективність наприкінці лікування	0/362	0/179	0/139
Рецидив ₁₂	6/359 (1,7)	0/178	2/139 (1,4)
Невірусологічна неефективність	2/362 (0,6)	1/179 (0,6)	1/139 (0,7)
Дострокове припинення введення досліджуваного препарату	1/362 (0,3)	1/179 (0,6)	0/139
Реінфекція вірусом гепатиту С ^b	0/362	0/179	0/139
Відсутність даних про SVR ₁₂	1/362 (0,3)	0/179	1/139 (0,7)
Інша причина	0/362	0/179	0/139
Гранична величина на підставі історичної частоти відповіді SVR ₁₂			
Границя не меншої ефективності	90%	91%	89%

ДІ = довірчий інтервал; GT = генотип; HCV = вірус гепатиту С; IFN = інтерферон; ІТТ = популяція, згрупована залежно від призначеного лікування; QD = один раз на добу; RBV = рибавірин; Рецидив₁₂ = вірусологічний рецидив у період до Тижня 12 після лікування; РНК = рибонуклеїнова кислота; SOF = софосбувір; SVR = стійка вірусологічна відповідь; SVR₁₂ = стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після введення; TE-PRS = досвід лікування за допомогою інтерферону (альфа, бета або пегільований інтерферон) з рибавірином або без нього або за допомогою софосбувіру з рибавірином та інтерфероном або без нього.

a. Розраховано при використанні нормальної апроксимації до біноміального розподілу.

b. На основі повторного генотипу / підтипу, визначеного у центральній лабораторії.

Група А: АВТ-493. АВТ-530 у дозі 300 мг / 120 мг один раз на добу протягом 8 тижнів або 16 тижнів.

Примітка: для пацієнтів з генотипом GT3, яким раніше вже проводили лікування (TE-PRS), тривалість лікування становила 16 тижнів під час кожного періоду лікування, а для інших пацієнтів тривалість лікування становила 8 тижнів.

Інші примітки: у відповідних випадках для поповнення відсутніх даних застосовували метод зворотного вводу даних. Якщо після застосування методу зворотного вводу даних у пропущеному місці все ще не було даних, але існує рівень РНК вірусу гепатиту С, визначений у місцевій лабораторії, то його необхідно було внести у пропущене місце для оцінки стійкої вірусологічної відповіді. В іншому випадку учасники з відсутніми даними вважалися пацієнтами з відсутністю відповіді.

Серед пацієнтів, включених у дослідження в Китаї та розподілених при рандомізації до групи А, відповідь SVR₁₂ досягалась у 96,9% пацієнтів в об'єднаній групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1-GT6, у 100% пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1, та у 98,1% пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT2.

20. Результати ефективності (продовження)	<p>Частота вірусологічної відповіді (SVR₁₂) у пацієнтів у Китаї у групі А (популяція ІТТ – внесення пропущених даних як відсутність відповіді)</p>																																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="523 461 922 562">Оцінка</th> <th data-bbox="922 461 1102 562">Об'єднана група пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипами 1-6</th> <th data-bbox="1102 461 1230 562">Пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом 1</th> <th data-bbox="1230 461 1434 562">Пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 562 922 584">SVR₁₂, n/N (%)</td> <td data-bbox="922 562 1102 584">251/259 (96,9)</td> <td data-bbox="1102 562 1230 584">110/110 (100)</td> <td data-bbox="1230 562 1434 584">103/105 (98,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 584 922 607">Двосторонній 95% ДІ^a</td> <td data-bbox="922 584 1102 607">94,0; 98,4</td> <td data-bbox="1102 584 1230 607">96,6; 100,0</td> <td data-bbox="1230 584 1434 607">93,3; 99,5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 607 922 629">Відсутність відповіді, n/N (%)</td> <td data-bbox="922 607 1102 629">8/259 (3,1)</td> <td data-bbox="1102 607 1230 629">0/110</td> <td data-bbox="1230 607 1434 629">2/105 (1,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 629 922 651">Причина відсутності відповіді, n/N (%)</td> <td data-bbox="922 629 1102 651"></td> <td data-bbox="1102 629 1230 651"></td> <td data-bbox="1230 629 1434 651"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 651 922 674">Вірусологічна неефективність</td> <td data-bbox="922 651 1102 674">8/259 (3,1)</td> <td data-bbox="1102 651 1230 674">0/110</td> <td data-bbox="1230 651 1434 674">2/105 (1,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 674 922 696">Вірусологічна неефективність лікування</td> <td data-bbox="922 674 1102 696">2/259 (0,8)</td> <td data-bbox="1102 674 1230 696">0/110</td> <td data-bbox="1230 674 1434 696">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 696 922 719">Проривна інфекція</td> <td data-bbox="922 696 1102 719">2/259 (0,8)</td> <td data-bbox="1102 696 1230 719">0/110</td> <td data-bbox="1230 696 1434 719">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 719 922 741">Неефективність наприкінці лікування</td> <td data-bbox="922 719 1102 741">0/259</td> <td data-bbox="1102 719 1230 741">0/110</td> <td data-bbox="1230 719 1434 741">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 741 922 763">Рецидив₁₂</td> <td data-bbox="922 741 1102 763">6/257 (2,3)</td> <td data-bbox="1102 741 1230 763">0/110</td> <td data-bbox="1230 741 1434 763">2/105 (1,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 763 922 786">Невірусологічна неефективність</td> <td data-bbox="922 763 1102 786">0/259</td> <td data-bbox="1102 763 1230 786">0/110</td> <td data-bbox="1230 763 1434 786">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 786 922 808">Дострокове припинення введення досліджуваного препарату</td> <td data-bbox="922 786 1102 808">0/259</td> <td data-bbox="1102 786 1230 808">0/110</td> <td data-bbox="1230 786 1434 808">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 808 922 831">Реінфекція вірусом гепатиту С^b</td> <td data-bbox="922 808 1102 831">0/259</td> <td data-bbox="1102 808 1230 831">0/110</td> <td data-bbox="1230 808 1434 831">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 831 922 853">Відсутність даних про SVR₁₂</td> <td data-bbox="922 831 1102 853">0/259</td> <td data-bbox="1102 831 1230 853">0/110</td> <td data-bbox="1230 831 1434 853">0/105</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 853 922 875">Інша причина</td> <td data-bbox="922 853 1102 875">0/259</td> <td data-bbox="1102 853 1230 875">0/110</td> <td data-bbox="1230 853 1434 875">0/105</td> </tr> </tbody> </table>	Оцінка	Об'єднана група пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипами 1-6	Пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом 1	Пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом 2	SVR ₁₂ , n/N (%)	251/259 (96,9)	110/110 (100)	103/105 (98,1)	Двосторонній 95% ДІ ^a	94,0; 98,4	96,6; 100,0	93,3; 99,5	Відсутність відповіді, n/N (%)	8/259 (3,1)	0/110	2/105 (1,9)	Причина відсутності відповіді, n/N (%)				Вірусологічна неефективність	8/259 (3,1)	0/110	2/105 (1,9)	Вірусологічна неефективність лікування	2/259 (0,8)	0/110	0/105	Проривна інфекція	2/259 (0,8)	0/110	0/105	Неефективність наприкінці лікування	0/259	0/110	0/105	Рецидив ₁₂	6/257 (2,3)	0/110	2/105 (1,9)	Невірусологічна неефективність	0/259	0/110	0/105	Дострокове припинення введення досліджуваного препарату	0/259	0/110	0/105	Реінфекція вірусом гепатиту С ^b	0/259	0/110	0/105	Відсутність даних про SVR ₁₂	0/259	0/110	0/105	Інша причина	0/259	0/110	0/105	<p>ДІ = довірчий інтервал; GT = генотип; HCV = вірус гепатиту С; IFN = інтерферон; ІТТ = популяція, згрупована залежно від призначеного лікування; pegIFN = пегільований інтерферон; QD = один раз на добу; RBV = рибавірин; Рецидив₁₂ = вірусологічний рецидив у період до Тижня 12 після лікування; РНК = рибонуклеїнова кислота; SOF = софосбувір; SVR = стійка вірусологічна відповідь; SVR₁₂ = стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після введення; TE-PRS = досвід лікування за допомогою інтерферону (альфа, бета або пегільований інтерферон) з рибавірином або без нього або за допомогою софосбувіру з рибавірином та інтерфероном або без нього.</p> <p>a. Розраховано при використанні методу Вільсона.</p> <p>b. На основі повторного генотипу / підтипу, визначеного у центральній лабораторії.</p> <p>Група А: АВТ-493. АВТ-530 у дозі 300 мг / 120 мг один раз на добу протягом 8 тижнів або 16 тижнів.</p> <p>Примітка: для пацієнтів з генотипом GT3, яким раніше вже проводили лікування (TE-PRS), тривалість лікування становила 16 тижнів під час кожного періоду лікування, а для інших пацієнтів тривалість лікування становила 8 тижнів.</p> <p>Інші примітки: у відповідних випадках для поповнення відсутніх даних застосовували метод зворотного вводу даних. Якщо після застосування методу зворотного вводу даних у пропущеному місці все ще не було даних, але існує рівень РНК вірусу гепатиту С, визначений у місцевій лабораторії, то його необхідно було внести у пропущене місце для оцінки стійкої вірусологічної відповіді. В іншому випадку учасники з відсутніми даними вважалися пацієнтами з відсутністю відповіді.</p>
Оцінка	Об'єднана група пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипами 1-6	Пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом 1	Пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом 2																																																										
SVR ₁₂ , n/N (%)	251/259 (96,9)	110/110 (100)	103/105 (98,1)																																																										
Двосторонній 95% ДІ ^a	94,0; 98,4	96,6; 100,0	93,3; 99,5																																																										
Відсутність відповіді, n/N (%)	8/259 (3,1)	0/110	2/105 (1,9)																																																										
Причина відсутності відповіді, n/N (%)																																																													
Вірусологічна неефективність	8/259 (3,1)	0/110	2/105 (1,9)																																																										
Вірусологічна неефективність лікування	2/259 (0,8)	0/110	0/105																																																										
Проривна інфекція	2/259 (0,8)	0/110	0/105																																																										
Неефективність наприкінці лікування	0/259	0/110	0/105																																																										
Рецидив ₁₂	6/257 (2,3)	0/110	2/105 (1,9)																																																										
Невірусологічна неефективність	0/259	0/110	0/105																																																										
Дострокове припинення введення досліджуваного препарату	0/259	0/110	0/105																																																										
Реінфекція вірусом гепатиту С ^b	0/259	0/110	0/105																																																										
Відсутність даних про SVR ₁₂	0/259	0/110	0/105																																																										
Інша причина	0/259	0/110	0/105																																																										
21. Результати безпеки	<p>Комбінація АВТ-493/АВТ-530 у фіксованій дозі 300 мг/120 мг один раз на добу при введенні протягом 8 тижнів або 16 тижнів (остання тривалість – для пацієнтів з генотипом GT3, яким раніше проводили лікування), добре переносилася і продемонструвала сприятливий профіль безпеки у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипом GT1- GT6, без цирозу печінки, подібний до профілю безпеки, що спостерігався у пацієнтів, які приймали плацебо. У більшості пацієнтів у групі А, у яких з'являлися побічні явища під час періоду подвійного сліпого лікування, максимальна тяжкість цих явищ відповідала 1-му ступеню (легкий ступінь тяжкості), і найчастішим побічним явищем (у ≥ 5,0% пацієнтів) виявилася інфекція верхніх дихальних шляхів. Між групами А і В не відмічалось достовірної різниці у частоті появи побічних реакцій, які вважалися пов'язаними з протівірусними засобами прямої дії.</p> <p>Серйозні побічні явища були рідкісними (виникали у 0,8% пацієнтів у групі А), і жодне з цих явищ не було пов'язаним з досліджуваним препаратом. Жодний пацієнт не помер протягом періоду подвійного сліпого лікування, періоду відкритого лікування або періоду після лікування. У жодного пацієнта не з'явилося побічне явище, яке б призвело до дострокового припинення або призупинення застосування досліджуваного препарату протягом періоду подвійного сліпого лікування. У</p>																																																												

	<p>жодного пацієнта не виникало медикаментозного ураження печінки або декомпенсації печінки протягом періоду подвійного сліпого лікування.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p>У пацієнтів-азіатів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипом GT1-GT6, без цирозу печінки, застосування комбінації АВТ-493/АВТ-530 у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу протягом 8 тижнів або 16 тижнів супроводжувалося високою частотою ефективності та не було менш ефективним порівняно з попередніми контрольними даними, і в цьому дослідженні досягалася відповідність усім 3 основним кінцевим параметрам ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Відповідь SVR₁₂ досягалася у 97,2% пацієнтів в об'єднаній групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1- GT6; ○ Відповідь SVR₁₂ досягалася у 99,4% пацієнтів у групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT1; ○ Відповідь SVR₁₂ досягалася у 97,8% пацієнтів у групі пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT2. <p>Висока частота досягнення відповіді SVR₁₂ досягалася незалежно від початкової стадії фіброзу, початкового рівня IL-28, початкового рівня РНК вірусу гепатиту С та від попереднього досвіду лікування, проте у пацієнтів, інфікованих вірусом з генотипом GT3b частота відповіді SVR₁₂ була меншою (58,3%; 7/12), усі ці пацієнти брали участь у дослідженні в Китаї. Усі пацієнти, інфіковані вірусом з генотипом GT3b, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂, мали в анамнезі застосування ін'єкційних наркотиків, а початковий рівень РНК вірусу гепатиту С у них становив $\geq 6\ 000\ 000$ МО/мл.</p> <p>У жодного пацієнта у групі А, включеного до дослідження у Південній Кореї чи Сінгапурі, не відмічалася вірусологічна неефективність лікування, незалежно від наявності чи відсутності початкових поліморфізмів у NS3 та/або NS5A. У жодного пацієнта із Китаю, інфікованого вірусом з генотипом GT1, не відмічалася вірусологічна неефективність лікування.</p> <p>Концентрація АВТ-493 та АВТ-530 у плазмі крові швидко збільшувалася після введення та досягала максимального рівня приблизно через 4 години. Рівноважна концентрація у плазмі досягалася до Дня 7, і протягом періоду подвійного сліпого лікування відмічалася лише мінімальне накопичення АВТ-493 та АВТ-530. У пацієнтів з відсутністю вірусологічної відповіді середні мінімальні рівні АВТ-493 та АВТ-530 були нижчими порівняно з пацієнтами з невірусологічною неефективністю лікування.</p> <p>Комбінація АВТ-493/АВТ-530 у фіксованій дозі 300 мг/120 мг один раз на добу (група А) добре переносилася і продемонструвала сприятливий профіль безпеки, подібний до профілю безпеки плацебо (група В).</p>

**Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні**



(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	Еббві Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); Еббві Інк., США (AbbVie Inc., USA); Еббві С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження для оцінки фармакокінетики, безпеки та ефективності глекапревіру/пібрентасвіру у дітей з хронічним вірусним гепатитом С з генотипами 1-6 (DORA) M16-123 Версія 1.0 02 серпня 2019 р.
6. Фаза клінічного випробування	II/III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 березня 2017 р. по 13 червня 2019 р. (первинний інтенсивний аналіз фармакокінетики під час 1-ї та 2-ї частини дослідження) – це період, протягом якого проводилося клінічне випробування
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Канада, Німеччина, Японія, Російська Федерація, Іспанія, Великобританія та США (та залежна від США територія Пуерто-Ріко)
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників: у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики брали участь загалом приблизно 125 пацієнтів під час частини 1 та частини 2, яких розділили на 4 вікові групи – від 3 до <6 років, від 6 до <9 років, від 9 до <12 років та від 12 до <18 років. Для участі у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики до кожної вікової групи включатимуть приблизно 12 пацієнтів. Проаналізована кількість учасників: у першу частину дослідження було включено загалом 48 пацієнтів (вікова група від 12 до <18 років) та 47 пацієнтів прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. У другу частину дослідження було включено 48 пацієнтів (вікова група від 3 до <12 років), і всі вони прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) після досягнення рівноважного стану та оцінити фармакокінетику глекапревіру/пібрентасвіру після багаторазового введення у педіатричних пацієнтів різних вікових груп; • Оцінити безпеку та переносимість глекапревіру/пібрентасвіру залежно від вікової групи, стану цирозу та в усіх пацієнтів разом. <p>Вторинними цілями цього дослідження була оцінка таких параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Максимальна спостережувана концентрація у плазмі (C_{max}) та кліренс глекапревіру та пібрентасвіру; • Відносна кількість пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю протягом 12 тижнів після лікування (SVR_{12}) серед педіатричних пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами (GT) 1-GT6, при узагальненні для кожної вікової групи та загалом (це – основна мета, але тільки для Управління з нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів у США [FDA]); • Відносна кількість пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування з приводу вірусного гепатиту С (тобто поява проривної інфекції або відсутність пригнічення інфекції наприкінці лікування) при узагальненні даних для кожної вікової групи та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з рецидивом вірусного гепатиту С після лікування при узагальненні для кожної вікової групи та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з новою інфекцією, викликану вірусом гепатиту С (або реінфекцією), при узагальненні для кожної вікової групи та загалом; • Фармакокінетика та поява/стійкість вірусних варіантів у пацієнтів з наявними зразками для аналізу; • Смакові якості /прийнятність педіатричної лікарської форми для кожної вікової групи та загалом.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження M16-123 – це відкрите, багатоцентрове дослідження II/III фази для оцінки фармакокінетики, ефективності та безпеки глекапревіру/пібрентасвіру протягом 8, 12 або 16 тижнів у педіатричних пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT6, віком від ≥ 3 до < 18 років, з компенсованим цирозом печінки чи без нього, з коінфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) або без неї, яким раніше не проводили лікування або які вже мали досвід попереднього лікування за допомогою пегільованого інтерферону з рибавирином або без нього або за допомогою софосбувіру разом з рибавирином та пегільованим інтерфероном або без нього.</p> <p>Дослідження було поділено на 2 частини залежно від застосованої форми випуску глекапревіру/пібрентасвіру. У першу частину дослідження дозволялося включити приблизно 44 підлітків, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1 - GT6, у вікову групу від 12 до <18 років, які погодилися прийняти форму випуску глекапревіру/пібрентасвіру для дорослих людей (когорта 1). У другу частину дослідження дозволялося включити приблизно 81 педіатричного пацієнта, інфікованого вірусом гепатиту С з генотипами GT1 - GT6, яких розділили на такі вікові групи: від 9 до <12 років (когорта 2), від 6 до <9 років (когорта 3) і від 3 до <6 років (когорта 4), і ці учасники прийматимуть педіатричну форму випуску глекапревіру/пібрентасвіру. У кожній когорті спочатку пацієнти братимуть участь у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики, а потім – у частині дослідження для оцінки безпеки/ефективності без інтенсивної фармакокінетики. Під час частини 2 пацієнтів включатимуть до кожної когорти паралельно. Для частини</p>

спосіб застосування, сила дії	1	Глекапревір / пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	100 мг / 40 мг	лоту 6-001002 6-001003 6-005216
	2	Глекапревір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах	15,67%	000207309
	2	Пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах	8,25%	000207308
	2 ^a	Глекапревір / пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у пакетиках	50 мг / 20 мг для однієї дози	--
<p>a. Досліджуваний засіб, упакований у пакетики, буде використовуватися для пацієнтів, включених до другої частини дослідження без проведення інтенсивного аналізу фармакокінетики. </p> <p>b. Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах і пакетиках, - це одна й та сама лікарська форма, і ця термінологія вважається взаємозамінною. Проте вони наводяться окремо для відображення зміни упаковки та маркування – від «гранул у флаконах» до «гранул у пакетиках».</p>							
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.						
15. Супутня терапія	<p>Кваліфікованими схемами антиретровірусного лікування проти ВІЛ-1 у цьому дослідженні вважаються такі схеми:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ралтегравір для перорального введення двічі на добу • Долутегравір для перорального введення один раз на добу або для перорального введення двічі на добу • Рилпівірин для перорального введення один раз на добу • Тенофовіру дизопроксил фумарат для перорального введення один раз на добу • Тенофовіру алафенамід для перорального введення один раз на добу • Абакавір для перорального введення один раз на добу або двічі на добу • Емтрицитабін для перорального введення один раз на добу • Ламівудин для перорального введення один раз на добу або двічі на добу 						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність:</p> <p>Вірусологічну відповідь оцінювали за рівнем РНК вірусу гепатиту С у плазмі крові у МО/мл у різні моменти часу від Дня 1 до 144 тижнів після завершення лікування. Основним параметром ефективності була частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді через 12 тижнів (SVR₁₂) (рівень РНК вірусу гепатиту С < нижньої межі кількісного визначення [LLOQ] через 12 тижнів після фактичного введення останньої дози досліджуваного препарату) серед усіх пацієнтів. Слід зазначити, що показник SVR₁₂ вважався основним кінцевим параметром ефективності для регуляторного агентства США і вважався вторинним кінцевим параметром ефективності за межами США.</p> <p>Вторинними кінцевими параметрами ефективності була частота вірусологічної неефективності під час лікування (наприклад, проривна інфекція), появи рецидиву після лікування, кількість пацієнтів з новою інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С (тобто з повторною інфекцією) та оцінка смакових якостей/прийнятності педіатричної форми випуску.</p> <p>Резистентність:</p> <p>Для всіх пацієнтів, які приймали глекапревір/пібрентасвір та у яких брали проби</p>						

	<p>крові, проводили аналіз початкових поліморфізмів у позиціях сигнатурних амінокислот, пов'язаних з резистентністю, ідентифікованих шляхом секвенування наступної генерації (NGS), та порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю.</p> <p>У пацієнтів, які приймали глекапревір/пібрентасвір, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂ та у яких брали пробу крові після початкового обстеження, в якій рівень РНК вірусу гепатиту С становив ≥ 1000 МО/мл, необхідно було проаналізувати таку інформацію про резистентність: 1) амінокислотні заміни у наявних зразках крові, взятих після початкового обстеження, ідентифіковані шляхом секвенування наступної генерації, які порівнювали з відповідною початковою послідовністю, 2) амінокислотні заміни у наявних зразках крові, взятих після початкового обстеження, у сигнатурних положеннях, пов'язаних з резистентністю, ідентифіковані шляхом секвенування наступної генерації, які порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю, а також 3) стійкість вірусних замін, ідентифікованих шляхом секвенування наступної генерації.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <p>Безпеку та переносимість оцінювали шляхом контролювання побічних явищ, проведення фізикального обстеження, клінічних лабораторних досліджень, визначення життєво важливих показників, зросту та показників розвитку, реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях та документування скарг на лікарський засіб.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Основним параметром ефективності (для Управління з нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів у США) була абсолютна та відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь SVR₁₂, при узагальненні разом з двостороннім 95-% довірчим інтервалом (ДІ) при використанні нормального наближення до біноміального розподілу, якщо тільки кількості пацієнтів, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂ не становила менше 5, і в цьому випадку для розрахунку довірчого інтервалу використовували метод оцінки Вільсона.</p> <p>Вторинними кінцевими параметрами ефективності були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{\max} та кліренс глекапревіру і пібрентасвіру через 2 тижні; • Відносна кількість пацієнтів з вірусологічно неефективністю під час лікування (наприклад, поява проривної інфекції) у кожній віковій групі та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з рецидивом після лікування у кожній віковій групі та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з новою інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С (тобто з повторною інфекцією) у будь-який час до останнього візиту у кожній віковій групі та загалом; • Результат оцінки смакових якостей/прийнятності педіатричної форми випуску у кожній віковій групі та загалом. <p>Крім того, було наведено короткий опис причин відсутності відповіді SVR₁₂ (наприклад, вірусологічна неефективність лікування, рецидив, повторна інфекція, інша причина). Для аналізу частоти вірусологічної неефективності лікування, рецидиву та повторної інфекції узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів разом із двостороннім 95-% довірчим інтервалом, визначеним за методом оцінки Вільсона. Для оцінки смакових якостей/прийнятності педіатричної форми випуску визначали абсолютну та відносну кількість пацієнтів з відповіддю на кожну категорію та наводили для кожного запитання в анкеті для оцінки смаку/прийнятності під час кожного відповідного візиту для лікування для кожної вікової групи та загалом.</p> <p>Резистентність:</p> <p>У цьому дослідженні генами, що представляли інтерес для секвенування</p>

	<p>наступної генерації (NGS), в усіх зразках були гени, що кодують повнорозмірний неструктурний вірусний білок 3/4A (NS3/4A) та неструктурний вірусний білок 5A (NS5A). Було проведено такий аналіз резистентності: 1) початкові поліморфізми у позиціях сигнатурних амінокислот (а також ключову підмножину позицій амінокислот) на початку дослідження, визначені за допомогою секвенування наступної генерації при межах виявлення 2% або 15%, порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю та 2) було проведено порівняння частоти стійкої вірусологічної відповіді у пацієнтів з початковими варіантами у позиціях, що представляють інтерес, у неструктурному вірусному білку 3 (NS3) та NS5A та у пацієнтів без таких варіантів. Для пацієнтів з відсутньою вірусологічною відповіддю послідовності у моменти часу після початку дослідження порівнювали з початковими та відповідними прототиповими еталонними послідовностями для виявлення заміщень, що з'явилися під час лікування.</p> <p><u>Генотип/підтип вірусу гепатиту С</u></p> <p>З метою точного визначення підтипу вірусу гепатиту С проводили філогенетичний аналіз усіх наявних послідовностей для вірусу гепатиту С, виявлених у початкових зразках.</p> <p>Підгрупа:</p> <p>Абсолютну та відносну кількість пацієнтів із досягнутою відповіддю SVR₁₂ розраховували разом із відповідними двосторонніми 95-% довірчими інтервалами у різних підгрупах пацієнтів залежно від генотипу вірусу гепатиту С, статі, попереднього лікування з приводу вірусного гепатиту С та початкового рівня РНК вірусу гепатиту С.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Серед 95 учасників дослідження всі 47 підлітків мали вік від 12 до < 18 років (когорта 1), а всі 48 дітей мали вік від 3 до < 12 років (когорти 2 – 4). 40 пацієнтів мали чоловічу стать, а 55 – жіночу стать. 72 пацієнти належали до європеїдної раси, 6 пацієнтів були афроамериканцями, 10 – азіатами, 2 – американськими індіанцями або корінними жителями Аляски, 1 пацієнт належав до корінного населення Гавайських або інших тихоокеанських островів, а 4 пацієнти належав до змішаної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки ефективності:</p> <p>У когорті 1 (підлітки) частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 100% (47/47) при двосторонньому 95-% довірчому інтервалі (92,4%, 100,0%). До останнього візиту у дослідженні у жодного пацієнта не відмічалася вірусологічна неефективність лікування (проривна інфекція або неефективність наприкінці лікування), рецидив або нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С (реінфекція). При частоті відповіді SVR₁₂ 100% серед усіх пацієнтів у дослідженні не відмічалася жодних ознак того, що на частоту SVR₁₂ впливали демографічні характеристики чи інші початкові характеристики, включаючи початковий рівень РНК вірусу гепатиту С, наявність коінфекції вірусу гепатиту С/ВІЛ-1 або іншого важливого супутнього захворювання. У когортах 2-4 (педіатричні пацієнти) частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 95,8% (46/48 пацієнтів). У одного пацієнта, яким був 9-річний хлопчик з вірусним гепатитом С генотипу GT3b, якому раніше не проводили лікування, з'явився рецидив до тижня 4 після лікування. Цей пацієнт приймав глекапревір у дозі 200 мг + пібрентасвір у дозі 75 мг (початкова доза) один раз на добу протягом 8 тижнів, і у нього рівень РНК вірусу гепатиту С становив <15 МО/мл на 26-й день лікування, а на 56-й день лікування РНК вірусу гепатиту С не виявляли. На 29-й день після лікування у цього пацієнта було виявлено РНК вірусу гепатиту С. Застосування досліджуваного препарату було завершено, і у дослідженні не було повідомлень про випадки недотримання призначеної схеми лікування. Ще один пацієнт, трирічний хлопчик, якого включили у дослідження, частково прийняв досліджуваний препарат у перший день лікування; цей пацієнт відмовився проковтнути всю дозу, а потім припинив участь у дослідженні. До останнього візиту у дослідженні у жодного пацієнта не відмічалася вірусологічна</p>

неефективність лікування (проривна інфекція або неефективність наприкінці лікування) або не з'являлася нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С (реінфекція) у будь-який час до останнього візиту у дослідженні.

Основний параметр ефективності: вірусологічна відповідь у Тиждень 12 після лікування (SVR₁₂) (популяція ІТТ)

	Когорта 1 від 12 до <18 років, N = 47	Когорта 2 від 9 до <12 років, N = 16	Когорта 3 від 6 до <9 років, N = 16	Когорта 4 від 3 до <6 років, N = 16	Когорта від 2-3 до <12 років, N = 48	Загалом N = 95
SVR ₁₂ , n/N (%)	47/47 (100)	15/16 (93,8)	16/16 (100)	15/16 (93,8)	46/48 (95,8)	93/95 (97,9)
95% ДІ ^a	92,4; 100,0	71,7; 98,9	80,6; 100,0	71,7; 98,9	86,0; 98,8	92,6; 99,4
Відсутність відповіді, n/N (%)	0/47	1/16 (6,3)	0/16	1/16 (6,3)	2/48 (4,2)	2/95 (2,1)
Причина відсутності відповіді						
Вірусологічна неефективність	0/47	1/16 (6,3)	0/16	0/16	1/48 (2,1)	1/95 (1,1)
Вірусологічна неефективність лікування	0/47	0/16	0/16	0/16	0/48	0/95
Проривна інфекція	0/47	0/16	0/16	0/16	0/48	0/95
Неефективність наприкінці лікування	0/47	0/16	0/16	0/16	0/48	0/95
Рецидив протягом 12 тижнів після лікування	0/47	1/16 (6,3)	0/16	0/15	1/47 (2,1)	1/94 (1,1)
Невірусологічна неефективність	0/47	0/16	0/16	1/16 (6,3)	1/48 (2,1)	1/95 (1,1)
Дострокове припинення введення досліджуваного препарату	0/47	0/16	0/16	1/16 (6,3)	1/48 (2,1)	1/95 (1,1)
Реінфекція вірусом гепатиту С ^b	0/47	0/16	0/16	0/16	0/48	0/95
Відсутність даних про SVR ₁₂	0/47	0/16	0/16	0/16	0/48	0/95
Інша причина	0/47	0/16	0/16	0/16	0/48	0/95

ДІ = довірчий інтервал; ЕОТ = кінець лікування; HCV = вірус гепатиту С; ІТТ = популяція, згрупована залежно від призначеного лікування; SVR₁₂ = стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після введення.

а. Довірчий інтервал розраховували при використанні методу оцінки Вільсона.

Примітка: у відповідних випадках для поповнення відсутніх даних застосовували метод зворотного вводу даних. Якщо після застосування методу зворотного вводу даних у пропущеному місці все ще не було даних, але існує рівень РНК вірусу гепатиту С, визначений у місцевій лабораторії, то його необхідно було внести у пропущене місце для оцінки стійкої вірусологічної відповіді. В іншому випадку учасники з відсутніми даними вважалися пацієнтами з відсутністю відповіді.

Результати оцінки резистентності:

Серед 47 пацієнтів, які приймали препарат у когорті 1, кількість пацієнтів, інфікованих кожним наступним підтипом вірусу гепатиту С, визначеним шляхом філогенетичного аналізу послідовностей NS3/4A та/або NS5A, була такою: 24 GT1a (51,1%), 13 GT1b (27,7%), 1 GT2a (2,1%), 1 GT2b (2,1%), 1 GT2q (2,1%), 4 GT3a (8,5%), 2 GT4d (4,3%) та 1 GT4f (2,1%). У когорті 2 були виявлені такі підтипи вірусного гепатиту С: 10 GT1a (62,5%), 2 GT1b (12,5%), 3 GT3a (18,8%) та 1 GT3b (6,3%). У когорті 3 спостерігалися такі підтипи вірусу гепатиту С: 10 GT1a (62,5%), 3 GT1b (18,8%), 2 GT3a (12,5%) та 1 GT4a (6,3%). У когорті 4 було виявлено такі підтипи вірусу гепатиту С: 11 GT1a (68,8%), 4 GT3a (25,0%) і 1 GT3b (6,3%). У жодного з 93 пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT4, з наявною послідовністю не були виявлені початкові поліморфізми в білку NS3 в амінокислотних положеннях 155, 156 або 168. Поширеність Q80K у білку NS3 у пацієнтів з генотипом GT1a була високою. Початкові поліморфізми в амінокислотних положеннях 24, 28, 30, 31, 58, 92 або 93 у білку NS5A були виявлені у 22,3% (21/94) пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT4, з наявною послідовністю; кожний з поліморфізмів A30K/T та Y93H у білку NS5A був виявлений відповідно у 15,4% (2/13) та 7,7% (1/13) пацієнтів, інфікованих інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С з генотипом GT3a. У одного з 2 пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипом GT3b, відмічалася вірусологічна неефективність лікування. У пацієнта з вірусологічною неефективністю лікування, не відмічався початковий поліморфізм або заміни у білку NS3, що виникали під час лікування,

	<p>але у нього відмічалися заміни K30R та V31M у білку NS5A на початку дослідження, а під час лікування виникали заміни Y93H у NS5A в момент неефективності лікування. Для всіх інших пацієнтів популяція ITT і надалі модифікувалася, щоб виключити пацієнтів, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂ з причин, що відрізняються від вірусологічної неефективності для досягнення SVR₁₂, і не було отримано жодних ознак того, що початкові поліморфізми впливали на результат лікування.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом періоду лікування загалом у більшості пацієнтів виникало принаймні одне побічне явище. У більшості пацієнтів побічні явища мали максимум 1-й ступінь тяжкості (легкий ступінь).</p> <p>Когорта 1</p> <p>У цій когорті не було зареєстровано серйозних побічних явищ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату побічних явищ \geq 3-го ступеня тяжкості, побічних явищ, що призводили до припинення застосування досліджуваного препарату, або побічних явищ, що призводили до переривання застосування досліджуваного препарату. Найчастішими (у \geq 10% пацієнтів) побічними явищами у підлітків були назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль, втома, біль у ротоглотці, пірексія та блювання. Усі випадки назофарингіту та інфекції верхніх дихальних шляхів вважалися не пов'язаними з лікуванням і, ймовірно, були пов'язаними із очікуваними сезонними коливаннями побічних явищ/медичних станів, поширених у педіатричній популяції. У одного підлітка відмічався один випадок зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня у День 1 (після введення), який не вважався клінічно значущим, і з часом відбулося покращення. У жодного іншого пацієнта не відмічалось зміни показників загального чи біохімічного аналізу крові 3-го/4-го ступеня, які б погіршилися протягом періоду лікування порівняно з початковими величинами. Клінічно важливих тенденцій у зміні показників росту та розвитку не спостерігалось. Клінічно значущих змін результатів аналізу сечі або визначення життєво важливих показників не відмічалось. У одного підлітка з наявністю в анамнезі синдрому подовження інтервалу QT при застосуванні надолору спостерігалися клінічно значущі порушення на електрокардіограмі під час скринінгу; але у цього пацієнта не виникали побічні явища з боку серцево-судинної системи.</p> <p>Когорти 2 - 4</p> <p>Педіатрична форма випуску препарату глекапревір + пібрентасвір у кінцевому співвідношенні дози 50 мг/20 мг один раз на добу, яку оцінювали у другій частині цього дослідження, добре переносилася педіатричними пацієнтами. У цих когортах не виникали побічні явища \geq 3-го ступеня, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, серйозні побічні явища, що виникали під час лікування, або побічні явища, що призводили до переривання або припинення застосування досліджуваного препарату. У когорті 4 (педіатричні пацієнти) було зареєстровано одне серйозне побічне явище у вигляді остеомієліту після лікування, яке дослідник не вважав пов'язаним із застосуванням досліджуваного препарату. Найчастішими (у \geq 10% пацієнтів) побічними явищами у педіатричних пацієнтів (когорти 2-4 разом) були головний біль, діарея, блювання, втома, кашель та біль у верхній частині живота. Пов'язані з досліджуванним препаратом побічні явища виникали загалом у 13 (27,1%) педіатричних пацієнтів, причому найчастішими (у \geq 5% пацієнтів) побічними явищами були втома, головний біль, біль у верхній частині живота та діарея.</p> <p>У одного педіатричного пацієнта (у когорті 4) у День 14 лікування відмічалось зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня, яке не вважалося клінічно значущим, і з часом у цього пацієнта відбулося покращення. Інших клінічно значущих відхилень лабораторних показників не спостерігалось. У жодного пацієнта не відмічалася відповідність критеріям для оцінки лабораторних показників функції печінки або порушень лабораторних показників функції</p>

	<p>печінки, що представляють інтерес. Випадки печінкової декомпенсації/печінкової недостатності не було виявлено. Після початкового періоду не було виявлено випадків гепатоцелюлярної карциноми. Клінічно важливих тенденцій до зміни життєво важливих показників не спостерігалось. Клінічно важливих тенденцій до зміни показників росту та розвитку не спостерігалось. У двох педіатричних пацієнтів відмічалися клінічно значущі порушення на ЕКГ. У одного пацієнта (у когорті 3) було виявлено гіпертрофію лівого шлуночка під час скринінгу, а ще у одного пацієнта (у когорті 4) результати оцінки вказували на можливий дефект міжпередсердної перегородки у День 15 лікування. У жодного пацієнта не відмічалось побічних явищ з боку серцево-судинної системи. Під час клінічного дослідження було отримано одну скаргу на препарат, пов'язану із застосуванням глекапревіру/пібрентасвіру (ізолюваний дефект препарату, що полягав у відсутності ущільнювача); у зв'язку з цією скаргою на препарат не було виявлено жодних ризиків для безпеки.</p>
<p>22. Висновок</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Системний вплив глекапревіру та пібрентасвіру у підлітків, інфікованих вірусом гепатиту С (віком від 12 до <18 років), був подібним до системного впливу, що спостерігався у дорослих пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, після введення глекапревіру/пібрентасвіру у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу. • Системний вплив глекапревіру та пібрентасвіру у педіатричних пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С (віком від 3 до <12 років), був подібним до системного впливу, що спостерігався у підлітків і дорослих пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, після введення глекапревіру/пібрентасвіру у дозі 50 мг/20 мг один раз на добу. • Системний вплив педіатричної дози глекапревіру та пібрентасвіру у педіатричних пацієнтів різної маси тіла та різного віку потрапляє у цільовий діапазон, який, як було показано, є безпечним та ефективним у дорослих людей та підлітків. • У підлітків віком від 12 до <18 років, інфікованих вірусом гепатиту С, комбінація глекапревіру/пібрентасвіру у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу виявилася високо ефективною (частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 100% при двосторонньому 95% довірчому інтервалі [92,4 %; 100,0 %]). • У дітей віком від 3 до <12 років, інфікованих вірусом гепатиту С, комбінація глекапревіру і пібрентасвіру один раз на добу при обох співвідношеннях доз була високо ефективною (частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 95,8% при двосторонньому 95% довірчому інтервалі [86,0 %; 98,8 %]). • Оскільки вірусологічна неефективність лікування відмічалася лише у одного пацієнта, то не вдалося виявити жодних негативних початкових прогностичних чинників/тенденцій, включаючи демографічні дані, початковий рівень РНК вірусу гепатиту С, генотип, наявність початкових поліморфізмів або поширені супутні захворювання. • Комбінація глекапревіру та пібрентасвіру один раз на добу добре переносилася дітьми та підлітками віком від 3 до <18 років, і для цієї комбінації було продемонстровано сприятливий профіль безпеки, що відповідає профілю безпеки, встановленому для дорослих людей. У дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ, які б з'явилися під час лікування, жодних випадків припинення лікування через побічні явища, жодних клінічно значущих порушень лабораторних параметрів та жодних випадків підозри медикаментозного ураження печінки або ознак токсичного впливу на печінку. У дослідженні не відмічалось клінічно важливих тенденцій до зміни росту та розвитку.

**Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні**



(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	МАВІРЕТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	ЕббВі Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); ЕббВі Інк., США (AbbVie Inc., USA); ЕббВі С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
4. Проведені клінічні дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження для оцінки фармакокінетики, безпеки та ефективності глекапревіру/пібрентасвіру у дітей з хронічним вірусним гепатитом С з генотипами 1-6 (DORA) M16-123 Версія 1.0 03 серпня 2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	II/III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 березня 2017 р. по 21 травня 2020 р. – це період, протягом якого проводилося клінічне випробування
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Канада, Німеччина, Японія, Російська Федерація, Іспанія, Великобританія та США (та залежна від США територія Пуерто-Ріко)
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників: у частині 1 і частині 2 цього дослідження брали участь загалом приблизно 125 пацієнтів, яких розділили на 4 вікові групи – від 3 до <6 років, від 6 до <9 років, від 9 до <12 років та від 12 до <18 років. Для участі у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики до кожної вікової групи включатимуть приблизно 12 пацієнтів. Проаналізована кількість учасників: у першу частину дослідження було включено загалом 48 пацієнтів (вікова група від 12 до <18 років) та 47 пацієнтів прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. У другу частину дослідження було включено загалом 81 пацієнт (вікова група від 3 до <12 років), і 80 пацієнтів прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) після досягнення рівноважного стану та оцінити фармакокінетику глекапревіру/пібрентасвіру після багаторазового введення у педіатричних пацієнтів різних вікових груп; • Оцінити безпеку та переносимість глекапревіру/пібрентасвіру залежно від вікової групи, стану цирозу та в усіх пацієнтів разом. • Оцінити відносну кількість пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю протягом 12 тижнів після лікування (SVR₁₂) серед педіатричних пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами (GT) 1-GT6 (це – основна мета, але тільки для Управління з нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів у США [FDA], для всіх інших агентств ця мета є вторинною). <p>Вторинними цілями цього дослідження була оцінка таких параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Максимальна спостережувана концентрація у плазмі (C_{max}) та кліренс глекапревіру та пібрентасвіру; • Відносна кількість пацієнтів з вірусологічно неефективністю лікування з приводу вірусного гепатиту С (тобто поява проривної інфекції або відсутність пригнічення інфекції наприкінці лікування) при узагальненні даних для кожної вікової групи та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з рецидивом вірусного гепатиту С після лікування при узагальненні для кожної вікової групи та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з новою інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С (або реінфекцією), при узагальненні для кожної вікової групи та загалом; • Фармакокінетика та поява/стійкість вірусних варіантів у пацієнтів з наявними зразками для аналізу; • Смакові якості /прийнятність педіатричної лікарської форми для кожної вікової групи та загалом.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження M16-123 – це відкрите, багатоцентрове дослідження II/III фази для оцінки фармакокінетики, ефективності та безпеки глекапревіру/пібрентасвіру протягом 8, 12 або 16 тижнів у педіатричних пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT6, віком від ≥ 3 до < 18 років, з компенсованим цирозом печінки чи без нього, з коінфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) або без неї, яким раніше не проводили лікування або які вже мали досвід попереднього лікування за допомогою пегільованого інтерферону з рибавірином або без нього або за допомогою софосбувіру разом з рибавірином та пегільованим інтерфероном або без нього.</p> <p>Дослідження було поділено на 2 частини залежно від застосованої форми випуску глекапревіру/пібрентасвіру. У першу частину дослідження дозволялося включити приблизно 44 підлітків, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1 - GT6, у вікову групу від 12 до <18 років, які погодилися прийняти форму випуску глекапревіру/пібрентасвіру для дорослих людей (когорта 1). У другу частину дослідження дозволялося включити приблизно 81 педіатричного пацієнта, інфікованого вірусом гепатиту С з генотипами GT1 - GT6, яких розділили на такі вікові групи: від 9 до <12 років (когорта 2), від 6 до <9 років (когорта 3) і від 3 до <6 років (когорта 4), і ці учасники приймали педіатричну форму випуску глекапревіру/пібрентасвіру. У кожній когорті спочатку пацієнти брали участь у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики, а потім – у частині дослідження для оцінки безпеки/ефективності без інтенсивної фармакокінетики. Під час частини 2 пацієнтів включали до кожної когорти паралельно. Для частини дослідження з</p>

	<p>інтенсивним аналізом фармакокінетики до кожної когорти планувалося включити приблизно 12 пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, щоб можна було провести адекватну характеристику фармакокінетики у певній віковій групі. Для участі у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики пацієнти не повинні були отримувати попереднього лікування з приводу вірусного гепатиту С та не повинні були мати ВІЛ-інфекції, і у них потрібно було визначити генотип вірусу гепатиту С. Усіх інших пацієнтів включили у частину дослідження для оцінки безпеки та ефективності у кожній віковій групі до досягнення загальної кількості педіатричних пацієнтів – приблизно 125 пацієнтів (яким раніше не проводили лікування або яким раніше проводили лікування [за допомогою інтерферону, рибавіріну або софосбувіру], з наявністю коінфекції ВІЛ-1 або без неї, і це може включати пацієнтів зі змішаним чи невизначеним генотипом вірусу гепатиту С). Для пацієнтів, яких включали у дослідження в Японії, проводили додаткову оцінку фармакокінетики з метою подальшої характеристики японських пацієнтів (це не включає згаданих вище 12 пацієнтів). Безпеку та ефективність оцінювали протягом усього дослідження. У період після лікування за усіма пацієнтами, які приймуть принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, буде проведено спостереження протягом 144 тижнів після лікування для контролювання безпеки, відповіді вірусу, появи та/або стійкості вірусних замін, пов'язаних з резистентністю, а також росту та розвитку дитини. Запланована загальна тривалість дослідження (за винятком скринінгу) становить до 160 тижнів для всіх пацієнтів.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Діагноз та основні критерії включення:</p> <p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чоловік чи жінка (дівчата в період до настання менархе, які не проявляють сексуальної активності, або жінки та чоловіки, яким провели хірургічну стерилізацію АБО які застосовують принаймні один визначений протоколом метод контрацепції), віком від 3 до <18 років на момент включення у дослідження. • Наявність антитіл до вірусу гепатиту С та вірусне навантаження на підставі рівня РНК вірус гепатиту С у плазмі крові ≥ 1000 МО/мл під час візиту для скринінгу. • Наявність хронічного вірусного гепатиту С, діагностованого на підставі наявності антитіл до вірусу гепатиту С або виявлення РНК вірусу гепатиту С принаймні за 6 місяців до скринінгу. • Пацієнти, які беруть участь у частині дослідження для інтенсивного аналізу фармакокінетики, не повинні були отримувати попереднього лікування з приводу вірусного гепатиту С, не повинні мати цирозу печінки або наявний у них цирозом повинен бути компенсованим (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю), не повинні мати інфекції ВІЛ-1, а результати лабораторного аналізу, проведеного під час скринінгу, повинні вказувати на наявність інфекції, викликані вірусом гепатиту С з генотипом 1, 2, 3, 4, 5 або 6. • Пацієнти з коінфекцією ВІЛ-1 повинні отримувати стабільну антиретровірусну терапію принаймні за 8 тижнів до скринінгу, що складається з відповідних кваліфікаційних схем антиретровірусної терапії. • Маса тіла пацієнта на момент скринінгу повинна узгоджуватися з рекомендованим ваговим діапазоном для даного віку. Для пацієнтів, які на момент скринінгу випадають із вагової категорії для їх віку, можна провести скринінгові обстеження для участі у частині дослідження для оцінки безпеки та ефективності після отримання дозволу медичного директора терапевтичного відділу. • Для пацієнтів у частині 1: здатність ковтати таблетки.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Частина дослідження</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Виробник</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Лікарська форма^b</th> <th>Дозування</th> <th>Номер партії/лоту</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Глекапревір / пібрентасвір</td> <td>«Еббві»</td> <td>Пероральний</td> <td>Таблетка, вкрита плівковою оболонкою</td> <td>100 мг / 40 мг</td> <td>6-001002 6-001003 6-005216</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Глекапревір</td> <td>«Еббві»</td> <td>Пероральний</td> <td>Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах</td> <td>15,67%</td> <td>000207309</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Пібрентасвір</td> <td>«Еббві»</td> <td>Пероральний</td> <td>Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах</td> <td>8,25%</td> <td>000207308</td> </tr> <tr> <td>2^a</td> <td>Глекапревір / пібрентасвір</td> <td>«Еббві»</td> <td>Пероральний</td> <td>Вкриті плівковою оболонкою гранули у пакетиках</td> <td>50 мг / 20 мг для однієї дози</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Досліджуваний засіб, упакований у пакетики, буде використовуватися для пацієнтів, включених до другої частини дослідження без проведення інтенсивного аналізу фармакокінетики. </p> <p>b. Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах і пакетиках, - це одна й та сама лікарська форма, і ця термінологія вважається взаємозамінною. Проте вони наводяться окремо для відображення зміни упаковки та маркування – від «гранул у флаконах» до «гранул у пакетиках».</p>	Частина дослідження	Досліджуваний препарат	Виробник	Спосіб застосування	Лікарська форма ^b	Дозування	Номер партії/лоту	1	Глекапревір / пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	100 мг / 40 мг	6-001002 6-001003 6-005216	2	Глекапревір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах	15,67%	000207309	2	Пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах	8,25%	000207308	2 ^a	Глекапревір / пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у пакетиках	50 мг / 20 мг для однієї дози	-
Частина дослідження	Досліджуваний препарат	Виробник	Спосіб застосування	Лікарська форма ^b	Дозування	Номер партії/лоту																														
1	Глекапревір / пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою	100 мг / 40 мг	6-001002 6-001003 6-005216																														
2	Глекапревір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах	15,67%	000207309																														
2	Пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у флаконах	8,25%	000207308																														
2 ^a	Глекапревір / пібрентасвір	«Еббві»	Пероральний	Вкриті плівковою оболонкою гранули у пакетиках	50 мг / 20 мг для однієї дози	-																														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.																																			
15. Супутня терапія	Кваліфікованими схемами антиретровірусного лікування проти ВІЛ-1 у цьому дослідженні вважаються такі схеми: <ul style="list-style-type: none"> • Ралтегравір для перорального введення двічі на добу • Долутегравір для перорального введення один раз на добу або для перорального введення двічі на добу • Рилпівірін для перорального введення один раз на добу • Тенофовіру дизопроксил фумарат для перорального введення один раз на добу • Тенофовіру алафенамід для перорального введення один раз на добу • Абакавір для перорального введення один раз на добу або двічі на добу • Емтрицитабін для перорального введення один раз на добу • Ламівудин для перорального введення один раз на добу або двічі на добу 																																			
16. Критерії оцінки ефективності	Вірусологічну відповідь оцінювали за рівнем РНК вірусу гепатиту С у плазмі крові у МО/мл у різні моменти часу від 1-го дня до 144 тижнів після завершення лікування. Основним параметром ефективності була частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді через 12 тижнів (SVR ₁₂) (рівень РНК вірусу гепатиту С < нижньої межі кількісного визначення [LLOQ] через 12 тижнів після фактичного введення останньої дози досліджуваного препарату) серед усіх пацієнтів. Слід зазначити, що показник SVR ₁₂ вважався основним кінцевим параметром ефективності для регуляторного агентства США і вважався вторинним кінцевим параметром ефективності за межами США. <p>Вторинними кінцевими параметрами ефективності була частота вірусологічної неефективності під час лікування (наприклад, проривна інфекція), появи рецидиву після лікування, кількість пацієнтів з новою інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С (тобто з повторною інфекцією) та оцінка смакових якостей/прийнятності педіатричної форми випуску.</p> <p>Резистентність:</p>																																			

	<p>Для всіх пацієнтів, які приймали глекапревір/пібрентасвір та у яких брали проби крові, проводили аналіз початкових поліморфізмів у позиціях сигнатурних амінокислот, пов'язаних з резистентністю, ідентифікованих шляхом секвенування наступної генерації (NGS), та порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю.</p> <p>У пацієнтів, які приймали глекапревір/пібрентасвір, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂ та у яких брали пробу крові після початкового обстеження, в якій рівень РНК вірусу гепатиту С становив ≥ 1000 МО/мл, необхідно було проаналізувати таку інформацію про резистентність: 1) амінокислотні заміни у наявних зразках крові, взятих після початкового обстеження, ідентифіковані шляхом секвенування наступної генерації, які порівнювали з відповідною початковою послідовністю, 2) амінокислотні заміни у наявних зразках крові, взятих після початкового обстеження, у сигнатурних положеннях, пов'язаних з резистентністю, ідентифіковані шляхом секвенування наступної генерації, які порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю, а також 3) стійкість вірусних замін, ідентифікованих шляхом секвенування наступної генерації.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку та переносимість оцінювали шляхом контролювання побічних явищ, проведення фізикального обстеження, клінічних лабораторних досліджень, визначення життєво важливих показників, зросту та показників розвитку, реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях та документування скарг на лікарський засіб.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Ефективність:</u></p> <p>Основним параметром ефективності (для Управління з нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів у США) була відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь SVR₁₂ (рівень РНК вірусу гепатиту С < нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) через 12 тижнів після фактичного введення останньої дози досліджуваного препарату), серед усіх пацієнтів. Абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь SVR₁₂, узагальнювали разом із двостороннім 95-% довірчим інтервалом (ДІ) при використанні методу оцінки Вільсона. Крім того, для кожної вікової групи наводили короткий опис причин відсутності відповіді SVR₁₂ (наприклад, вірусологічна неефективність лікування, поява рецидиву, реінфекції тощо).</p> <p>Вторинними кінцевими параметрами ефективності були такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відносна кількість пацієнтів з вірусологічною неефективністю під час лікування (наприклад, поява проривної інфекції) у кожній віковій групі та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з рецидивом після лікування у кожній віковій групі та загалом; • Відносна кількість пацієнтів з новою інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С (тобто з повторною інфекцією) у будь-який час до останнього візиту у кожній віковій групі та загалом; • Результат оцінки смакових якостей/прийнятності педіатричної форми випуску у кожній віковій групі та загалом. <p>Для аналізу частоти вірусологічної неефективності лікування, рецидиву та повторної інфекції узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів разом із двостороннім 95-% довірчим інтервалом, визначеним за методом оцінки Вільсона. Для оцінки смакових якостей/прийнятності педіатричної форми випуску визначали абсолютну та відносну кількість пацієнтів з відповіддю на кожен категорію та наводили для кожного запитання в анкеті для оцінки смаку/прийнятності під час кожного відповідного візиту для лікування для кожної вікової групи та загалом.</p> <p>Резистентність:</p> <p>У цьому дослідженні генами, що представляли інтерес для секвенування</p>

	<p>наступної генерації (NGS), в усіх зразках були гени, що кодують повнорозмірний неструктурний вірусний білок 3/4A (NS3/4A) та неструктурний вірусний білок 5A (NS5A). Було проведено такий аналіз резистентності: 1) початкові поліморфізми у позиціях сигнатурних амінокислот (а також ключову підмножину позицій амінокислот) на початку дослідження, визначені за допомогою секвенування наступної генерації при межах виявлення 2% або 15%, порівнювали з відповідною прототиповою еталонною послідовністю та 2) було проведено порівняння частоти стійкої вірусологічної відповіді у пацієнтів з початковими варіантами у позиціях, що представляють інтерес, у неструктурному вірусному білку 3 (NS3) та NS5A та у пацієнтів без таких варіантів. Для пацієнтів з відсутньою вірусологічною відповіддю послідовності у моменти часу після початку дослідження порівнювали з початковими та відповідними прототиповими еталонними послідовностями для виявлення заміщень, що з'явилися під час лікування.</p> <p><u>Генотип/підтип вірусу гепатиту С</u></p> <p>З метою точного визначення підтипу вірусу гепатиту С проводили філогенетичний аналіз усіх наявних послідовностей для вірусу гепатиту С, виявлених у початкових зразках.</p> <p>Підгрупа:</p> <p>Абсолютну та відносну кількість пацієнтів із досягнутою відповіддю SVR₁₂ розраховували разом із відповідними двосторонніми 95-% довірчими інтервалами у різних підгрупах пацієнтів залежно від генотипу вірусу гепатиту С, статі, попереднього лікування з приводу вірусного гепатиту С та початкового рівня РНК вірусу гепатиту С. Для частини 2 (когорти 2 - 4) абсолютну та відносну кількість пацієнтів із досягнутою відповіддю SVR₁₂ узагальнювали для кожної групи дозування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Серед 127 учасників дослідження всі 47 підлітків мали вік від 12 до < 18 років (когорти 1), а всі 80 дітей мали вік від 3 до < 12 років (когорти 2 - 4). 57 пацієнтів мали чоловічу стать, а 70 – жіночу стать. 90 пацієнтів належали до європеїдної раси, 7 пацієнтів були афроамериканцями, 20 – азіатами, 2 – американськими індіанцями або корінними жителями Аляски, 1 пацієнт належав до корінного населення Гавайських або інших тихоокеанських островів, а 7 пацієнтів належали до змішаної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У когорті 1 (підлітки) частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 100% (47/47) при двосторонньому 95-% довірчому інтервалі (92,4%, 100,0%). До останнього візиту у дослідженні у жодного пацієнта не відмічалася вірусологічна неефективність лікування (проривна інфекція або неефективність наприкінці лікування), рецидив або нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С (реінфекція). При частоті відповіді SVR₁₂ 100% серед усіх пацієнтів у дослідженні не відмічалася жодних ознак того, що на частоту SVR₁₂ впливали демографічні характеристики чи інші початкові характеристики, включаючи початковий рівень РНК вірусу гепатиту С, наявність коінфекції вірусу гепатиту С/ВІЛ-1 або іншого важливого супутнього захворювання. У когортах 2-4 (педіатричні пацієнти) частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 96,3% (77/80 пацієнтів) при двосторонньому 95-% довірчому інтервалі (89,5%; 98,7%). У одного пацієнта, яким був 9-річний хлопчик з вірусним гепатитом С генотипу GT3b, якому раніше не проводили лікування, з'явився рецидив до тижня 4 після лікування. Цей пацієнт приймав глекапревір у дозі 200 мг + пібрентасвір у дозі 75 мг (початкова доза) один раз на добу протягом 8 тижнів, і у нього рівень РНК вірусу гепатиту С становив <15 МО/мл на 26-й день лікування, а на 56-й день лікування РНК вірусу гепатиту С не виявляли. На 29-й день після лікування у цього пацієнта було виявлено РНК вірусу гепатиту С. Застосування досліджуваного препарату було завершено, і у дослідженні не було повідомлень про випадки недотримання призначеної схеми лікування. До останнього візиту у дослідженні у жодного іншого пацієнта не відмічалася вірусологічна неефективність лікування (проривна інфекція або неефективність наприкінці</p>

лікування). У жодного пацієнта не з'являлася нова інфекція, викликана вірусом гепатиту С (реінфекція) у будь-який час до останнього візиту у дослідженні. У жодного пацієнта, який приймав глекапревір + пібрентасвір у кінцевому співвідношенні дози 50 мг/20 мг, не відмічалася вірусологічної неефективності лікування.

Основний параметр ефективності: вірусологічна відповідь у Тиждень 12 після лікування (SVR₁₂) (популяція ІТТ)

	Когорта 1 від 12 до <18 років, N = 47 n (%)	-Когорта 2 від 9 до <12 років, N = 29 n (%)	-Когорта 3 від 6 до <9 років, N = 27 n (%)	-Когорта 4 від 3 до <6 років, N = 24 n (%)	-Когорта від 2-3 до <12 років, N = 80 n (%)	Загалом N = 127 n (%)
SVR ₁₂ , n/N (%)	47/47 (100)	27/29 (93,1)	27/27 (100)	23/24 (95,8)	77/80 (96,3)	124/127(97,6)
95% ДІ*	92,4; 100,0	78,0; 98,1	87,5; 100,0	79,8; 99,3	89,5; 98,7	93,3; 99,2
Відсутність відповіді, n/N (%)	0/47	1/16 (6,3)	0/16	1/16 (6,3)	2/48 (4,2)	2/95 (2,1)
Відсутність відповіді						
Вірусологічна неефективність	0/47	1/29 (3,4)	0/27	0/24	1/80 (1,3)	1/127 (0,8)
Вірусологічна неефективність лікування	0/47	0/29	0/27	0/24	0/80	0/127
Проривна інфекція	0/47	0/29	0/27	0/24	0/80	0/127
Неефективність наприкінці лікування	0/47	0/29	0/27	0/24	0/80	0/127
Рецидив протягом 12 тижнів після лікування	0/47	1/28 (3,6)	0/27	0/23	1/78 (1,3)	1/125 (0,8)
Невірусологічна неефективність	0/47	1/29 (3,4)	0/27	1/24 (4,2)	2/80 (2,5)	2/127 (1,6)
Дострокове припинення введення досліджуваного препарату	0/47	1/29 (3,4)	0/27	1/24 (4,2)	2/80 (2,5)	2/127 (1,6)
Реінфекція вірусом гепатиту С ^b	0/47	0/29	0/27	0/24	0/80	0/127
Відсутність даних про SVR ₁₂	0/47	0/29	0/27	0/24	0/80	0/127
Інша причина	0/47	0/29	0/27	0/24	0/80	0/127

ДІ = довірчий інтервал; ЕОТ = кінець лікування; HCV = вірус гепатиту С; ІТТ = популяція, згрупована залежно від призначеного лікування; SVR₁₂ = стійка вірусологічна відповідь через 12 тижнів після введення.

а. Довірчий інтервал розраховували при використанні методу оцінки Вільсона.

Примітка: у відповідних випадках для поповнення відсутніх даних застосовували метод зворотного вводу даних. Якщо після застосування методу зворотного вводу даних у пропущеному місці все ще не було даних, але існує рівень РНК вірусу гепатиту С, визначений у місцевій лабораторії, то його необхідно було внести у пропущене місце для оцінки стійкої вірусологічної відповіді. В іншому випадку учасники з відсутніми даними вважалися пацієнтами з відсутністю відповіді.

Результати оцінки резистентності:

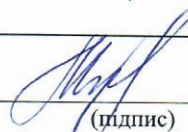
Серед 47 пацієнтів, які приймали препарат у когорті 1, кількість пацієнтів, інфікованих кожним наступним підтипом вірусу гепатиту С, визначеним шляхом філогенетичного аналізу послідовностей NS3/4A та/або NS5A, була такою: 24 GT1a (51,1%), 13 GT1b (27,7%), 1 GT2a (2,1%), 1 GT2b (2,1%), 1 GT2q (2,1%), 4 GT3a (8,5%), 2 GT4d (4,3%) та 1 GT4f (2,1%). У когортах 2-4 пацієнти мали такі підтипи вірусного гепатиту С: 37 GT1a (46,8%), 21 GT1b (26,6%), 2 GT2b (2,5%), 15 GT3a (19,0%), 2 GT3b (2,5%), 1 GT4a (1,3%) та 1 GT4k (1,3%). У жодного пацієнта, інфікованого вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT4, з наявною послідовністю не були виявлені початкові поліморфізми в білку NS3 в амінокислотних положеннях 155, 156 або 168. Поширеність Q80K у білку NS3 у пацієнтів з генотипом GT1a була високою. Початкові поліморфізми в амінокислотних положеннях 24, 28, 30, 31, 58, 92 або 93 у білку NS5A були виявлені у 23,2% (29/125) пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипами GT1-GT4, з наявною послідовністю; кожний з поліморфізмів A30K/T та Y93H у білку NS5A був виявлений відповідно у 10,5% (2/19) та 5,3% (1/19) пацієнтів, інфікованих інфекцією, викликаною вірусом гепатиту С з генотипом GT3a. У одного з 2 пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С з генотипом GT3b, відмічалася вірусологічна неефективність лікування. У пацієнта з вірусологічною неефективністю лікування (у когорті 2), не відмічався початковий поліморфізм або заміни у білку NS3, що виникали під час лікування,

	<p>але у нього відмічалися заміни K30R та V31M у білку NS5A на початку дослідження, а під час лікування виникали заміни Y93H у NS5A в момент неефективності лікування. Для всіх інших пацієнтів популяція ITT і надалі модифікувалася, щоб виключити пацієнтів, у яких не досягалася відповідь SVR₁₂ з причин, що відрізняються від вірусологічної неефективності для досягнення SVR₁₂, і не було отримано жодних ознак того, що початкові поліморфізми впливали на результат лікування.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом періоду лікування загалом у більшості пацієнтів виникало принаймні одне побічне явище. У більшості пацієнтів побічні явища мали максимум 1-й ступінь тяжкості (легкий ступінь).</p> <p>Когорта 1</p> <p>Комбінація глекапревіру та пібрентасвіру у фіксованій дозі 300 мг/120 мг один раз на добу, яку оцінювали у першій частині цього дослідження, добре переносилося підлітками. У дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ, жодних побічних явищ \geq 3-го ступеня, пов'язаних із досліджуваним препаратом, або побічних явищ, які б призвели до переривання або припинення застосування досліджуваного препарату. Найчастішими (у \geq 10% пацієнтів) побічними явищами у підлітків були назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль, втома, біль у ротоглотці, пірексія та блювання. Усі випадки назофарингіту та інфекції верхніх дихальних шляхів вважалися не пов'язаними з лікуванням і, ймовірно, були пов'язаними із очікуваними сезонними коливаннями побічних явищ/медичних станів, поширених у педіатричній популяції. У одного підлітка відмічався один випадок зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня у День 1 (після введення), який не вважався клінічно значущим, і з часом відбулося покращення. У жодного іншого пацієнта не відмічалася зміни показників загального чи біохімічного аналізу крові 3-го/4-го ступеня, які б погіршилися протягом періоду лікування порівняно з початковими величинами. Клінічно важливих тенденцій у зміні показників росту та розвитку не спостерігалось. Клінічно значущих змін результатів аналізу сечі або визначення життєво важливих показників не відмічалось. У одного підлітка з наявністю в анамнезі синдрому подовження інтервалу QT при застосуванні надололу спостерігалися клінічно значущі порушення на електрокардіограмі під час скринінгу; але у цього пацієнта не виникали побічні явища з боку серцево-судинної системи.</p> <p>Когорти 2 – 4</p> <p>Педіатрична форма випуску препарату глекапревір + пібрентасвір у кінцевому співвідношенні дози 50 мг/20 мг один раз на добу, яку оцінювали у другій частині цього дослідження, добре переносилася педіатричними пацієнтами. У цих когортах не виникали серйозні побічні явища під час лікування. У когорті 4 (педіатричні пацієнти) було зареєстровано одне серйозне побічне явище у вигляді остеомієліту після лікування, яке дослідник не вважав пов'язаним із застосуванням досліджуваного препарату. У одного пацієнта у когорті 2 відмічався одне несерйозне побічне явище 3-го ступеня у вигляді еритематозного висипу, яке дослідник вважав пов'язаним із застосуванням досліджуваного препарату та яке призвело до припинення введення досліджуваного препарату. Ще у одного пацієнта у когорті 2 з'явилось несерйозне побічне явище у вигляді інфекції дихальних шляхів, яке призвело до короткої перерви у застосуванні досліджуваного препарату. Найчастішими (у \geq 10% пацієнтів) побічними явищами у педіатричних пацієнтів (когорти 2–4 разом) були головний біль, блювання та діарея. Пов'язані з досліджуваним препаратом побічні явища виникали загалом у 23 (28,8%) педіатричних пацієнтів, причому найчастішими (у \geq 5% пацієнтів) побічними явищами були втома, головний біль та блювання.</p> <p>У одного педіатричного пацієнта (у когорті 4) у День 14 лікування відмічалось зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня, яке не вважалось клінічно значущим, і з часом у цього пацієнта відбулося покращення. Інших клінічно</p>

	<p>значущих відхилень лабораторних показників не спостерігалось. У жодного пацієнта не відмічалася відповідність критеріям для оцінки лабораторних показників функції печінки або порушень лабораторних показників функції печінки, що представляють інтерес. Випадки печінкової декомпенсації/печінкової недостатності не було виявлено. Після початкового періоду не було виявлено випадків гепатоцелюлярної карциноми. Клінічно важливих тенденцій до зміни життєво важливих показників не спостерігалось. Клінічно значущого впливу на зміни показників росту та розвитку не спостерігалось. У двох педіатричних пацієнтів відмічалися клінічно значущі порушення на ЕКГ. У одного пацієнта (у когорті 3) було виявлено гіпертрофію лівого шлуночка під час скринінгу, а ще у одного пацієнта (у когорті 4) результати оцінки вказували на можливий дефект міжпередсердної перегородки у День 15 лікування. У жодного пацієнта не відмічалось побічних явищ з боку серцево-судинної системи.</p> <p>Під час клінічного дослідження загалом було отримано одну скаргу на препарат, пов'язану із застосуванням глекапревіру/пібрентасвіру (ізольований дефект препарату, що полягав у відсутності ущільнювача); у зв'язку з цією скаргою на препарат не було виявлено жодних ризиків для безпеки.</p>
<p>22. Висновок</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Системний вплив глекапревіру та пібрентасвіру у підлітків, інфікованих вірусом гепатиту С (віком від 12 до <18 років), був подібним до системного впливу, що спостерігався у дорослих пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, після введення глекапревіру/пібрентасвіру у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу. • Системний вплив глекапревіру та пібрентасвіру у педіатричних пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С (віком від 3 до <12 років), був подібним до системного впливу, що спостерігався у підлітків і дорослих пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С, після введення глекапревіру/пібрентасвіру у дозі 50 мг/20 мг один раз на добу. • Системний вплив педіатричної дози глекапревіру та пібрентасвіру у педіатричних пацієнтів різної маси тіла та різного віку потрапляє у цільовий діапазон, який, як було показано, є безпечним та ефективним у дорослих людей та підлітків. • У підлітків віком від 12 до <18 років, інфікованих вірусом гепатиту С, комбінація глекапревіру/пібрентасвіру у дозі 300 мг/120 мг один раз на добу виявилася високо ефективною (частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 100% при двосторонньому 95% довірчому інтервалі [92,4 %; 100,0 %]). • У дітей віком від 3 до <12 років, інфікованих вірусом гепатиту С, комбінація глекапревіру і пібрентасвіру один раз на добу при обох співвідношеннях доз була високо ефективною (частота досягнення відповіді SVR₁₂ склала 96,3% при двосторонньому 95% довірчому інтервалі [89,5 %; 98,7 %]). • Під час другої частини дослідження у жодного пацієнта, який приймав глекапревір + пібрентасвір в остаточному співвідношенні доз 50 мг/20 мг, лікування не виявилось вірусологічно неефективним; і під час другої частини дослідження у 1 пацієнта, який приймав досліджуваний препарат у початковому співвідношенні доз, з'явився рецидив. • Оскільки вірусологічна неефективність лікування відмічалася лише у одного пацієнта, то не вдалося виявити жодних негативних початкових прогностичних чинників/тенденцій, включаючи демографічні дані, початковий рівень РНК вірусу гепатиту С, генотип, наявність початкових поліморфізмів або поширені супутні захворювання. • Комбінація глекапревіру та пібрентасвіру один раз на добу добре переносилася дітьми та підлітками віком від 3 до <18 років, і для цієї комбінації було продемонстровано сприятливий профіль безпеки, що

	<p>відповідає профілю безпеки, встановленому для дорослих людей. У одного пацієнта було зареєстровано одне несерйозне побічне явище 3-го ступеня, пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату, яке призвело до припинення введення досліджуваного препарату. У дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ, які б з'явилися під час лікування, жодних клінічно значущих порушень лабораторних параметрів та жодних випадків підозри медикаментозного ураження печінки або ознак токсичного впливу на печінку. У дослідженні не відмічалось клінічно важливих тенденцій до зміни росту та розвитку. Для цієї педіатричної популяції не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні**



(підпис)

Мелаш М.М.

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	MABIPET, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	Еббві Айрленд НЛ Б.В., Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V. Ireland); Еббві Інк., США (AbbVie Inc., USA); Еббві С.р.л., Італія (AbbVie S.r.l., Italy).
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Біодоступність та вплив їжі при застосуванні експериментальної педіатричної форми випуску препарату глекапревір + пібрентасвір у здорових дорослих пацієнтів (дослідження M17-142) Звіт про клінічне дослідження R&D/18/0297
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 07 листопада 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 05 квітня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників: 39 Кількість учасників, включених у дослідження: 39 Кількість учасників, у яких провели оцінку безпеки: 39 Кількість учасників, у яких провели оцінку фармакокінетики: 39 Один пацієнт достроково припинив участь у дослідженні після прийому досліджуваного препарату протягом другого періоду через появу побічного явища у вигляді інфекції верхніх дихальних шляхів, тому участь у дослідженні протягом усіх чотирьох періодів частини 1 завершили 23 з 24 пацієнтів. Це побічне явище дослідник вважав як таке, що «не має обґрунтованої можливості» бути пов'язаним з досліджуваним препаратом. Усі 15 пацієнтів завершили участь у дослідженні протягом усіх трьох періодів частини 2.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями цього дослідження було визначення біодоступності експериментальної педіатричної форми випуску глекапревіру + пібрентасвір порівняно з контрольною формою випуску цього препарату, призначеною для досліджень III фази для дорослих людей, при введенні у стані натще та після їжі (частина 1), а також оцінка впливу їжі з високим вмістом жирів та низьким вмістом жирів на експериментальну педіатричну форму випуску глекапревіру + пібрентасвір порівняно із введенням у стані натще (частина 2).															
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим, перехресним дослідженням, що складалося з двох частин:</p> <p>Частина 1 мала перехресний дизайн з чотирма послідовностями та чотирма періодами для оцінки біодоступності експериментальної педіатричної форми випуску глекапревіру + пібрентасвір порівняно з наявною у продажу контрольною формою випуску цього препарату для дорослих людей при введенні в умовах натще та після їжі.</p> <p>Частина 2 мала перехресний дизайн з трьома послідовностями та трьома періодами для оцінки впливу їжі з високим вмістом жирів та низьким вмістом жирів на експериментальну педіатричну форму випуску глекапревіру + пібрентасвір порівняно із введенням у стані натще.</p> <p>Зразки крові для кількісного аналізу глекапревіру та пібрентасвіру брали протягом 48 годин після введення під час кожного періоду.</p>															
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно.															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Глекапревір + пібрентасвір для перорального введення у дозі 300 мг + 120 мг у вигляді гранул. В одній гранулі містилося 15,67% (маса/маса) глекапревіру та 8,25% (маса/маса) пібрентасвіру.															
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Глекапревір + пібрентасвір для перорального введення у дозі 300 мг/120 мг (3 × 100/40 мг, двошарові таблетки, вкриті плівковою оболонкою).															
15. Супутня терапія	<p>Інші лікарські засоби та біологічно активні добавки</p> <table border="1" data-bbox="603 1339 1441 1794"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1339 730 1417">Пацієнт</th> <th data-bbox="730 1339 927 1417">Препарат</th> <th data-bbox="927 1339 1110 1417">Доза, частота та спосіб введення</th> <th data-bbox="1110 1339 1273 1417">Період введення</th> <th data-bbox="1273 1339 1441 1417">Причина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1417 730 1675">123</td> <td data-bbox="730 1417 927 1675">Колд Із, пастилки для горла Напроксен Африн, назальний спрей</td> <td data-bbox="927 1417 1110 1675">1 пастилка за вимогою, перорально 220 мг за вимогою, перорально 1 доза за вимогою, інтраназально</td> <td data-bbox="1110 1417 1273 1675">День 12 дослідження День 12 дослідження День 13 дослідження</td> <td data-bbox="1273 1417 1441 1675">Кашель Головний біль Закладеність пазух носа</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1675 730 1794">111</td> <td data-bbox="730 1675 927 1794">Терафлю</td> <td data-bbox="927 1675 1110 1794">2 капсули, один раз на добу, перорально</td> <td data-bbox="1110 1675 1273 1794">Дні 22 -23 дослідження</td> <td data-bbox="1273 1675 1441 1794">Біль у горлі</td> </tr> </tbody> </table>	Пацієнт	Препарат	Доза, частота та спосіб введення	Період введення	Причина	123	Колд Із, пастилки для горла Напроксен Африн, назальний спрей	1 пастилка за вимогою, перорально 220 мг за вимогою, перорально 1 доза за вимогою, інтраназально	День 12 дослідження День 12 дослідження День 13 дослідження	Кашель Головний біль Закладеність пазух носа	111	Терафлю	2 капсули, один раз на добу, перорально	Дні 22 -23 дослідження	Біль у горлі
Пацієнт	Препарат	Доза, частота та спосіб введення	Період введення	Причина												
123	Колд Із, пастилки для горла Напроксен Африн, назальний спрей	1 пастилка за вимогою, перорально 220 мг за вимогою, перорально 1 доза за вимогою, інтраназально	День 12 дослідження День 12 дослідження День 13 дослідження	Кашель Головний біль Закладеність пазух носа												
111	Терафлю	2 капсули, один раз на добу, перорально	Дні 22 -23 дослідження	Біль у горлі												

16. Критерії оцінки ефективності	У цьому дослідженні ефективність не оцінювалася.																																																											
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, результати фізикального обстеження, результати клінічних лабораторних аналізів, параметри ЕКГ у 12 відведеннях та результати визначення життєво важливих показників.																																																											
18. Статистичні методи	<p>Аналіз повторних вимірювань проводили для T_{max}, константи швидкості кінцевої фази елімінації (β) та натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}. Ця модель включала як чинники впливу послідовність, період та схему введення.</p> <p>Біодоступність при кожній схемі введення порівнювали з біодоступністю контрольної форми випуску оцінювали разом із 90%-ми довірчими інтервалами, отриманими при аналізі натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}. Для певного параметра (C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}) висновок про біоеквівалентність експериментальної та контрольної форми випуску робився у тому разі, якщо 90%-й довірчий інтервал для співвідношення центральних величин знаходився у межах від 80% до 125%.</p>																																																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Короткий опис демографічних показників для всіх пацієнтів</p> <table border="1" data-bbox="587 958 1375 1397"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align:center">Частина 1 (N = 24)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>40,7 ± 8,6</td> <td>25 - 54</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>77,5 ± 11,1</td> <td>57,1 – 95,6</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>171 ± 10</td> <td>153 - 189</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">11 чоловіків (46%), 13 жінок (54%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">14 учасників (58%) належали до європеїдної раси, 10 учасників (42%) були афроамериканцями.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align:center">Частина 2 (N = 15)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>34,8 ± 8,6</td> <td>21 - 53</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>81,3 ± 13,8</td> <td>55,7 – 102</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>178 ± 7</td> <td>167 - 189</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">14 чоловіків (93%), 1 жінка (7%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">11 учасників (73%) належали до європеїдної раси, 1 учасник (7%) був афроамериканцем і 3 учасники (20%) належали до змішаної раси.</td> </tr> </tbody> </table>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	Частина 1 (N = 24)			Вік (роки)	40,7 ± 8,6	25 - 54	Маса тіла (кг)	77,5 ± 11,1	57,1 – 95,6	Зріст (см)	171 ± 10	153 - 189	Стать	11 чоловіків (46%), 13 жінок (54%)		Раса	14 учасників (58%) належали до європеїдної раси, 10 учасників (42%) були афроамериканцями.		Частина 2 (N = 15)			Вік (роки)	34,8 ± 8,6	21 - 53	Маса тіла (кг)	81,3 ± 13,8	55,7 – 102	Зріст (см)	178 ± 7	167 - 189	Стать	14 чоловіків (93%), 1 жінка (7%)		Раса	11 учасників (73%) належали до європеїдної раси, 1 учасник (7%) був афроамериканцем і 3 учасники (20%) належали до змішаної раси.																					
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																																																										
Частина 1 (N = 24)																																																												
Вік (роки)	40,7 ± 8,6	25 - 54																																																										
Маса тіла (кг)	77,5 ± 11,1	57,1 – 95,6																																																										
Зріст (см)	171 ± 10	153 - 189																																																										
Стать	11 чоловіків (46%), 13 жінок (54%)																																																											
Раса	14 учасників (58%) належали до європеїдної раси, 10 учасників (42%) були афроамериканцями.																																																											
Частина 2 (N = 15)																																																												
Вік (роки)	34,8 ± 8,6	21 - 53																																																										
Маса тіла (кг)	81,3 ± 13,8	55,7 – 102																																																										
Зріст (см)	178 ± 7	167 - 189																																																										
Стать	14 чоловіків (93%), 1 жінка (7%)																																																											
Раса	11 учасників (73%) належали до європеїдної раси, 1 учасник (7%) був афроамериканцем і 3 учасники (20%) належали до змішаної раси.																																																											
20. Результати ефективності	<p>Відносна біодоступність та 90%-ні довірчі інтервали для глекапревіру та пібрентасвіру (частина 1)</p> <table border="1" data-bbox="523 1527 1445 1935"> <thead> <tr> <th colspan="3">Схеми введення:</th> <th colspan="2">Центральна величина</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>тест контролем</th> <th>порівняно з</th> <th>Параметр фармакокінетики</th> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкове значення</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align:center">Глекапревір</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Схема А порівняно зі схемою С (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні у стані натще)</td> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>236</td> <td>399</td> <td>0,591</td> <td>(0,447-0,782)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_t</td> <td>1110</td> <td>1830</td> <td>0,606</td> <td>(0,478-0,768)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{∞}</td> <td>1110</td> <td>1830</td> <td>0,607</td> <td>(0,479-0,769)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Схема В порівняно зі схемою D (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні після їжі)</td> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>631</td> <td>949</td> <td>0,664</td> <td>(0,524-0,842)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_t</td> <td>2720</td> <td>3420</td> <td>0,794</td> <td>(0,664-0,949)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{∞}</td> <td>2730</td> <td>3420</td> <td>0,795</td> <td>(0,665-0,950)</td> </tr> </tbody> </table>	Схеми введення:			Центральна величина		Відносна біодоступність		тест контролем	порівняно з	Параметр фармакокінетики	Тест	Контроль	Точкове значення	90%-й довірчий інтервал	Глекапревір							Схема А порівняно зі схемою С (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні у стані натще)		C_{max}	236	399	0,591	(0,447-0,782)		AUC_t	1110	1830	0,606	(0,478-0,768)		AUC_{∞}	1110	1830	0,607	(0,479-0,769)	Схема В порівняно зі схемою D (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні після їжі)		C_{max}	631	949	0,664	(0,524-0,842)		AUC_t	2720	3420	0,794	(0,664-0,949)		AUC_{∞}	2730	3420	0,795	(0,665-0,950)
Схеми введення:			Центральна величина		Відносна біодоступність																																																							
тест контролем	порівняно з	Параметр фармакокінетики	Тест	Контроль	Точкове значення	90%-й довірчий інтервал																																																						
Глекапревір																																																												
Схема А порівняно зі схемою С (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні у стані натще)		C_{max}	236	399	0,591	(0,447-0,782)																																																						
		AUC_t	1110	1830	0,606	(0,478-0,768)																																																						
		AUC_{∞}	1110	1830	0,607	(0,479-0,769)																																																						
Схема В порівняно зі схемою D (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні після їжі)		C_{max}	631	949	0,664	(0,524-0,842)																																																						
		AUC_t	2720	3420	0,794	(0,664-0,949)																																																						
		AUC_{∞}	2730	3420	0,795	(0,665-0,950)																																																						

		Пібрентасвір				
Схема А порівняно зі схемою С (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні у стані натще)	C_{max}	102	124	0,822	(0,659-1,025)	
	AUC_t	869	1010	0,859	(0,690-1,070)	
	AUC_{∞}	924	1070	0,862	(0,695-1,070)	
Схема В порівняно зі схемою D (педіатрична форма випуску порівняно з формою випуску для дорослих людей при введенні після їжі)	C_{max}	211	186	1,137	(0,908-1,424)	
	AUC_t	1480	1210	1,223	(0,977-1,531)	
	AUC_{∞}	1570	1290	1,219	(0,978-1,520)	
Схема А = глекапревір + пібрентасвір у педіатричній формі випуску при одноразовому введенні у стані натще (300 мг + 120 мг у вигляді гранул) (тест 1).						
Схема В = глекапревір + пібрентасвір у педіатричній формі випуску при одноразовому введенні після їжі (300 мг + 120 мг у вигляді гранул) (тест 2).						
Схема С = глекапревір + пібрентасвір у формі випуску для дорослих людей при одноразовому введенні у стані натще (300 мг / 120 мг, 3 x 100/40, таблетки) (контроль 1).						
Схема D = глекапревір + пібрентасвір у формі випуску для дорослих людей при одноразовому введенні після їжі (300 мг / 120 мг, 3 x 100/40, таблетки) (контроль 2).						
Відносна біодоступність та 90%-ні довірчі інтервали для глекапревіру та пібрентасвіру (частина 2)						
Схеми введення:		Центральна величина		Відносна біодоступність		
тест	порівняно з	Параметр фармакокінетики	Тест	Контроль	Точкове значення 90%-й довірчий інтервал	
Глекапревір						
Схема Е порівняно зі схемою G (педіатрична форма випуску при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно із введенням у стані натще)	C_{max}	284	134	2,119	(1,732-2,592)	
	AUC_t	1350	585	2,310	(1,985-2,688)	
	AUC_{∞}	1360	589	2,305	(1,981-2,681)	
Схема F порівняно зі схемою G (педіатрична форма випуску при введенні після їжі з низьким вмістом жирів порівняно із введенням у стані натще)	C_{max}	387	134	2,888	(2,361-3,533)	
	AUC_t	1560	584	2,676	(2,299-3,114)	
	AUC_{∞}	1570	589	2,666	(2,292-3,101)	
Пібрентасвір						
Схема Е порівняно зі схемою G (педіатрична форма випуску при введенні після їжі з високим вмістом жирів порівняно із введенням у стані натще)	C_{max}	189	82,2	2,300	(1,867-2,834)	
	AUC_t	1400	653	2,145	(1,750-2,629)	
	AUC_{∞}	1470	686	2,138	(1,750-2,613)	
Схема F порівняно зі схемою G (педіатрична форма випуску при введенні після їжі з низьким вмістом жирів порівняно із введенням у стані натще)	C_{max}	151	82,2	1,834	(1,489-2,260)	
	AUC_t	1020	653	1,566	(1,277-1,919)	
	AUC_{∞}	1070	686	1,562	(1,278-1,908)	
21. Результати безпеки	Досліджувані схеми введення загалом добре переносилися учасниками. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін життєво важливих показників, параметрів ЕКГ або результатів лабораторних аналізів. У цьому дослідженні не відмічалось будь-яких закономірностей для повідомлених побічних явищ, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.					

22. Висновок	<p>При введенні у стані натще гранули глекапревіру 300 мг + пібрентасвір 120 мг порівняно з таблетками глекапревіру/пібрентасвіру 300/120 мг спричинювали дещо менший системний вплив (AUC) глекапревіру (зменшення на 39%) та пібрентасвіру (зменшення на 14%). При введенні після їжі гранули глекапревіру 300 мг + пібрентасвір 120 мг порівняно з таблетками глекапревіру/пібрентасвіру 300/120 мг спричинювали системний вплив (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру, який був порівнянним із системним впливом форми випуску для дорослих людей (різниця \leq 22%).</p> <p>Їжа підвищувала біодоступність педіатричної форми випуску. Порівняно із введенням у стані натще системний вплив (AUC) виявився вищим в 2,3–2,7 рази для глекапревіру та в 1,6–2,1 рази для пібрентасвіру при введенні після сніданку з низьким або високим вмістом жирів порівняно із системним впливом, визначеним в умовах натще. При застосуванні педіатричної форми випуску вміст жирів у їжі чинив лише мінімальний вплив на системну дію глекапревіру та пібрентасвіру.</p>
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Фахівець з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз
ГмбХ в Україні**


(підпис)
Мелаш М.М.