

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290205** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.04.07

(22) Дата подачи заявки
2020.07.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИЧ, С ПОМОЩЬЮ
РИЛПИВИРИНА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

(31) 62/870,413; 16/919,677

(32) 2019.07.03; 2020.07.02

(33) US

(86) PCT/EP2020/068913

(87) WO 2021/001568 2021.01.07

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(72) Изобретатель:

**Крауэлс Герта, Ванвегел Симон, Ван
Эйген Верле (BE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение направлено на применение рилпивирин или его соли для лечения инфекции, вызванной ВИЧ, у субъектов детского возраста.

202290205
A1

202290205

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572368EA/042

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИЧ, С ПОМОЩЬЮ РИЛПИВИРИНА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение направлено на применение рилпивирин или его соли для лечения инфекций, вызванных ВИЧ, у субъектов детского возраста.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Субъектов, инфицированных ВИЧ, обычно лечат с помощью комбинаций нескольких лекарственных средств (высокоактивная антиретровирусная [ARV] терапия), в том числе нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (N[t]RTI), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторов протеазы, фармакокинетических (ПК) усилителей, ингибиторов интегразы и ингибиторов слияния. Такое лечение обеспечивает снижение уровней рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ-1 до необнаруживаемых у значительной части субъектов и препятствует риску развития вирусной резистентности.

Рилпивирин (RPV, ранее известный как TMC278 [R278474]), производное диарилпиримидина, является мощным ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (NNRTI) с активностью *in vitro* против ВИЧ 1 дикого типа (WT) и против мутантов ВИЧ 1, устойчивых к NNRTI. По-прежнему существует медицинская потребность в разработке видов терапии для подростков и детей, соответствующей возрасту/весу.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на способы лечения субъектов детского возраста, инфицированных вирусом ВИЧ. Субъекты характеризуются массой тела 11 кг или больше, и они ранее получали лечение и получали первую схему антиретровирусной терапии, которая была прекращена. Способы включают введение 25 мг или меньше ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин), один раз в сутки. Согласно описанным способам, субъект будет характеризоваться вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ на мл плазмы крови или меньше (≤ 50 к./мл) через по меньшей мере 24 недели введения один раз в сутки рилпивирин или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин.

Настоящее изобретение направлено на применение рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин для производства лекарственного препарата для лечения субъектов детского возраста, инфицированных вирусом ВИЧ. Настоящее изобретение направлено на рилпивирин или фармацевтически приемлемую соль рилпивирин для применения в лечении субъектов детского возраста, инфицированных вирусом ВИЧ. Субъекты характеризуются массой тела 11 кг или

больше, и они ранее получали лечению и получали первую схему антиретровирусной терапии, которая была прекращена. Пути применения включают введение 25 мг или меньше нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин), один раз в сутки. Согласно описанным путям применения, субъект будет характеризоваться вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ на мл плазмы крови или меньше (≤ 50 к./мл) через по меньшей мере 24 недели введения один раз в сутки рилпивирин или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин.

Настоящее изобретение направлено на способы лечения субъектов детского возраста, инфицированных вирусом ВИЧ. Субъекты характеризуются массой тела 11 кг или больше и являются субъектами детского возраста, инфицированными ВИЧ-1, не получавшими антиретровирусной терапии, в частности подростками и детьми в возрасте от ≥ 6 до < 18 лет. Способы включают введение 25 мг или меньше нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин), один раз в сутки. Согласно описанным способам, субъект будет характеризоваться вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ на мл плазмы крови или меньше (≤ 50 к./мл) через по меньшей мере 24 недели введения один раз в сутки рилпивирин или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин.

Настоящее изобретение направлено на применение рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин для производства лекарственного препарата для лечения субъектов детского возраста, инфицированных вирусом ВИЧ. Настоящее изобретение направлено на рилпивирин или фармацевтически приемлемую соль рилпивирин для применения в лечении субъектов детского возраста, инфицированных вирусом ВИЧ. Субъекты характеризуются массой тела 11 кг или больше и являются субъектами детского возраста, инфицированными ВИЧ-1, не получавшими антиретровирусной терапии, в частности подростками и детьми в возрасте от ≥ 6 до < 18 лет. Пути применения включают введение 25 мг или меньше нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин, или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин один раз в сутки. Согласно описанным путям применения, субъект будет характеризоваться вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ на мл плазмы крови или меньше (≤ 50 к./мл) через по меньшей мере 24 недели введения один раз в сутки рилпивирин или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение можно более легко понять при обращении к следующему подробному описанию, рассматриваемому в сочетании с прилагаемыми примерами, которые образуют часть настоящего раскрытия. Следует понимать, что настоящее

изобретение не ограничивается конкретными устройствами, способами, применениями, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в данном документе, и что терминология, используемая в данном документе, представлена с целью описания конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не предполагает ограничения заявляемого изобретения.

Как используется в описании, в том числе в приложенной формуле изобретения, форма единственного числа включают форму множественного числа, и ссылка на конкретное численное значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явно не предписывает другое.

Если приводится диапазон значений, то любой вариант осуществления включает в себя значения от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми. Кроме того, ссылка на значения, указанные в диапазонах, включает в себя все без исключения значения в пределах этого диапазона. Если значения выражены в виде приблизительных величин посредством применения предшествующего "приблизительно", то будет понятно, что конкретное значение составляет другой вариант осуществления. Термин "приблизительно", используемый в данном документе, по отношению к измеряемому значению, такому как количество, временная продолжительность и т. п., предназначен для охвата разумных вариаций значения, таких как, например, $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, фраза "приблизительно 50%" может включать значение $\pm 10\%$ от 50 или от 45% до 55%.

Следует отметить, что определенные признаки настоящего изобретения, которые, для наглядности, описаны в данном документе в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предусмотрены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предусмотрены в отдельности или в любой подкомбинации.

Настоящее изобретение можно понять при обращении к следующему подробному описанию, которое образует часть настоящего раскрытия. Настоящее изобретение не ограничивается конкретными способами, условиями или параметрами, описанными и/или приведенными в данном документе, и используемая в данном документе терминология служит для описания определенных вариантов осуществления только в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, имеют значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области, если иное не определено в данном документе.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая характеризуется необходимой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут быть солями присоединения неорганических или органических

кислот и солями присоединения оснований. В частности, такие соли включают (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоная кислота, этансульфоная кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоная кислота, бензолсульфоная кислота, 4-хлорбензолсульфоная кислота, 2-нафталинсульфоная кислота, 4-толуолсульфоная кислота, камфорсульфоная кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т. п. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые, аммониевые, тетраалкиламмониевые и т. п.; и если соединение содержит основную функциональную группу, то соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, тартратные, мезитатные, ацетатные, малеатные, оксалатные и т. п.

Рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки был одобрен для лечения взрослых, инфицированных ВИЧ 1, не получавших антиретровирусного (ARV) лечения, во многих странах, включая США, Канаду, Японию и страны Европейского Союза, либо как отдельное средство в виде таблетки 25 мг (EDURANT), либо как часть комбинаций фиксированных доз нескольких средств (т. е. с ингибитором интегразы долутегравиром [DTG], с тенофовира дизопроксила фумаратом/эмтрицитабином [TDF/FTC] и с тенофовира алафенамидом/FTC [TAF/FTC]). Торговые марки продуктов, содержащих рилпивирин, включают COMPLERA (эмтрицитабин/рилпириринг/тенофовира дизопроксила фумарат), ODEFSEY и JULUCA (долутегравир/рилпивирин).

Настоящее изобретение направлено на способы лечения субъекта детского возраста, инфицированного вирусом ВИЧ, или его применяют для этого. В предпочтительных аспектах субъект детского возраста инфицирован вирусом ВИЧ-1. Субъекты детского возраста будут младше 18 лет, предпочтительно от ≥ 2 до < 12 лет. В других аспектах возраст субъекта детского возраста составляет от ≥ 6 до < 12 лет. В некоторых аспектах возраст субъекта детского возраста составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 лет.

Согласно настоящему изобретению субъекты детского возраста, получающие лечение с применением описанных способов или путей применения, характеризуются массой тела 11 кг или больше. В некоторых аспектах субъекты детского возраста, получавшие лечение с применением описанных способов или путей применения, характеризуются массой тела от 11 кг до 25 кг, например 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 кг. В других аспектах субъекты детского возраста, получающие лечение с применением описанных способов, характеризуются массой тела больше 25 кг, например 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 кг.

Согласно настоящему изобретению субъекты детского возраста "ранее получали лечению", то есть субъекты ранее получали антиретровирусные лекарственные средства. Также согласно настоящему изобретению субъектам детского возраста ранее вводили первую (например, предыдущую) схему антиретровирусной терапии одним или несколькими антиретровирусными лекарственными средствами, и такую первую схему антиретровирусной терапии прекращали до начала любого из раскрытых в данном документе способов. В некоторых аспектах первую схему антиретровирусной терапии прекращали за 12 часов или более до начала любого раскрытого в данном документе способа.

Согласно одному аспекту субъекты детского возраста "ранее не получали лечения", то есть субъекты предварительно не получали лечение антиретровирусными лекарственными средствами.

Согласно описанным способам или путям применения субъекту детского возраста (предпочтительно от ≥ 2 лет до < 12 лет) вводят приблизительно 25 мг или меньше, предпочтительно 25 мг или меньше, нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин. Предпочтительно в способах или путях применения по настоящему изобретению единственным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, вводимым субъектам детского возраста, является рилпивирин или его соль. В некоторых аспектах субъекту детского возраста (предпочтительно от ≥ 2 лет до < 12 лет) вводят фармацевтически приемлемую соль рилпивирин в количестве, эквивалентном 25 мг или меньше рилпивирин. Соли рилпивирин включают, например, гидрохлорид рилпивирин.

В некоторых аспектах субъект детского возраста характеризуется массой тела от 11 кг до 25 кг. В некоторых из этих аспектов субъекту детского возраста вводят 15 мг рилпивирин (или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирин) один раз в сутки.

В некоторых аспектах субъект детского возраста характеризуется массой тела от 11 кг до 25 кг (от 11 кг до < 25 кг). В некоторых из этих аспектов субъекту детского возраста вводят 15 мг рилпивирин (или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирин) один раз в сутки. В некоторых аспектах субъект детского возраста

ранее не получал лечения. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее получал лечение.

В некоторых аспектах субъект детского возраста характеризуется массой тела более 25 кг. В некоторых из этих аспектов субъекту детского возраста вводят 25 мг рилпивирин (или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирин) один раз в сутки.

В некоторых аспектах субъект детского возраста характеризуется массой тела 25 кг или больше (≥ 25 кг). В некоторых из этих аспектов субъекту детского возраста вводят 25 мг рилпивирин (или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирин) один раз в сутки. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее не получал лечения. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее получал лечение.

В некоторых аспектах субъекту детского возраста вводят от 2,5 мг до приблизительно 25 мг, например 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5 или 25 мг рилпивирин (или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирин), один раз в сутки.

В некоторых аспектах количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде единичной дозированной лекарственной формы. То есть все суточное количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде единичной дозы, которая представляет собой таблетку или капсулу. Например, все суточное количество рилпивирин вводят в виде таблетки или капсулы с дозировкой 25 мг или таблетки или капсулы с дозировкой 15 мг.

В некоторых аспектах количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде множества дозированных лекарственных форм. То есть все суточное количество рилпивирин или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде нескольких дозированных единиц. Например, суточную дозу рилпивирин 15 мг вводят в виде шести таблеток или капсул, при этом каждая таблетка или капсула содержит 2,5 мг рилпивирин. В другом примере суточную дозу рилпивирин 17,5 мг вводят в виде семи таблеток или капсул, при этом каждая таблетка или капсула содержит 2,5 мг рилпивирин. В другом примере суточную дозу рилпивирин 7,5 мг вводят в виде трех таблеток или капсул, при этом каждая таблетка или капсула содержит 2,5 мг рилпивирин.

В некоторых аспектах настоящего изобретения введение рилпивирин (или введение эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин) выполняют после приема пищи субъектом. В некоторых аспектах настоящего изобретения введение рилпивирин (или введение эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин) выполняют, когда субъект находится в состоянии натощак.

Согласно описанным способам субъект детского возраста характеризуется вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ или меньше (например, вирусных частиц ВИЧ-1) на мл плазмы крови через по меньшей мере 24 недели введения рилпивирин (или соли рилпивирин) один раз в сутки.

В некоторых аспектах настоящего изобретения субъект детского возраста характеризуется вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ или меньше (например, вирусных частиц ВИЧ-1) на мл плазмы крови через по меньшей мере 48 недель введения рилпивирин (или соли рилпивирин) один раз в сутки.

В некоторых аспектах настоящего изобретения субъект детского возраста характеризуется вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ или меньше (например, вирусных частиц ВИЧ-1) на мл плазмы крови через 24-48 недель (например, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 недель) введения рилпивирин (или соли рилпивирин) один раз в сутки.

В некоторых аспектах, в дополнение к введению рилпивирин или соли рилпивирин, субъектам детского возраста будут вводить фоновую схему антиретровирусной (ARV) терапии, которая включает одно или несколько лекарственных средств, не являющихся рилпивирин или солью рилпивирин. Фоновая схема ARV терапии может включать один или несколько активных фармацевтических ингредиентов (API), применяемых в данной области для лечения субъектов, инфицированных вирусом ВИЧ, например вирусом ВИЧ-1. API, применимые для лечения субъектов, инфицированных вирусом ВИЧ, включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. В некоторых аспектах фоновая схема ARV терапии включает два или более двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и/или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы. Примеры API для применения в фоновой схеме ARV терапии включают, например, азидотимидин (AZT), абакавир (ABC), ламивудин (ЗТС), долутегравир, тенофовир, фармацевтически приемлемую соль тенофовира, пролекарство тенофовира (например, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид), фармацевтически приемлемую соль пролекарства тенофовира (например, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамида фумарат), эмтрицитабин и их комбинации.

В некоторых аспектах настоящего изобретения у субъекта детского возраста подавляют вирусную репликацию до введения рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин. Например, субъект детского возраста может характеризоваться вирусной нагрузкой, меньшей или равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ (например, вирусных частиц ВИЧ-1) на мл плазмы крови до введения рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин один раз в сутки. В некоторых аспектах у субъекта детского возраста подавляют вирусную репликацию в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин один раз в сутки. В некоторых аспектах у субъекта детского возраста подавляют вирусную репликацию в течение по меньшей мере 2-12 месяцев до введения рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин один раз в сутки. В некоторых аспектах у субъекта детского возраста подавляют вирусную репликацию в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев до введения рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин один раз в сутки.

В некоторых аспектах настоящего изобретения у субъекта детского возраста вирусную репликацию не подавляют до введения рилпивирина или фармацевтически приемлемой соли рилпивирина. В некоторых аспектах настоящего изобретения субъект детского возраста ранее не получал лечения до введения рилпивирина или фармацевтически приемлемой соли рилпивирина.

В некоторых аспектах настоящего изобретения способы лечения или их пути применения в отношении субъектов детского возраста не оказывают значительного влияния на пубертатное развитие, например пубертатное развитие, оцениваемое по шкале Таннера. В других аспектах настоящего изобретения способы лечения или их пути применения в отношении субъектов детского возраста не оказывают значительного влияния на рост подростков.

В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения нежелательных реакций на лекарственные средства (ADR) степени 3 или 4 по сравнению с предшествующими способами лечения. ADR предусматривают, например, головную боль, тошноту, бессонницу, головокружение, необычные сновидения, сыпь, боль в животе, депрессию, усталость и рвоту.

В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения ADR степени 2 по сравнению с предшествующими способами лечения. ADR предусматривают, например, депрессию, головную боль, бессонницу, повышение уровня трансаминаз, сыпь и боль в животе.

В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения вирусологической неэффективности по сравнению с предшествующими способами лечения. В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения терапевтической резистентности по сравнению с предшествующими способами лечения. В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения межлекарственных взаимодействий по сравнению с предшествующими способами лечения. В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения перераспределения телесного жира и/или накопления телесного жира (например, центральный тип ожирения, увеличение дорсоцервикального жира (буйволиный горб), периферическое истощение, лицевое истощение, увеличение груди и «кушингоидная внешность») по сравнению с предшествующими способами лечения. В некоторых аспектах настоящего изобретения способы или пути применения приводят к более низкой частоте возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета (например, воспалительной реакции на вялотекущие или остаточные оппортунистические инфекции (такие как комплекс *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, и туберкулез)) по сравнению с предшествующими способами лечения.

В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на применение рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин для производства лекарственного препарата для лечения субъекта детского возраста, инфицированного вирусом ВИЧ, где субъект детского возраста характеризуется массой тела от 11 кг до 25 кг (от 11 кг до <25 кг), где субъекту детского возраста вводят или должны вводить 15 мг рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин, в частности гидрохлорида рилпивирин) один раз в сутки, и где субъект детского возраста ранее не получал лечения. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее получал лечение.

В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на рилпивирин или фармацевтически приемлемую соль рилпивирин для применения в лечении субъекта детского возраста, инфицированного вирусом ВИЧ, где субъект детского возраста характеризуется массой тела от 11 кг до 25 кг (от 11 кг до <25 кг), где субъекту детского возраста вводят или должны вводить 15 мг рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин, в частности гидрохлорида рилпивирин) один раз в сутки, и где субъект детского возраста ранее не получал лечения. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее получал лечение.

В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на применение рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин для производства лекарственного препарата для лечения субъекта детского возраста, инфицированного вирусом ВИЧ, где субъект детского возраста характеризуется массой тела 25 кг и больше (≥ 25 кг), где субъекту детского возраста вводят или должны вводить 25 мг рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин, в частности гидрохлорида рилпивирин) один раз в сутки, и где субъект детского возраста ранее не получал лечения. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее получал лечение.

В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на рилпивирин или фармацевтически приемлемую соли рилпивирин для применения в лечении субъекта детского возраста, инфицированного вирусом ВИЧ, где субъект детского возраста характеризуется массой тела 25 кг или больше (≥ 25 кг), где субъекту детского возраста вводят или должны вводить 25 мг рилпивирин (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирин, в частности гидрохлорида рилпивирин) один раз в сутки, и где субъект детского возраста ранее не получал лечения. В некоторых аспектах субъект детского возраста ранее получал лечение.

Следующие ниже примеры являются иллюстративными согласно настоящему изобретению и не предназначены для его ограничения.

ПРИМЕРЫ

Это открытое, несравнительное, многоцентровое интервенционное исследование фазы 2 с участием участников, инфицированных ВИЧ-1 (мальчиков и девочек), в возрасте от ≥ 2 до <12 лет с массой тела по меньшей мере 11 кг для оценки РК, безопасности,

переносимости и эффективности перехода на RPV один раз в сутки в комбинации с другими ARV на выбор исследователя.

Всех участников подвергнут фазе скрининга, которую завершали в течение 6 недель. Фаза скрининга может быть продлена на максимум 2 недели в случае непредвиденных обстоятельств. Все участники получают открытое лечение в течение 48 недель в фазе исследуемого вмешательства. Общая продолжительность исследования для каждого участника, включая фазы скрининга и исследуемого вмешательства, составит примерно 54 недели. Для данного исследования будет привлечен Независимый комитет по мониторингу данных (IDMC).

Группы вмешательства и продолжительность

Рилпивирин (25 мг, или зависящую от массы тела дозу, или эквивалентное количество соли рилпивирината) будут вводить перорально один раз в сутки в комбинации с фоновой схемой на выбор исследователя, предусматривающей другие виды ARV терапии, например N(t)RTI и ингибиторы интегразы. Однако ингибиторы протеазы и ARV, требующие PK усилитель, не разрешены с исходного уровня.

Участники будут продолжать получать исследуемое вмешательство и фоновую схему ARV терапии (в течение периодов обзора данных, если применимо), пока все они не достигнут общей продолжительности лечения 48 недель (или прекратят лечение раньше). Допускается корректировка дозы RPV в связи с изменениями массы тела, если это применимо.

Оценки эффективности

Ключевые оценки эффективности включают определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 в плазме крови и измерение числа клеток CD4+.

Оценки фармакокинетических характеристик

Фармакокинетические характеристики

На основании индивидуальных данных о концентрации в плазме крови в зависимости от времени, с использованием фактически принятой дозы и фактического момента времени отбора образцов для PK, будут получены следующие параметры PK RPV:

$C_{0 \text{ ч.}}$, C_{\min} , C_{\max} , $C_{ss, \text{ av}}$, t_{\max} , $AUC_{24 \text{ ч.}}$, CL/F , V_{ss}/F и FI .

Фармакокинетические характеристики популяции

На основе индивидуальных данных о концентрации в плазме крови в зависимости от времени, с использованием фактической принятой дозы и фактического момента времени отбора образцов для PK, параметры PK и информация о воздействии RPV будут получены с использованием моделирования PK популяции.

Оценки фармакокинетических/фармакодинамических параметров

Оценки фармакокинетических/PD параметров будут выполнены для исследования взаимосвязи между PK и переменными безопасностью/эффективностью.

Оценки безопасности

Ключевые оценки безопасности будут включать мониторинг (S)AE и явлений,

связанных с ВИЧ (в том числе болезней, клинически вызванных СПИДом, и оппортунистических болезней, клинически вызванных 3-ей стадией ВИЧ-инфекции [пороговое значение для болезней 3-й стадии - 6 лет по критериям с 2014 г.]), клинические лабораторные тесты (в том числе оценки в отношении эндокринной системы у участников в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет), мониторинг безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы (показатели жизненно важных функций и ЭКГ в 12 отведениях) и физикальное обследование (в том числе рост). Кроме того, будут проводить оценку состояния депрессии с использованием вопросников или других инструментов (доступных в исследовательском центре) в рамках местных стандартов медицинской помощи для этой популяции.

Другие оценки

Другие оценки и процедуры включают тестирование в отношении резистентности посредством генотипирования ВИЧ-1 и ретроспективную оценку RAM в RBMS, документирование приема RPV посредством заполнения дневника, соблюдение схемы лечения и

Статистические способы

Первичный анализ (с формальной блокировкой базы данных) будет выполнен, когда все участники достигнут недели 24 (или прекратят участие раньше). Конечный анализ (с формальной блокировкой базы данных) будет выполнен, когда все участники достигнут недели 48 (или прекратят участие раньше). Подробный план статистического анализа (SAP) для каждого анализа будет записан и подписан до блокировки базы данных.

Анализ эффективности

Вирусная нагрузка в плазме крови

Анализ исхода (т. е. доля участников с вирусной нагрузкой в плазме крови < 50 и < 400 копий РНК ВИЧ-1/мл) будут проводить с использованием одномоментного подхода. Одномоментный анализ основан на последних наблюдаемых данных о вирусной нагрузке в плазме крови в пределах окна посещения (т. е. на неделях 24 и 48). Будет предоставлена доля участников с вирусологической неэффективностью (т. е. ≥ 50 и ≥ 400 копий РНК ВИЧ-1/мл) для каждого одномоментного подхода. Участники, которые перешли на ARV по причинам переносимости, не разрешенным протоколом, в таком одномоментном подходе будут соответствовать вирусологической неэффективности. Доли будут выражены в процентах с 95% доверительным интервалом (CI) Клоппера-Пирсона в каждый момент времени.

Данные о времени до наступления явления (т. е. время до потери вирусологического ответа) будут графически представлены с помощью кривых Каплана-Мейера.

Подсчет клеток CD4⁺

Анализ будет основан на наблюдаемых значениях и на вмененных значениях с использованием NC=F, т. е. участникам, преждевременно прекратившим исследование, будет вменено количество клеток CD4⁺ после прекращения исследования с исходным

значением (что приведет к изменению на 0), и в их отношении будут использовать перенос данных последнего наблюдения для промежуточных пропущенных значений.

Фактические данные и изменения по сравнению с исходным уровнем будут представлены в описательной и графической форме.

Анализ безопасности

Нежелательные явления/связанные с ВИЧ явления

Для каждого связанного с лечением АЕ/связанного с ВИЧ явления, процент участников, у которых возникло хотя бы 1 явление, будет занесен в таблицу для каждой фазы исследования (т. е. фаза скрининга, фаза вмешательства и последующего наблюдения). Будут составлены отдельные таблицы в отношении степени серьезности и связи с исследуемым вмешательством, в зависимости от обстоятельств.

Обобщения, перечни, наборы данных или описания участников могут быть предоставлены, в зависимости от случая, для тех участников, которые умерли, прекратили исследуемое вмешательство из-за АЕ или испытали АЕ 3/4 степени, АЕ, представляющее особый интерес, или SAE.

Клинические лабораторные исследования

Лабораторные данные будут обобщены по типам лабораторных исследований. Описательная статистика будет рассчитана для каждого лабораторного анализа на исходном уровне, а также для наблюдаемых значений и изменений от исходного уровня в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, стандартное отклонение (SD), медианное, минимальное и максимальное значения.

Таблицы частоты изменений от исходного уровня будут представлены в перекрестных таблицах до и после вмешательства (с классами ниже, в пределах и выше нормальных диапазонов). Для доступных тестов лабораторные отклонения будут определяться с использованием таблицы оценок отдела СПИДа (DAIDS). Будут созданы таблицы частот наихудшей степени отклонения от нормы после исходного уровня. При необходимости, таблицы частоты и перечни будут предоставлены участникам, у которых развиваются лабораторные отклонения степени 3/4.

Электрокардиограмма

Описательная статистика значений ЭКГ и изменений от исходного уровня будет обобщена в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, SD, медианное, минимальное и максимальное значения. Будут составлены таблицы частот отклонений.

Показатели жизненно важных функций

Описательная статистика значений частоты пульса и артериального давления (систолического и диастолического) (в положении лежа и стоя) и изменений от исходного уровня будет обобщена в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, SD, медианное, минимальное и максимальное значения. Процент участников со значениями,

превышающими клинически важные пределы, будет обобщена в каждый момент времени.

Физикальное обследование

Результаты физикального обследования будут обобщены в каждый запланированный момент времени для каждой системы организма. Отклонения при физикальном осмотре будут внесены в перечень.

Рост будут регулярно отслеживать и последовательно оценивать с использованием стандартизированных диаграмм роста. Описательная статистика роста, отношения роста к возрасту, веса, отношения веса к возрасту, индекса массы тела (ВМІ) и отношения ВМІ к возрасту будет рассчитана на исходном уровне, а также для наблюдаемых значений и изменений от исходного уровня в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, SD, медианное, минимальное и максимальное значения.

Данные по стадиям Таннера (в отношении лобковых волос и гениталий/груди) будут сопоставлены с исходным уровнем по возрасту. Кроме того, у девочек возникновение первых менструаций во время лечения также будет обобщено в перекрестную таблицу по сравнению с исходным уровнем, и будут перечислены даты начала менархе.

Фармакокинетический анализ

Описательная статистика, в том числе одинаковый размер (n), среднее арифметическое, SD, коэффициент вариации ([%] CV), среднее геометрическое, медианное, минимальное и максимальное значения, будет рассчитана для всех индивидуальных производных параметров PK RPV.

Параметры эффективности и безопасности будут подвергаться анализу PK/PD. Различные параметры эффективности и безопасности будут связаны с PK RPV с использованием графических инструментов и, если возможно, статистических моделей.

Другие анализы

Будут созданы таблицы и перечни частот.

Конечные точки

Первичные конечные точки

Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени с момента введения до 24 часов после введения дозы RPV.

Частота возникновения АЕ 3/4 степени, SAE, связанных с ВИЧ явлений (в том числе болезней, клинически вызванных синдромом приобретенного иммунодефицита [СПИД], и оппортунистических болезней, клинически вызванных 3-ей стадией ВИЧ-инфекции), и АЕ, приводящих к прекращению исследуемого вмешательства в течение 24 недель исследуемого лечения.

Вторичные конечные точки

Частота и тяжесть АЕ/связанных с ВИЧ явлений, и их связь с RPV через 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Изменение по сравнению с исходным уровнем с течением времени и изменение

степени токсичности/отклонений по сравнению с эталонными клиническими лабораторными параметрами, параметрами ЭКГ, показателями жизненно важных функций и физикальным обследованием в течение 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Доля участников с РНК ВИЧ-1 <50 и ≥ 50 копий/мл с использованием одномоментного подхода Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в течение 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Иммунологические изменения, измеренные по количеству клеток $CD4^+$ (абсолютное и процентное отношение к общему количеству лимфоцитов) через 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Фармакокинетические параметры RPV (кроме площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени [AUC]).

Фармакокинетические параметры RPV, полученные с помощью моделирования PK популяции, через 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Генотип вируса на момент вирусологической неэффективности через 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Соблюдение схемы лечения, оцениваемое с помощью вопросника в отношении соблюдения схемы лечения Европейской педиатрической сети по лечению СПИДа (PENTA) и с помощью отчетности по исследуемому вмешательству в течение 24 и 48 недель исследуемого лечения.

Мутации в ДНК ВИЧ-1 или РНК ВИЧ-1 по оценке с помощью ретроспективных анализов мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) или анализов с использованием плазмы крови в течение 24 и 48 недель исследуемого лечения.

План исследования

Это открытое, несравнительное, многоцентровое интервенционное исследование фазы 2 с участием участников, инфицированных ВИЧ-1 (мальчиков и девочек), в возрасте от ≥ 2 до <12 лет с массой тела по меньшей мере 11 кг для оценки РК, безопасности, переносимости и эффективности перехода на RPV один раз в сутки в комбинации с другими ARV на выбор исследователя.

В соответствии с общими нормативными требованиями в это исследование будут включены примерно 40 участников (в том числе примерно 12 участников с исходной массой тела <25 кг). В этом исследовании будет задействовано примерно от 25 до 30 участников. Фактическое количество участников данного исследования будет зависеть от количества зачисленных участников. Параллельно будут включены участники с массой тела <25 кг и ≥ 25 кг.

Каждый участник должен подвергаться вирусологической супрессии (т. е. РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) на стабильной схеме ARV в течение не менее 6 месяцев при скрининге и не должен иметь в анамнезе вирусологической неэффективности. Кроме того, у участников не должно быть каких-либо мутаций, связанных с устойчивостью к RPV (RAM), о чем свидетельствуют результаты генотипирования ВИЧ-1 в их анамнезе, если таковые имеются. Однако участники в возрасте от ≥ 2 до <6 лет при скрининге в анамнезе

должны иметь результаты генотипирования ВИЧ-1 для предоставления спонсору. Наличие в анамнезе результатов генотипирования ВИЧ-1 и подтипа необходимо зарегистрировать в CRF. Для участников в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет наличие в анамнезе результатов генотипирования ВИЧ-1 должно быть зарегистрировано в CRF.

Рилпивирин (25 мг, или зависящую от массы тела дозу, или эквивалентное количество соли рилпивирин) будут вводить перорально один раз в сутки в комбинации с фоновой схемой на выбор исследователя, предусматривающей другие виды ARV терапии, например N(t)RTI и ингибиторы интегразы. Однако ингибиторы протеазы и ARV, требующие PK усилитель, не разрешены с исходного уровня.

Участники будут продолжать получать исследуемое вмешательство и фоновую схему ARV терапии (в течение периодов обзора данных, если применимо), пока все они не достигнут общей продолжительности лечения 48 недель (или прекратят лечение раньше). Допускается корректировка дозы RPV в связи с изменениями массы тела, если это применимо.

Всех участников подвергнут фазе скрининга, которая должна быть завершена в течение 6 недель. Однако, фаза скрининга может быть продлена на максимум 2 недели в случае непредвиденных обстоятельств. Все участники получают открытое лечение в течение 48 недель в фазе исследуемого вмешательства. По завершении исследования участникам, которые продолжают испытывать клиническую пользу от лечения посредством RPV, будет предложена возможность продолжить лечение в рамках исследования. Общая продолжительность исследования для каждого участника, включая фазы скрининга и исследуемого вмешательства, составит примерно 54 недели.

Ключевые оценки безопасности будут включать мониторинг (S)AE и явлений, связанных с ВИЧ (в том числе болезней, клинически вызванных СПИДом, и оппортунистических болезней, клинически вызванных 3-ей стадией ВИЧ-инфекции [пороговое значение для болезней 3-й стадии - 6 лет по критериям с 2014 г.]), клинические лабораторные тесты (в том числе оценки в отношении эндокринной системы у участников в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет), мониторинг безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы (показатели жизненно важных функций и ЭКГ в 12 отведениях) и физикальное обследование (в том числе рост). Кроме того, будут проводить оценку состояния депрессии с использованием вопросников или других инструментов (доступных в исследовательском центре) в рамках местных стандартов медицинской помощи для этой популяции.

Ключевые оценки эффективности включают определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 в плазме крови и измерение числа клеток CD4⁺.

Другие оценки и процедуры включают тестирование в отношении резистентности посредством генотипирования ВИЧ-1 и ретроспективную оценку RAM в RBMC, документирование приема RPV посредством заполнения дневника, соблюдение схемы лечения и т. п.

Первичный анализ (с формальной блокировкой базы данных) будет выполнен,

когда все участники достигнут недели 24 (или прекратят участие раньше), с последующим окончательным анализом (с формальной блокировкой базы данных), когда все участники достигнут недели 48 (или прекратят участие раньше).

Популяция исследования

В связи с медицинской необходимостью разработки новых мощных ARV и составов для детей, соответствующих возрасту/весу, в исследование будут включены дети с ВИЧ-1 (мальчики и девочки) в возрасте от ≥ 2 до < 12 лет.

Известно, что у детей с ВИЧ-инфекцией часто наблюдается задержка роста и низкая масса тела по сравнению со здоровыми детьми, тем более что присутствуют дополнительные факторы риска нарушения роста. Для обеспечения возможности изучения репрезентативной фракции ВИЧ-1-инфицированной популяции субъектов детского возраста для включения в исследование допускаются дети с массой тела 11 кг (т. е. 10^й перцентиль кривой роста для массы тела здоровых девочек в возрасте 2 лет).

В клинических исследованиях о реакциях гиперчувствительности сообщалось примерно у 5% взрослых участников и участников детского возраста, получавших абакавир (ABC). Поскольку риск развития таких реакций был связан с присутствием аллеля человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-B*5701, участники без ранее задокументированных отрицательных результатов HLA-B*5701, которым исследователь назначает фоновую схему ABC, должны иметь отрицательный результат на HLA-B*5701 при скрининге для ограничения риска реакций гиперчувствительности. Если во время исследования планируется переход на фоновую схему, включающую ABC, необходимо провести тест HLA-B*5701, чтобы определить соответствие критерию для начала лечения ABC (если не доступны полученные ранее документально подтвержденные отрицательные результаты).

Введение исследуемого вмешательства

В настоящее время рекомендуется комбинированное применение нескольких ARV в отношении ВИЧ-1-инфицированных участников из-за присущей ВИЧ высокой частоты мутаций. Таким образом, все участники будут получать на усмотрение исследователя фоновую схему в дополнение к RPV. В соответствии с руководящими принципами лечения ART чувствительность к выбранным ARV будет установлена при скрининге с использованием результатов генотипирования ВИЧ-1 в анамнезе. Участникам в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет не требуется иметь результаты генотипирования ВИЧ-1 в анамнезе, доступные при скрининге, из-за ограниченной доступности результатов генотипирования ВИЧ-1 в анамнезе для участников этой возрастной группы, особенно в развивающихся странах, и ожидаемого исчезновения мутаций ВИЧ-1.

Оценки в ходе исследования

Оценку РК будут выполнять по меньшей мере через 4 недели исследуемого лечения. Для точного и полного описания РК RPV с минимальным количеством собранных образцов крови разработали график сбора образцов крови.

Во избежание накопления RAM и для своевременного прекращения исследования

будет проводиться частый мониторинг вирусной нагрузки в плазме крови в дополнение к тестированию в отношении вирусной резистентности в плазме крови в реальном времени в случае утраты вирусологического ответа. В дополнение к образцам в отношении вирусной нагрузки в плазме будут отбирать образцы для определения количества клеток CD4⁺.

Доклинические исследования продемонстрировали изменения в отношении гормонов надпочечников. В качестве меры предосторожности клинические лабораторные исследования будут также включать оценки в отношении эндокринной системы у участников в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет, чтобы проверить, наблюдаются ли какие-либо клинически значимые эффекты RPV в отношении надпочечников или половых желез.

Сообщалось о галлюцинациях и ненадлежащем поведении у участников, получающих лицензированные NNRTI, преимущественно у участников с историей психических заболеваний или злоупотребления психоактивными веществами. Чтобы оценить риск депрессии у участников, получавших лечение посредством RPV, оценку будут проводить с применением вопросников или других инструментов (доступных в исследовательском центре) в рамках местных стандартов медицинской помощи для этой популяции. Это позволит определить, кого нужно направить на полную оценку психического здоровья специалистом в области психического здоровья. Любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования, будут регистрироваться как АЕ.

Соблюдение приема лекарственного средства имеет решающее значение для успеха любой схемы лечения. Кроме того, в текущем исследовании субоптимальное соблюдение приема RPV оказывает влияние на оценки ПК RPV. Более того, ненадлежащее соблюдение фоновой схемы ARV при соблюдении приема только RPV (т. е. фактически монотерапия) может не только привести к неполной супрессии репликации вируса и неэффективности лечения, но также потенциально может привести к появлению вируса с лекарственной устойчивостью. Есть данные, что у детей часто возникают проблемы с соблюдением схемы лечения. В рандомизированном исследовании лечения лица, осуществляющие уход, сообщили, что 30% детей пропустили 1 или более доз ARV в течение предшествующих 3 дней. Эти результаты иллюстрируют сложность поддержания соблюдения схемы лечения на высоком уровне и подчеркивают необходимость работать в партнерстве с семьями для оценки соблюдения схемы лечения, обучения и поддержки неотъемлемых компонентов ухода. В текущем исследовании приверженность RPV и фоновой ARV будут оценивать с помощью вопросника PENTA о соблюдении схемы лечения. Приверженность RPV также будут оценивать путем подсчета таблеток (подотчетность исследуемого вмешательства). Если участник принимает RPV или фоновую ARV не в соответствии с протоколом, исследователь примет необходимые меры для обеспечения соблюдения протокола в будущем.

Критерии включения

1.	Возраст от ≥ 2 до < 12 лет при скрининге.
----	--------------------------------------------------

2.	Масса тела по меньшей мере 11 кг при скрининге.
3.	Наличие документально подтвержденной хронической инфекции ВИЧ-1.
4.	4.1 Вирусологическая супрессия на стабильной схеме ARV с документально подтвержденными данными по меньшей мере 2 вирусных нагрузок в плазме крови <50 копий РНК ВИЧ-1/мл: одно в течение 2-12 месяцев до скрининга и одно при скрининге
6.	Родитель(и) (предпочтительно оба, если таковые имеются, или согласно местным требованиям) (или законный представитель(и) участника) должен подписать ICF, указывающую, что он или она понимает цель и процедуры, необходимые для исследования, и готов разрешить участие ребенка в исследовании. Также требуется согласие участников, способных понять суть исследования (обычно в возрасте ≥ 7 лет).
7.	Соответствие требованиям протокола.
8.	Возможность перехода с любого класса ARV.
9.	Отсутствие в анамнезе введения терапевтической вакцины против ВИЧ.
10.	В остальном здоровый и стабильный с медицинской точки зрения субъект на основании медицинского осмотра, истории болезни, показателей жизненно важных функций и ЭКГ в 12 отведениях, выполненных при скрининге. Если обнаруживаются отклонения, они должны быть совместимы с основным заболеванием в исследуемой популяции. Это определение должно быть записано в первичных документах участника и подписано исследователем.
11.	В остальном здоровый на основании клинических лабораторных исследований, проведенных при скрининге, субъект. Если результаты биохимии, гематологии или анализа мочи выходят за пределы нормальных контрольных диапазонов, участник может быть включен в исследование только в том случае, если исследователь сочтет отклонения от нормы клинически незначимыми или подходящими и разумными для исследуемой популяции. Это определение должно быть записано в первичных документах участника и подписано исследователем.
12.	Результат генотипирования ВИЧ-1 в анамнезе при скрининге для детей в возрасте от ≥ 2 до <6 лет (и для детей в возрасте от ≥ 6 до <12 лет, если результат генотипирования ВИЧ-1 в анамнезе доступен при скрининге) должен демонстрировать чувствительность к RPV и выбранным фоновым ARV.
13.	Девочки пригодны для участия, если они не беременны и не кормят грудью.
14.	У девочек детородного возраста при скрининге должен быть отрицательный результат высокочувствительного теста на β -хорионический гонадотропин в сыворотке крови.
15.	Гетеросексуально активные девочки детородного возраста должны применять высокоэффективный способ контрацепции (неэффективность <1% в год при последовательном и правильном применении) и должны быть согласны на

	последующее применение высокоэффективного способа контрацепции во время получения исследуемого лечения и в течение не менее 30 дней после последнего приема RPV.
16.	Гетеросексуально активные мальчики должны применять высокоэффективный способ контрацепции (неэффективность <1% в год при последовательном и правильном применении) и должны быть согласны на последующее применение высокоэффективного способа контрацепции во время получения исследуемого лечения и в течение не менее 30 дней после последнего приема RPV. Всем мальчикам, инфицированным ВИЧ-1, рекомендуется пользоваться презервативами для снижения риска передачи ВИЧ.
17.	Способность придерживаться ограничений образа жизни

Критерии исключения

1.	Наличие ранее документально подтвержденной инфекции ВИЧ-2.
2.	Наличие известной или предполагаемой острой (первичной) инфекции ВИЧ-1.
3.	Прием любых запрещенных сопутствующих видов терапии в течение 4 недель до запланированной первой дозы исследуемого вмешательства.
4.	Положительный тест на HLA-B*5701 при скрининге (при назначении исследователем ABC в фоновой схеме). В случае положительного результата теста ABC вводить запрещено, вместо этого исследователь может выбрать другой ARV при фоновой схеме. Участникам с ранее задокументированными отрицательными результатами тестирования на HLA-B*5701 не требуется.
5.	Нарушение надпочечников в настоящее время или в анамнезе.
6.	Любые активные клинически значимые заболевания (например, панкреатит, сердечная дисфункция, активные и серьезные психические нарушения, клиническое подозрение на надпочечниковую недостаточность и печеночную недостаточность) или обнаруженные факты в ходе скрининга или в истории болезни, которые, по мнению исследователя, могут поставить под угрозу результат исследования.
7.	Вирусологическая неэффективность ARV в анамнезе с наличием или отсутствием результатов генотипирования ВИЧ-1 на момент обнаружения неэффективности.

8.	<p>Документально подтвержденные данные генотипирования в отношении устойчивости к RPV или выбранным фоновым ARV на основании данных анамнеза, доступных в исходных документах (т. е. по меньшей мере 1 NNRTI RAM из следующего перечня, составленного на основании перечня Международного антивирусного общества Соединенных Штатов Америки [IAS-USA] NNRTI RAM и других соответствующих публикаций).</p> <table border="1" data-bbox="308 443 1436 913"> <tr> <td>98G</td> <td>V106M</td> <td>Y181C</td> <td>G190S</td> </tr> <tr> <td>00I</td> <td>V108I</td> <td>Y181I</td> <td>G190T</td> </tr> <tr> <td>01E</td> <td>E138A</td> <td>Y181V</td> <td>P225H</td> </tr> <tr> <td>01P</td> <td>E138G</td> <td>Y188C</td> <td>F227C</td> </tr> <tr> <td>01Q</td> <td>E138K</td> <td>Y188H</td> <td>M230I</td> </tr> <tr> <td>03H</td> <td>E138Q</td> <td>Y188L</td> <td>M230L</td> </tr> <tr> <td>03N</td> <td>E138R</td> <td>G190A</td> <td>P236L</td> </tr> <tr> <td>03S</td> <td>V179E</td> <td>G190C</td> <td>K238N</td> </tr> <tr> <td>03T</td> <td>V179D</td> <td>G190E</td> <td>K238T</td> </tr> <tr> <td>06A</td> <td>V179T</td> <td>G190Q</td> <td>Y318F</td> </tr> </table>	98G	V106M	Y181C	G190S	00I	V108I	Y181I	G190T	01E	E138A	Y181V	P225H	01P	E138G	Y188C	F227C	01Q	E138K	Y188H	M230I	03H	E138Q	Y188L	M230L	03N	E138R	G190A	P236L	03S	V179E	G190C	K238N	03T	V179D	G190E	K238T	06A	V179T	G190Q	Y318F
98G	V106M	Y181C	G190S																																						
00I	V108I	Y181I	G190T																																						
01E	E138A	Y181V	P225H																																						
01P	E138G	Y188C	F227C																																						
01Q	E138K	Y188H	M230I																																						
03H	E138Q	Y188L	M230L																																						
03N	E138R	G190A	P236L																																						
03S	V179E	G190C	K238N																																						
03T	V179D	G190E	K238T																																						
06A	V179T	G190Q	Y318F																																						
9.	Известная клинически значимая аллергия, гиперчувствительность или непереносимость RPV или его вспомогательных веществ или выбранных фоновых ARV.																																								
10.	10.1 Получение исследовательского вмешательства (в том числе исследовательских вакцин), содержащего активное вещество, или применение инвазивного исследовательского медицинского устройства в течение 90 дней до запланированной первой дозы исследуемого вмешательства.																																								
11.	Участие в клинических исследованиях, которые включают любой забор крови объемом >50 мл, взятый в течение 6 месяцев до запланированного первого введения RPV, взятия образцов или другой интервенционной процедуры. Допускается одновременное участие в неинтервенционных наблюдательных исследованиях, если это не влияет на цели данного исследования. Данные, собранные в данном исследовании, могут быть представлены в наблюдательном исследовании.																																								
12.	Любое условие (в том числе без ограничения злоупотребление алкоголем или наркотиками [например, барбитуратами, опиатами, кокаином, каннабиноидами, амфетаминами и бензодиазепинами]), участие в котором, по мнению исследователя, не отвечает интересам участника (например, ставит под угрозу благополучие), или которое может помешать, ограничить или исказить результаты оценивания, указанные в протоколе.																																								
13.	Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев.																																								
14.	Любое активное в настоящее время заболевание, клинически вызванное СПИДом, или оппортунистические заболевания, клинически вызванные 3-ей стадией ВИЧ-инфекции (пороговое значение для болезней 3-ей стадии - 6 лет																																								

	по критериям с 2014 года).
15.	Любые лабораторные отклонения степени 3/4 при скрининге в соответствии с таблицей оценок отдела СПИДа (DAIDS), за исключением некоторых отклонений: а) абсолютное число нейтрофилов в крови 3-ей степени; б) число тромбоцитов в крови 3-ей степени; в) повышение уровня глюкозы 3-ей степени у диабетиков; г) бессимптомное повышение уровня амилазы поджелудочной железы 3-ей степени; д) бессимптомное повышение уровня триглицеридов/холестерина/глюкозы 3-ей степени; е) бессимптомное повышение уровня триглицеридов 4-ой степени.
16.	Активный туберкулез или лечение от туберкулеза рифамицинами при скрининге.
17.	Следующие результаты ЭКГ при скрининге, если исследователь сочтет их клинически значимыми: аномальная частота пульса и интервалы QRS; нарушения ритма; данные об острых ишемических изменениях.
18.	Один или несколько из следующих факторов риска удлинения интервала QTс: а) подтвержденное удлинение интервала QT/QTс, например, повторная демонстрация интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений в соответствии с формулой Базетта (QTсВ) или формулой Фридерисии (QTсF) ≥ 450 мс на скрининговой ЭКГ; б) патологические зубцы Q (определяемые как зубцы Q > 40 мс или глубина $> 0,4-0,5$ мВ); в) данные о преждевременном возбуждении желудочков; г) электрокардиографические данные о полной или неполной блокаде левой ножки пучка Гиса или полной или клинически значимой неполной блокаде правой ножки пучка Гиса; д) данные о сердечной блокаде второй или третьей степени; е) задержка внутрижелудочкового проведения при длительности QRS > 90 мс; ж) брадикардия, определяемая по синусовой частоте < 50 bpm; з) личный или семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT; и) в личном анамнезе сердечные заболевания (в том числе врожденные пороки сердца), симптоматические или бессимптомные аритмии, за исключением синусовой аритмии; й) факторы риска «трепетание-мерцание» (TdP) (например, сердечная недостаточность, гипокалиемия и гипомагниемия).
19.	Острый клинический гепатит при скрининге.

Фоновая схема

Выбранные исследователем ARV, в том числе без ограничения N(t)RTI (например,

AZT, ABC, TAF или TDF в комбинации с FTC или 3TC), в зависимости от того, какие из них утверждены и продаются или считаются местным стандартом ухода за детьми в возрасте от ≥ 2 до <12 лет в конкретной стране, будут использоваться как комбинированный состав или как отдельные компоненты в зависимости от местной доступности и использования в стране (например, Combivir® или 3TC/AZT, Epzicom®/Kivexa® или ABC/3TC, Truvada® или FTC/TDF). В комбинации с RPV, если это необходимо, также можно вводить ингибиторы интегразы (например, DTG или ралтегравир). Двойная комбинация DTG и RPV в настоящее время одобрена только для взрослых. Однако ингибиторы протеазы и ARV, требующие ПК усилитель, не разрешены с исходного уровня.

Выбранные фоновые ARV будут использоваться в дозах, которые указаны на отдельных вкладышах в упаковке или для которых имеются достаточные подтверждающие данные для применения в этой возрастной группе. Применяемые процедуры и руководства, указанные на вкладышах в упаковке, следует соблюдать (например, в случае пропущенных доз). Прием фоновых ARV будет осуществляться в соответствии с местными процедурами и вкладышами в упаковке, но предпочтительно в то же время, что и RPV для ARV по схеме один раз в сутки. Для ARV со схемой приема два раза в сутки одну из доз предпочтительно необходимо принимать вместе с RPV, а другую дозу - в соответствии с вкладышем в упаковке. Прием всех ARV следует начинать в один и тот же день (т. е. в день 1). Условия хранения фоновых ARV смотри в соответствующих вкладышах в упаковке.

Временное прекращение приема всех ARV в ходе исследуемого вмешательства будет разрешено только в случае предполагаемой токсичности.

Для тех участников, которые характеризуются непереносимостью фоновых ARV, разрешен переход на альтернативные ARV (брендовые версии [т. е. дженерики с предварительным одобрением FDA США и/или препараты, прошедшие предварительную квалификацию ВОЗ], или, если таковые отсутствуют, дженериковые лекарственные средства, одобренные местными органами здравоохранения или поставляемые международными организациями ООН с одобрения спонсора) в случае предопределенных видов токсичности.

Оценки эффективности

Будут взяты образцы крови для определения вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 в плазме крови для оценки противовирусной активности и образцы для определения количества клеток CD4⁺ (абсолютного и процентного по отношению к общему количеству лимфоцитов).

Уровни вирусной нагрузки в плазме крови будут измерять в центральной лаборатории с использованием стандартизированного анализа вирусной нагрузки ВИЧ-1 как концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови. Количество CD4⁺ клеток будут измерять в центральной лаборатории с помощью проточной цитометрии. Процедуры подготовки образцов будут определены в лабораторном руководстве.

Изменения вирусной нагрузки в плазме крови или количества клеток CD4⁺ по сравнению с исходным уровнем (увеличение или уменьшение) не будут регистрироваться как (S)AE.

Оценки безопасности

Безопасность и переносимость будут оценивать на протяжении всего исследования с момента подписания ICF и до последнего мероприятия, связанного с исследованием.

О нежелательных явлениях будет сообщаться, и исследователь будет их отслеживать. Представляющие интерес нежелательные явления основываются на их значимости для целевой группы, их известной связи с другими видами ARV терапии и/или их потенциальной значимости, продемонстрированной доклиническими и клиническими данными по RPV, и включают явления со стороны эндокринной системы, представляющие интерес, потенциальные явления, связанные с удлинением интервала QTc, представляющие интерес явления со стороны печени, представляющие интерес нейропсихиатрические явления и представляющие интерес явления, связанные с кожей.

Любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования, следует регистрировать в разделе AE CRF. Любые клинически значимые отклонения, сохраняющиеся при последнем посещении исследования, будут отслеживаться исследователем до их разрешения или до тех пор, пока не будет достигнуто клинически стабильное состояние.

Образцы венозной крови объемом примерно 1 мл будут отбирать для измерения концентраций RPV в плазме в заранее определенные моменты времени.

Аналитические процедуры

PK-образцы плазмы будут проанализированы для определения концентраций RPV с использованием проверенного, специфического и чувствительного способа жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии/масс-спектрометрии, спонсором или под его контролем.

При необходимости некоторые образцы плазмы крови могут быть проанализированы для подтверждения наличия циркулирующих метаболитов с использованием квалифицированного исследовательского способа.

Фармакокинетические параметры и оценки

На основании индивидуальных данных о концентрации в плазме крови в зависимости от времени, с использованием фактически принятой дозы и фактического момента времени отбора образцов для PK, будут получены следующие параметры PK RPV:

$C_{0 \text{ ч.}}$, C_{min} , C_{max} , $C_{\text{ss, av}}$, t_{max} , $AUC_{24 \text{ ч.}}$, CL/F , V_{ss}/F и FI .

Для поиска данных, если это необходимо, могут быть оценены другие PK параметры.

В отношении PK параметров применяют следующие определения и способы расчета

$C_{0 \text{ ч.}}$:	концентрация в плазме крови перед дозой
----------------------	-----------------------------------------

C_{min} :	минимальная наблюдаемая концентрация в плазме
C_{max} :	максимальная наблюдаемая концентрация в плазме
$C_{ss, av}$:	средняя концентрация в плазме в устойчивом состоянии
t_{max} :	время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме
$AUC_{24 ч.}$:	площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени с момента введения до 24 часов после введения дозы
CL/F :	общий кажущийся клиренс в устойчивом состоянии, рассчитанный как доза/ $AUC_{24 ч.}$
V_{ss}/F :	кажущийся объем распределения в устойчивом состоянии
FI :	индекс колебаний

Анализ эффективности

Вирусная нагрузка в плазме крови

Анализ исхода (т. е. доля участников с вирусной нагрузкой в плазме крови <50 и <400 копий РНК ВИЧ-1/мл) будут проводить с использованием одномоментного подхода. Одномоментный анализ основан на последних наблюдаемых данных о вирусной нагрузке в плазме крови в пределах окна посещения (т. е. на неделях 24 и 48). Будет предоставлена доля участников с вирусологической неэффективностью (т. е. ≥ 50 и ≥ 400 копий РНК ВИЧ-1/мл) для каждого одномоментного подхода. Участники, которые перешли на ARV по причинам переносимости, не разрешенным протоколом, в таком одномоментном подходе будут соответствовать вирусологической неэффективности. Доли будут выражены в процентах с 95% CI Клоппера-Пирсона в каждый момент времени.

Данные о времени до наступления явления (т. е. время до потери вирусологического ответа) будут графически представлены с помощью кривых Каплана-Мейера.

Подсчет клеток $CD4^+$

Анализ будет основан на наблюдаемых значениях и на вмененных значениях с использованием $NC=F$, т. е. участникам, преждевременно прекратившим исследование, будет вменено количество клеток $CD4^+$ после прекращения исследования с исходным значением (что приведет к изменению на 0), и в их отношении будут использовать перенос данных последнего наблюдения для промежуточных пропущенных значений.

Фактические данные и изменения по сравнению с исходным уровнем будут представлены в описательной и графической форме.

Анализ безопасности

Нежелательные явления/связанные с ВИЧ явления

Дословные термины, используемые исследователями в CRF для определения АЕ, будут закодированы с использованием Медицинского словаря нормативной деятельности. Нежелательные явления, возникшие в связи с лечением (в том числе явления, связанные с ВИЧ), представляют собой АЕ, начавшиеся во время фазы вмешательства или являющиеся следствием ранее существовавшего состояния, которое ухудшилось по сравнению с исходным уровнем. Все сообщенные АЕ будут включены в анализ. Для

каждого связанного с лечением АЕ/связанного с ВИЧ явления, процент участников, у которых возникло хотя бы 1 явление, будет занесен в таблицу для каждой фазы исследования (т. е. фаза скрининга, фаза вмешательства и последующего наблюдения). Будут составлены отдельные таблицы в отношении степени серьезности и связи с исследуемым вмешательством, в зависимости от обстоятельств.

Обобщения, перечни, наборы данных или описания участников могут быть предоставлены, в зависимости от случая, для тех участников, которые умерли, прекратили исследуемое вмешательство из-за АЕ или испытали АЕ 3/4 степени, АЕ, представляющее особый интерес, или SAE.

Клинические лабораторные исследования

Лабораторные данные будут обобщены по типам лабораторных исследований. Описательная статистика будет рассчитана для каждого лабораторного анализа на исходном уровне, а также для наблюдаемых значений и изменений от исходного уровня в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, стандартное отклонение (SD), медианное, минимальное и максимальное значения.

Таблицы частоты изменений от исходного уровня будут представлены в перекрестных таблицах до и после вмешательства (с классами ниже, в пределах и выше нормальных диапазонов). Для доступных тестов лабораторные отклонения будут определяться с использованием DAIDS. Будут созданы таблицы частот наихудшей степени отклонения от нормы после исходного уровня. При необходимости, таблицы частоты и перечни будут предоставлены участникам, у которых развиваются лабораторные отклонения степени 3/4.

Будет создана описательная статистика фактических значений и изменений по сравнению с исходным уровнем эндокринных оценок (кортизол, фолликулостимулирующий гормон [FSH], лютеинизирующий гормон [LH], андростендион, тестостерон и дегидроэпиандростерон сульфат [DHEAS]).

Будет представлена описательная статистика фактических значений и изменений от исходного уровня эндокринных оценок (кортизол и 17-гидроксипрогестерон) через 60 минут после стимуляции АСТН. Кроме того, в таблицу будет занесена доля участников со значениями уровня кортизола <500 нмоль/л (18,1 мкг/дл) до и через 60 минут после стимуляции АСТН.

Электрокардиограмма

Описательная статистика значений ЭКГ и изменений от исходного уровня будет обобщена в каждый запланированный момент времени. Анализируемыми параметрами ЭКГ являются частота сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS, интервал RR, интервал QT, QTcB и QTcF. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, SD, медианное, минимальное и максимальное значения. Будут составлены таблицы частот отклонений.

Показатели жизненно важных функций

Описательная статистика значений частоты пульса и артериального давления (систолического и диастолического) (в положении лежа и стоя) и изменений от исходного уровня будет обобщена в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, SD, медианное, минимальное и максимальное значения. Процент участников со значениями, превышающими клинически важные пределы, будет обобщена в каждый момент времени.

Физикальное обследование

Результаты физикального обследования будут обобщены в каждый запланированный момент времени для каждой системы организма. Отклонения при физикальном осмотре будут внесены в перечень.

Рост будет регулярно отслеживать и последовательно оценивать с использованием стандартизированных диаграмм роста. Описательная статистика роста, отношения роста к возрасту, веса, отношения веса к возрасту, индекса массы тела (BMI) и отношения BMI к возрасту будет рассчитана на исходном уровне, а также для наблюдаемых значений и изменений от исходного уровня в каждый запланированный момент времени. Описательная статистика включает количество наблюдений (n), среднее значение, SD, медианное, минимальное и максимальное значения.

Данные по стадиям Таннера (в отношении лобковых волос и гениталий/груди) будут сопоставлены с исходным уровнем по возрасту. Кроме того, у девочек возникновение первых менструаций во время лечения также будет обобщено в перекрестную таблицу по сравнению с исходным уровнем, и будут перечислены даты начала менархе.

ПРИМЕР 2

Открытое, несравнительное испытание фазы II для оценки фармакокинетических характеристик, безопасности, переносимости и противовирусной активности рилпивирин (TMC278) у подростков и детей в возрасте от ≥ 6 до < 18 , инфицированных ВИЧ-1, не получавших ранее антиретровирусной терапии.

Целью данного исследования является оценка фармакокинетических характеристик, безопасности и противовирусной активности рилпивирин (TMC278) 25 миллиграмм (мг) или скорректированной дозы один раз в сутки в комбинации с выбранной исследователем фоновой схемой, содержащей 2 нуклеозид/нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы (N[t]RTI) (зидовудин [AZT], абакавир [ABC] или тенофовира дизопроксила фумарат [TDF] в комбинации с ламивудином [3TC] или эмтрицитабином [FTC] для подростков и детей в возрасте от (\geq) 6 лет до ($<$) 18 лет, ранее не получавших антиретровирусную (ARV) терапию.

Подробное описание

Это открытое (все вовлеченные субъекты знают название назначенного лекарственного средства) и несравнительное исследование фазы II. Исследование будет состоять из периода скрининга максимум 8 недель, периода начального лечения 48 недель, периода продления лечения после 48 недель лечения на 4 года (только когорты 1) и

4-недельного периода последующего наблюдения (только когорта 2). Участники, досрочно завершившие исследование во время посещения на неделе 48 или до него, или субъекты с продолжающимися (серьезными) нежелательными явлениями ([S]AE), лабораторными отклонениями или увеличением вирусной нагрузки во время последнего посещения для лечения в периоде продления, будут направлены на посещение последующего наблюдения через 4 недели. Период начального лечения 48 недель будет структурирован на 2 возрастные когорты; когорта 1 (в возрасте от $[>=]$ 12 до $[<]$ 18 лет) и когорта 2 (дети в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет). Исследование разработано для оценки фармакокинетического (PK) профиля в равновесном состоянии (на основании интенсивного PK-анализа), а также краткосрочной безопасности и противовирусной активности рилпивирин (RPV). Участники будут получать 25 миллиграмм (мг) RPV или дозу с поправкой на массу тела перорально один раз в сутки в течение 240 недель при введении в комбинации с 2 нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы (NRTI). В исследовании также будут оцениваться долгосрочная (48 недель и 240 недель [когорта 1]) безопасность, эффективность и фармакокинетические характеристики рилпивирин в комбинации с фоновой схемой из 2 NRTI. Безопасность пациентов будут контролировать на протяжении всего исследования и во время посещений последующего наблюдения.

Группы и виды вмешательства

Группа	Вмешательство/лечение
<p>Экспериментальные данные: Рилпивирин (TMC278)</p> <p>Пациенты получали рилпивирин с 2-мя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы (NRTI) как фоновую схему в когорте 1 [возраст от ($>=$) 12 до ($<$) 18 лет] в течение до 240 недель, что уже является выполненным и набор завершен, и будут получать это лечение в когорте 2 (дети в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет) на срок до 48 недель. NRTI включают зидовудин, абакавир или тенофовира дизопроксила фумарат в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином.</p>	<p>Лекарственное средство: Рилпивирин</p> <p>Пациенты будут получать таблетки рилпивирин (RPV) в дозе 25 мг или скорректированную дозу перорально один раз в сутки в когорте 1 (подростки в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет) до 240 недель. Пациенты будут получать дозу RPV с поправкой на массу тела перорально один раз в сутки в когорте 2 (дети в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет) или 25 мг один раз в сутки в течение до 48 недель.</p> <p>Лекарственное средство: Зидовудин</p> <p>Тип=точная доза, форма=подходящий для</p>

Группа**Вмешательство/лечение**

детского возраста состав, единица=мг, способ введения=перорально. Пациенты могут получать этот выбранный NRTI вместе с другим NRTI один раз в сутки в течение до 48 недель (когорты 2) и 240 недель (когорты 1).

Лекарственное средство: Абакавир

Тип=точная доза, форма=подходящий для детского возраста состав, единица=мг, способ введения=перорально. Пациенты могут получать этот выбранный NRTI вместе с другим NRTI один раз в сутки в течение до 48 недель (когорты 2) и 240 недель (когорты 1).

Лекарственное средство: Тенофовира дизопроксила фумарат

Тип=точная доза, форма=подходящий для детского возраста состав, единица=мг, способ введения=перорально. Пациенты могут получать этот выбранный NRTI вместе с другим NRTI один раз в сутки в течение до 240 недель (когорты 1).

Лекарственное средство: Ламивудин

Тип=точная доза, форма=подходящий для детского возраста состав, единица=мг, способ введения=перорально. Пациенты могут получать этот выбранный NRTI вместе с другим NRTI один раз в сутки в течение до 48 недель (когорты 2) и 240

Группа**Вмешательство/лечение**

недель (когорта 1).

Лекарственное средство: Эмтрицитабин

Тип=точная доза, форма=подходящий для детского возраста состав, единица=мг, способ введения=перорально. Пациенты могут получать этот выбранный NRTI вместе с другим NRTI один раз в сутки в течение до 48 недель (когорта 2) и 240 недель (когорта 1).

Показатели первичных результатов

1. Фармакокинетические характеристики (PK) рилпивирин (TMC278), измеренная по максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) [временные рамки: до 48 недель]

2. Фармакокинетические характеристики рилпивирин, измеренная по площади под кривой концентрации в плазме (AUC₂₄) [временные рамки: до 48 недель]

AUC₂₄ представляет собой определенную площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов после введения рилпивирин.

Показатели вторичных результатов

1. Количество пациентов с нежелательными явлениями [временные рамки: до 244 недель (только когорта 1) (в том числе посещение последующего наблюдения через 4 недели)]

Показатели безопасности включают нежелательные явления, показатели жизненно важных функций, физикальное обследование, гематологию, биохимию и электрокардиограмму.

2. Процент участников с уровнем рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса иммунодефицита человека - 1 (ВИЧ-1) в плазме менее (<) 50 копий/мл, определяемый при помощи алгоритма времени до потери вирусологического ответа (TLOVR) [временные рамки: неделя 48 и неделя 240 (только когорта 1)]

Алгоритм времени до потери вирусологического ответа (TLOVR) требует устойчивых показателей РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл; подтвержденные уровни РНК ВИЧ-1 более или равные (> =) 50 копий/мл считаются отсутствием ответа (вирусная отдача); участник считается не отвечающим на лечение после полной отмены.

3. Процент участников с уровнем РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл в плазме крови согласно одномоментному подходу FDA [временные рамки: неделя 48 и неделя 240 (только когорта 1)]

Одномоментный подход FDA основывается на последних наблюдаемых данных о

вирусной нагрузке в окне недели 48: вирусологический ответ определяется как уровни РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (наблюдаемый случай); отсутствие РНК ВИЧ-1 рассматривается как отсутствие ответа.

4. Эволюция вирусного генотипа и фенотипа [временные рамки: до 48 недель и 240 недель (только когорта 1)]

Образцы крови будут взяты для определения генотипа и фенотипа ВИЧ-1 врачом-вирусологом по протоколу на основании вирусной нагрузки в плазме.

5. Соблюдение схемы лечения, измеренное с помощью вопросника в отношении соблюдения правил исследования [временные рамки: до 48 недель и 240 недель (только когорта 1)]

Эту конечную точку измеряют посредством вопросника в отношении соблюдения правил исследования для детей и подростков. Вопросник в отношении соблюдения должен заполняться пациентом. В вопросник включены вопросы о лекарственном препарате, его цвете и дозе.

6. Изменение кластера дифференцировки (CD4+) клеток [временные рамки: неделя 48 и неделя 240 (только когорта 1)]

Изменения в клетках CD4+ позволят оценить иммунологические изменения на неделе 48 и неделе 240 лечения рилпивиринном.

Критерии пригодности для исследования

Возраст субъекта, пригодного для исследования: 6-17 лет (ребенок)

Половая принадлежность субъекта, пригодного для исследования: Все

Включение здоровых добровольцев: Нет

Критерии включения

Наличие документально подтвержденной инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

Пациенты, соответствующие следующим критериям: а) когорта 1: пациенты в возрасте от (\geq) 12 до ($<$) 18 лет, масса тела \geq 32 килограмм (кг), b) когорта 2; возраст от \geq 6 до $<$ 12 лет, масса тела \geq 17 кг

При скрининге вирусная нагрузка ВИЧ-1 в плазме должна быть больше либо равной 500 копиям рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ-1/мл.

Отсутствие в анамнезе введения терапевтической вакцины против ВИЧ или лекарственного средства против ВИЧ, за исключением однократной дозы невирапина (NVP) (когорта 1 и когорта 2) или до 6 недель приема зидовудина (AZT) (только когорта 2) до скрининга для предотвращения передачи инфекции от матери ребенку (МТСТ)

По мнению исследователя, целесообразно начинать антиретровирусную терапию

(ARV) в зависимости от состояния здоровья пациента и с учетом рекомендаций по лечению инфекции ВИЧ-1 у детей этой возрастной группы.

Критерий исключения

Любое предыдущее применение ARV, за исключением однократного приема NVP (когорты 1 и когорты 2) или до 6 недель приема AZT (только когорты 2) для предотвращения передачи инфекции от матери ребенку МТСТ.

Вирусная нагрузка в плазме крови при скрининге превышает 100000 РНК ВИЧ-1 копий/мл.

Документально подтвержденные данные генотипирования в отношении устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (NNRTI) при скрининге или из данных анамнеза, доступных в исходных документах

Применение запрещенной сопутствующей терапии за 4 недели до посещения исходного уровня

Пациент имеет активную в настоящее время болезнь, клинически вызванную синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом).

Пациент болеет туберкулезом в активной форме и/или получает лечение от туберкулеза при скрининге.

В личном анамнезе сердечные заболевания (в том числе врожденные пороки сердца) или симптоматические аритмии, за исключением синусовой аритмии; в личном анамнезе бессимптомные аритмии исключаются, если бессимптомная аритмия является клинически значимой по мнению исследователя.

Предварительные данные анализа представлены в таблице ниже.

PK-параметры (интенсивная оценка PK) после RPV

Введение многократных доз RPV 25 мг 1 раз в сутки подросткам (когорты 1) и детям в возрасте ≥ 6 - < 12 лет (когорты 2)

Параметр PK (среднее \pm SD, t_{max} : медиана [диапазон])	Подростки	Дети*	Дети*	Взрослые**
		Все массы тела	Только ≥ 25 кг	
N	23	10	5	44
$C_{0ч}$, нг/мл	80,8 \pm 40,4	118 \pm 61,5	104 \pm 57	67,6 \pm 39,0
C_{min} , нг/мл	57,1 \pm 26,3	77 \pm 38,4	74 \pm 29,7	53,7 \pm 28,3
C_{max} , нг/мл	109 \pm 38,0	182 \pm 110	136 \pm 46,1	134 \pm 72,0

t_{\max} , ч.	5,00 (2,00-9,03)	4,50 (1,97-9,00)	4,00 (1,97-9,00)	4,00 (1,00-12,00)
AUC_{24} ч, нг*ч./мл	1872 ± 717	3017 ± 1606	2452 ± 735	2005 ± 970

*Предварительный анализ для детей

Целевая GM RPV AUC_{24} ч.: 1462-2673 нг*ч./мл

** Параметры РК для взрослых из объединенного ECHO/THRIVE

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта детского возраста, инфицированного вирусом ВИЧ, включающий введение субъекту

25 мг или менее нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин, или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирина один раз в сутки;

где субъект имеет массу тела 11 кг или более; ранее получал лечение; и получал первую схему антиретровирусной терапии, которая была прекращена;

и

где субъект характеризуется вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ на мл плазмы крови или менее (менее или равняется 50 к./мл) через по меньшей мере 24 недели введения один раз в сутки рилпивирина или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирина.

2. Способ по п. 1, где субъекту вводят фармацевтически приемлемую соль рилпивирина.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где фармацевтически приемлемая соль рилпивирина представляет собой гидрохлоридную соль рилпивирина.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение субъекту детского возраста долутегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, эмтрицитабина или их комбинации.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где возраст субъекта детского возраста составляет от 2 лет или более до менее 12 лет.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект детского возраста имеет массу тела менее 25 кг.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект детского возраста имеет массу тела 70 кг или менее.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект детского возраста характеризуется вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ на мл плазмы крови или менее (менее или равняется 50 к./мл) до начала введения один раз в сутки рилпивирина или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли рилпивирина.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где вирус ВИЧ представляет собой ВИЧ-1.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где 25 мг или менее нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин, или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирина вводят в виде единичной дозированной лекарственной формы.

11. Способ по любому из пп. 1-8, где 25 мг или менее нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, который представляет собой рилпивирин, или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли рилпивирина вводят в виде множества

единичных дозированных лекарственных форм.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект характеризуется вирусной нагрузкой, равной 50 копиям вирусных частиц ВИЧ-1 на мл плазмы крови или менее (менее или равняется 50 к./мл) через по меньшей мере 48 недель введения один раз в сутки рилпивирин или фармацевтически приемлемой соли рилпивирин.

По доверенности