

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492105 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.12

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.13

(54) ПРИМЕНЕНИЕ РОЛУПЕРИДОНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

(31) 63/309,874

(72) Изобретатель:
Лутрингер Реми (CH)

(32) 2022.02.14

(33) US

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

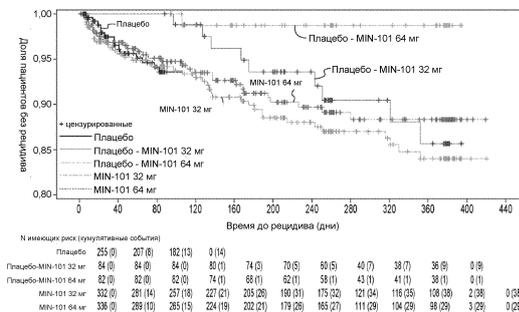
(86) PCT/US2023/062500

(87) WO 2023/154927 2023.08.17

(71) Заявитель:

МИНЕРВА НЬЮРОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)

(57) Изобретение относится к способам предотвращения рецидива у пациентов с шизофренией, которые включают введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.



202492105

A1

A1

202492105

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581933EA/055

ПРИМЕНЕНИЕ РОЛУПЕРИДОНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 63/309874, поданной 14 февраля 2022 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящее изобретение в общем относится к предотвращению рецидива у пациентов с шизофренией.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Ролуперидон («MIN-101») представляет собой новое производное циклического амида, которое обладает антагонистической активностью в отношении серотонинергических 5-HT_{2A}, сигма₂, α_{1A}-адренергических рецепторов и, в меньшей степени, α_{1B}-адренергических рецепторов. Ролуперидон обладает очень низкой аффинностью или не обладает аффинностью к дофаминергическим (ДА), мускариновым, холинергическим и гистаминергическим рецепторам. Указанная молекула была специально разработана для обеспечения улучшения первичных негативных симптомов без блокирования систем вознаграждения головного мозга, запускаемых ДА, которое происходит в случае доступных в настоящее время лекарственных средств, называемых антипсихотиками, которые препятствуют ДА-нейропередаче. Также, поскольку ролуперидон не связывается с ДА или гистаминергическими рецепторами, он не вызывает вторичных негативных симптомов, таких как паркинсонизм и седация.

[4] Шизофрения представляет собой хронический, тяжелый и инвалидизирующий тип психического заболевания, характеризующийся нарушениями в мышлении, восприятии, эмоциях, языке, самоощущении и поведении. По данным Всемирной организации здравоохранения шизофренией поражен примерно 1% общей численности населения. Большинство индивидов, пораженных шизофренией, страдают от психоза или позитивных симптомов, негативных симптомов и когнитивного нарушения. Позитивные симптомы проявляются в виде бреда и галлюцинаций, тогда как негативные симптомы характеризуются притупленным аффектом, алогией, отсутствием мотивации, ангедонией и замкнутостью (Marder, et al. «The Current Conceptualization of Negative Symptoms in Schizophrenia», *World Psychiatry*, 2017, 16(1), 14-24).

[5] Негативные симптомы являются основной причиной неблагоприятного функционального исхода у пациентов, страдающих от шизофрении (Harvey et al., «Effects of Risperidone (MIN-101) on Two Dimensions of the Negative Symptoms Factor Score: Reduced Emotional Experience and Reduced Emotional Expression», *Schizophr. Res.* 2020, 215, 352-356), и у подростков со сверхвысоким риском они ассоциированы с переходом к развернутой форме шизофрении (Gomes and Grace, «Adolescent Stress as a Driving Factor for

Schizophrenia Development - a Basic Science Perspective» Schizophrenia Bulletin, 2017, 43, 10.1093/schbul/sbx033). В настоящее время в Соединенных Штатах не существует одобренных средств лечения негативных симптомов шизофрении.

[6] Шизофрения представляет собой пожизненное хроническое заболевание, характеризующееся периодами острого приступа или симптоматического ухудшения и периодами ремиссии или симптоматического улучшения. Рецидив ассоциирован со значительным ухудшением социального и профессионального функционирования и общим снижением качества жизни (Jørgensen, «Predicting time to relapse in patients with schizophrenia according to patients' relapse history: a historical cohort study using real-world data in Sweden», BMC Psychiatry, 2021, 21(634), 1-12).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[7] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[8] В одном аспекте настоящее изобретение относится к ролуперидону для применения в способе предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[9] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один или два раза в день.

[10] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один раз в день.

[11] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией перорально.

[12] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от примерно 1 до примерно 100 мг.

[13] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от 1 до 100 мг.

[14] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 16 мг, примерно 24 мг, примерно 32 мг, примерно 40 мг, примерно 48 мг, примерно 56 мг, примерно 64 мг, примерно 72 мг, примерно 80 мг, примерно 88 мг или примерно 96 мг.

[15] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 16 мг, 24 мг, 32 мг, 40 мг, 48 мг, 56 мг, 64 мг, 72 мг, 80 мг, 88 мг или 96 мг.

[16] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 32 мг.

[17] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 32 мг.

[18] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество

ролуперидона составляет примерно 64 мг.

[19] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 64 мг.

[20] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда.

[21] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью.

[22] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией не наблюдается высокий уровень депрессии или тревоги.

[23] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны до начала лечения ролуперидоном.

[24] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы до начала лечения ролуперидоном.

[25] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[26] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[27] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[28] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[29] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют негативные симптомы, степень которых от умеренной до тяжелой.

[30] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS (шкала позитивных и негативных синдромов) у пациента с шизофренией больше 20.

[31] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией представляют собой первичные негативные симптомы.

[32] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[33] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[34] В некоторых вариантах реализации пациенту с шизофренией ранее вводили антипсихотик.

[35] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 1 день, по меньшей мере за 2 дня, по меньшей мере за 3 дня, по меньшей мере за 4 дня, по меньшей мере за 5 дней, по меньшей мере за 6 дней, по меньшей мере за 1 неделю, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 1 месяц, по меньшей мере за 2 месяца, по меньшей мере за 3 месяца, по меньшей мере за 6 месяцев, по меньшей мере за 9 месяцев или по меньшей мере за 12 месяцев до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[36] В некоторых вариантах реализации рецидив представляет собой усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией, причем необязательно усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией характеризуется увеличением балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента при одном или более последовательных визитах.

[37] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у указанного пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся наличием у пациента с шизофренией негативных симптомов от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[38] В одном аспекте настоящее изобретение относится к ролуперидону для применения в способе предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся наличием у пациента с шизофренией негативных симптомов от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[39] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией балл по подшкале негативных симптомов PANSS больше 20.

[40] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией представляют собой первичные негативные симптомы.

[41] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны до начала лечения ролуперидоном; необязательно при этом у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев или от примерно 3 до

примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[42] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы до начала лечения ролуперидоном; необязательно при этом у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев или от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[43] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и/или не он испытывает высокого уровня депрессии или тревоги.

[44] В некоторых вариантах реализации пациенту с шизофренией ранее вводили антипсихотик.

[45] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 1 день, по меньшей мере за 2 дня, по меньшей мере за 3 дня, по меньшей мере за 4 дня, по меньшей мере за 5 дней, по меньшей мере за 6 дней, по меньшей мере за 1 неделю, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 1 месяц, по меньшей мере за 2 месяца, по меньшей мере за 3 месяца, по меньшей мере за 6 месяцев, по меньшей мере за 9 месяцев или по меньшей мере за 12 месяцев до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[46] В некоторых вариантах реализации рецидив представляет собой усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией, причем необязательно усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией характеризуется увеличением балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента при одном или более последовательных визитах.

[47] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один или два раза в день.

[48] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один раз в день.

[49] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией перорально.

[50] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от примерно 1 до примерно 100 мг.

[51] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от 1 до 100 мг.

[52] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 16 мг, примерно 24 мг, примерно 32 мг, примерно 40 мг, примерно 48 мг, примерно 56 мг, примерно 64 мг, примерно 72 мг, примерно 80 мг, примерно 88 мг или примерно 96 мг.

[53] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество

ролуперидона составляет 16 мг, 24 мг, 32 мг, 40 мг, 48 мг, 56 мг, 64 мг, 72 мг, 80 мг, 88 мг или 96 мг.

[54] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 32 мг.

[55] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 32 мг.

[56] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 64 мг.

[57] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 64 мг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[58] На фиг. 1 показан эффект ролуперидона, который вводили перорально в дозе 32 мг/день и 64 мг/день, по сравнению с плацебо на балл по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациентов с шизофренией, популяция ИТТ (исследование № 1).

[59] На фиг. 2 показан эффект ролуперидона, который вводили перорально в дозе 32 мг/день и 64 мг/день, по сравнению с плацебо на балл по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) у пациентов с шизофренией (исследование № 2).

[60] На фиг. 3 показан эффект ролуперидона, который вводили перорально в дозе 32 мг/день и 64 мг/день, по сравнению с плацебо на общий балл PANSS у пациентов с шизофренией (исследование № 2).

[61] На фиг. 4 показан эффект ролуперидона, который вводили перорально в дозе 32 мг/день и 64 мг/день, по сравнению с плацебо на балл по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациентов с шизофренией, популяция ИТТ (исследование № 2).

[62] На фиг. 5 показан эффект ролуперидона, который вводили перорально в дозе 32 мг/день и 64 мг/день, по сравнению с плацебо на балл сниженной эмоциональности у пациентов с шизофренией (исследование № 2).

[63] На фиг. 6 показано время до рецидива в популяции ИТТ периода двойного слепого исследования, для исследования № 2 пациентов с шизофренией, которым перорально вводили ролуперидон в дозе 32 мг/день и 64 мг/день, по сравнению с плацебо.

[64] На фиг. 7 показано время до рецидива в популяции ИТТ периода открытого исследования для исследования № 2 пациентов с шизофренией, которым вводили плацебо в периоде ДС, затем перорально вводили ролуперидон в дозе либо 32 мг/день, либо 64 мг/день, или которым перорально вводили ролуперидон в дозе 32 мг/день или 64 мг/день как в период ДС, так и в периоде ОРИ.

[65] На фиг. 8 представлен график, обобщающий глобальные статистические критерии для исследования № 1 («MIN-101C03»), исследования № 2 («MIN-101C07») и комплексного исследования объединенной популяции ИТТ («ISE»).

[66] На фиг. 9 представлен график Каплана-Майера для времени до рецидива - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ, показывающий

время до рецидива в периоде двойного слепого исследования, в объединенных популяциях ИТТ, у пациентов с шизофренией, которым перорально вводили: (1) ролуперидон в дозе 32 мг/день; (2) ролуперидон в дозе 64 мг/день или (3) плацебо.

[67] На фиг. 10 представлен график изменения относительно активного исходного уровня балла NSFS - период открытого исследования, объединенная популяция ИТТ, демонстрирующий изменение балла NSFS в четырех группах лечения: (1) плацебо в периоде ДС □ пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ОРИ; (2) плацебо в периоде ДС □ пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периоде ОРИ; (3) пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ДС и периоде ОРИ; и (4) пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периодах ДС и ОРИ.

[68] На фиг. 11 представлен график изменения относительно активного исходного уровня общего балла PSP - период открытого исследования, популяция ИТТ, показывающий изменение общего балла PSP в четырех группах лечения: (1) плацебо в периоде ДС □ пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ОРИ; (2) плацебо в периоде ДС □ пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периоде ОРИ; (3) пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ДС и периоде ОРИ; и (4) пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периодах ДС и ОРИ.

[69] На фиг. 12 представлен график изменения относительно активного исходного уровня балла GSI-S - период открытого исследования, объединенная популяция ИТТ, демонстрирующий изменение балла CGI-S в четырех группах лечения: (1) плацебо в периоде ДС → пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ОРИ; (2) плацебо в периоде ДС → пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периоде ОРИ; (3) пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периодах ДС и ОРИ; и (4) пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периодах ДС и ОРИ.

[70] На фиг. 13 представлен график изменения относительно активного исходного уровня балла GSI-I - период открытого исследования, объединенная популяция ИТТ, демонстрирующий изменение балла CGI-I в четырех группах лечения: (1) плацебо в периоде ДС → пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ОРИ; (2) плацебо в периоде ДС → пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периоде ОРИ; (3) пероральное введение ролуперидона в дозе 32 мг/день в периодах ДС и ОРИ; и (4) пероральное введение ролуперидона в дозе 64 мг/день в периодах ДС и ОРИ.

[71] На фиг. 14 представлен график Каплана-Майера времени до рецидива - весь период исследования, объединенная популяция ИТТ, показывающий время до рецидива за весь период исследования, объединенные популяции ИТТ, у пациентов с шизофренией, которым вводили: (1) плацебо в периоде ДС, с последующим пероральным введением ролуперидона в дозе 32 мг/день в периоде ОРИ; (2) плацебо в периоде ДС, с последующим пероральным введением ролуперидона в дозе 64 мг/день в периоде ОРИ, (3) ролуперидон (перорально) в дозе 32 мг/день на протяжении всего исследования; (4) ролуперидон (перорально) в дозе 64 мг/день на протяжении всего исследования; и (5) плацебо (только в периоде ДС).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[72] Термины, используемые в данном документе, имеют свое обычное значение, и значение таких терминов является независимым в каждом случае их употребления. Несмотря на описание выше и за исключением случаев, когда указано иное, следующие определения используются по всему тексту настоящего описания и в формуле изобретения.

[73] Термин «примерно» используется в данном документе в значении приблизительно, в области, приближенно или около. Когда термин «примерно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон путем расширения границ выше и ниже указанных числовых значений. В общем, если не указано иное или если в контексте явно не указано иное, термин «примерно» используется в данном документе для изменения численного значения в сторону выше и ниже указанного значения посредством отклонения на 20%. В некоторых вариантах реализации термин «примерно» относится к отклонению на 10%, отклонению на 5%, отклонению на 3% или отклонению на 1%. Например, «примерно 64 мг» эквивалентно диапазону от 57,6 мг до 70,4 (отклонение на 10%), или диапазону от 60,8 мг до 67,2 мг (отклонение на 5%), или диапазону от 63,36 мг до 64,64 мг (отклонение на 1%).

[74] Термин «введение» относится к введению субъекту средства, такого как ролуперидон или его лекарственная форма. Сходные термины «вводить» и «осуществлять введение» (и их грамматические эквиваленты) относятся как к непосредственному введению, которое может представлять собой введение субъекту медицинским работником или самостоятельное введение субъектом, так и к опосредованному введению, которое может представлять собой акт назначения лекарственного средства, такого как лекарственная форма, описанная в данном документе. Например, врач или исследователь, который дает пациенту указание самостоятельно вводить лекарственное средство и/или выписывает пациенту рецепт на лекарственное средство, вводит указанное лекарственное средство пациенту.

[75] Используемый в данном документе термин Шкала личностного и социального функционирования («PSP») представляет собой утвержденную шкалу, оцениваемую клиницистом, предназначенную для отражения жизненных ситуаций, которая измеряет личностное и социальное функционирование в 4 сферах: (a) социально-полезная деятельность, (b) личные и социальные отношения, (c) самообслуживание и (d) беспокоящее и агрессивное поведение. Балл основывается на оценке функционирования пациента в 4 сферах. Общий балл PSP представляет собой единую меру функционирования в диапазоне от 1 до 100, где более высокий балл представляет лучшее функционирование. Балл от 91 до 100 указывает на превосходное функционирование во всех 4 основных областях; позитивные качества больного высоко оцениваются окружающими, он успешно справляется с повседневными проблемами, его интересы и деятельность разнообразны. Балл от 1 до 10 указывает на отсутствие автономии базового функционирования с экстремальным поведением, но без опасности для жизни (балл от 6 до 10) или с опасностью для жизни (балл от 1 до 5). Увеличение балла по шкале демонстрирует благоприятный

ответ. Обзор соответствующей научной литературы и анализ психометрических свойств в 4 сферах, который приводит к получению общего балла PSP, подтвердили уместность и межкультурную применимость PSP в разработке лекарственных средств для указания на негативные симптомы шизофрении и предотвращения рецидива.

[76] Используемый в данном документе термин Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания («CGI-S») представляет собой шкалу, оцениваемую клиницистом, которая предназначена для оценки тяжести заболевания пациента на момент оценки, включая знание истории болезни пациента, психосоциальных обстоятельств, симптомов, поведения и влияние симптомов на способность пациента функционировать, относительно прошлого опыта клинициста с пациентами, у которых был такой же диагноз и такое же улучшение при лечении. Учитывая общий клинический опыт, у пациента оценивают степень тяжести психического заболевания на момент оценки, где 1=нормальный (совсем не болен); 2=погранично психически болен; 3=легко болен; 4=умеренно болен; 5=заметно болен; 6=тяжело болен или 7=очень болен.

[77] Используемый в данном документе термин Шкала общего клинического впечатления - улучшения («CGI-I») представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от врача оценки того, насколько заболевание пациента улучшилось или ухудшилось по сравнению с исходным состоянием в начале вмешательства, и оценивается как 1=очень сильно улучшилось; 2=сильно улучшилось; 3=минимальное улучшение; 4=без изменений; 5=минимальное ухудшение; 6=сильно ухудшилось или 7=очень сильно ухудшилось.

[78] Используемый в данном документе термин «BNSS» представляет собой Краткую шкалу негативных симптомов. «BNSS» представляет собой инструмент из 13 признаков, разработанный для измерения негативных симптомов, в частности: притупленного аффекта, алогии, замкнутости, ангедонии и отсутствия мотивации (Kirkpatrick, et al., «The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties», *Schizophr. Bull.*, 2011, 37(2), 300-5.).

[79] «Время до рецидива» в периоде ДС определяют как количество дней от дня 1 до даты преждевременного прекращения участия в исследовании по причине рецидива. Если у пациента не происходил рецидив в течение периода ДС, его цензурировали в день прекращения участия или завершения периода ДС. Различия во времени до рецидива в периоде ДС для вариантов лечения анализировали с использованием модели регрессии Кокса с группой лечения и общим баллом PANSS на исходном уровне в качестве ковариат. Для анализа периода ОРИ этот анализ повторяли, чтобы проанализировать различия во времени до рецидива в исследовании для вариантов лечения. Для анализа периода ОРИ пациентов, у которых не наблюдали рецидива в исследовании, цензурировали в день, когда они завершили исследование. Строили графики Каплана-Майера времени до рецидива в периоде ДС, периоде ОРИ и в исследовании.

[80] Термины «содержащий» или «содержит» применительно к конкретным лекарственной форме, композиции, способу или процессу, описанным или заявленным в данном документе, означают, что указанные лекарственная форма, композиция или способ

включают все из элементов, перечисленных в конкретном описании или пункте формулы изобретения, но не исключают другие элементы. Термины «по существу состоит из» и «по существу состоящий из» означают, что описанные или заявленные композиция, лекарственная форма, способ или процесс не исключают других материалов или этапов, которые существенно не влияют на перечисленные физические, фармакологические, фармакокинетические свойства или терапевтические эффекты указанных композиции, лекарственной формы, способа или процесса. Термины «состоит из» и «состоящий из» означают исключение более чем следовых количеств других ингредиентов и существенных этапов способа или процесса.

[81] «Аллель CYP2D6» относится к одному из более чем 100 имеющих названия вариантов гена CYP2D6, которые присутствуют в общей популяции и, как правило, классифицируются на одну из трех категорий: активные (функциональные); со сниженной активностью (частично активные или со сниженной функцией) и неактивные (нефункциональные).

[82] Активные аллели CYP2D6 включают: *1, *2, *2A, *33, *35, *39, *48 и *53.

[83] Аллели CYP2D6 со сниженной активностью включают *9, *10, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *69 и *72.

[84] Неактивные аллели CYP2D6 включают: *3, *4, *5 (делеция), *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14A, *14B, *15, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56, *56A, *56B и *68.

[85] Термин «генотип быстрого метаболизатора (EM) CYP2D6» применительно к субъекту означает, что у субъекта есть CYP2D6, что приводит к метаболической активности CYP2D6, которая считается нормальной. Генотипы EM CYP2D6 включают комбинации: (a) двух активных аллелей CYP2D6, (b) одного активного аллеля и одного аллеля CYP2D6 со сниженной активностью и (c) одного активного и одного неактивного аллеля CYP2D6.

[86] Термин «генотип промежуточного метаболизатора (IM) CYP2D6» применительно к субъекту означает, что субъект имеет генотип CYP2D6, который приводит к снижению метаболической активности CYP2D6. Генотипы IM CYP2D6 включают комбинации: (a) одного неактивного аллеля CYP2D6 и одного аллеля CYP2D6 со сниженной активностью и (c) двух аллелей CYP2D6 со сниженной активностью.

[87] Термин «генотип PM CYP2D6» применительно к субъекту означает, что у субъекта положителен результат анализа на генотип медленного метаболизатора CYP2D6 и, следовательно, вероятно отсутствует активность CYP2D6. Генотип PM CYP2D6 представляет собой 2 неактивных аллеля.

[88] Термин «генотип UM CYP2D6» применительно к субъекту означает, что у субъекта положителен результат анализа на генотип сверхбыстрого метаболизатора CYP2D6 и, следовательно, вероятно активность CYP2D6 выше средней. Генотип UM CYP2D6 представляет собой 3 или более активных аллелей.

[89] В данном документе термины «пациент» или «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку любого возраста.

[90] Используемый в данном документе термин «пациент с шизофренией» относится

к человеку, у которого ранее была диагностирована шизофрения, т. е. пациент соответствовал диагностическим критериям шизофрении, определенным в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5), что установлено посредством полного психиатрического опросника в сочетании с Кратким международным нейропсихиатрическим опросником MINI.

[91] Используемый в данном документе термин «антипсихотик» относится к лекарственному средству, которое вводят для лечения симптомов шизофрении. В некоторых вариантах реализации антипсихотик представляет собой антипсихотик первого поколения. В некоторых вариантах реализации антипсихотик представляет собой антипсихотик второго поколения. В некоторых вариантах реализации антипсихотик представляет собой атипичный антипсихотик. В некоторых вариантах реализации антипсихотик представляет собой амисульприд, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, zipрасидон, зотепин, галоперидол, хлорпромазин, перфеназин, брекспипразол, карипразин или луматеперон.

[92] Хотя и не желая ограничиваться определением, в некоторых вариантах реализации антипсихотик представляет собой антипсихотик, описанный в клинической литературе, например, в: BAGNALL, et al., “A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia,” *Health Technology Assessment*, 2003, 7(13), 1-214; BARMAN, et al., “Newer antipsychotics: Brexpiprazole, cariprazine, and lumateperone: A pledge or another unkept promise?” *World J. Psychiatr.*, December 19, 2021, 11(12), 1228-1238; BEASLEY, Jr., et al., “A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine in the Prevention of Psychotic Relapse,” *Journal of Clinical Psychopharmacology*, December 2003, 23(6), 582-594, и KRAUSE, et al., “Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis,” *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2018, 268, 625-639; содержания которых в полном объеме включены в данный документ.

[93] Используемый в данном документе термин «PANSS» относится к Шкале оценки позитивных и негативных синдромов, которую используют врачи и клиницисты для измерения тяжести симптомов у пациента с шизофренией. Шкала разделена на три части: позитивную шкалу, которая дает «балл по подшкале позитивных симптомов PANSS», негативную шкалу, которая дает «балл по подшкале негативных симптомов PANSS», и шкалу общих психопатологических симптомов. Сумма этих трех частей дает общий балл PANSS, который находится в диапазоне от 30 до 210 (где более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы). (Kay, S.R., et al. “The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia,” *Schizophr Bulletin*, 13(2), 261-276 (1987)).

[94] В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют умеренные негативные симптомы, имеет балл по подшкале негативных симптомов PANSS более 20, но менее 35. В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют умеренные негативные симптомы, имеет балл по подшкале негативных симптомов PANSS более 15, но менее 35. В некоторых вариантах

реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют умеренные негативные симптомы, имеет балл по подшкале негативных симптомов PANSS более 10, но менее 35.

[95] В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют тяжелые негативные симптомы, имеет балл по подшкале негативных симптомов PANSS, превышающий или равный 35.

[96] Используемый в данном документе термин балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру («NSFS») относится к выбранным семи из признаков PANSS, используемым врачами и клиницистами для измерения тяжести негативных симптомов у пациента с шизофренией. (См. таблицы 5А и 5В). Общий балл NSFS находится в диапазоне от 7 до 49. (Marder, S. R. et al. «The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials», J Clin Psychiatry. 1997; 58:538-46.)

[97] В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют умеренные негативные симптомы, имеет балл NSFS более 20, но менее 35. В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют умеренные негативные симптомы, имеет балл NSFS более 15, но менее 35. В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют умеренные негативные симптомы, имеет балл NSFS более 10, но менее 35.

[98] В некоторых вариантах реализации пациент с шизофренией, у которого присутствуют тяжелые негативные симптомы, имеет балл NSFS, равный 35 или выше.

[99] В некоторых вариантах реализации в данном документе будут указывать, что у пациента с шизофренией присутствуют «стабильные» позитивные или негативные симптомы по мнению лечащего врача или исследователя.

[100] В некоторых вариантах реализации лечащий врач или исследователь определит, что баллы по подшкале позитивных или негативных симптомов PANSS пациента с шизофренией стабильны, если баллы по подшкалам у пациента находятся в пределах примерно ± 4 пунктов при двух последовательных оценках PANSS, причем период времени между двумя последовательными оценками составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 2 месяца, 3 месяца или любой период времени между ними.

[101] В некоторых вариантах реализации лечащий врач или исследователь определит, что баллы по подшкале позитивных или негативных симптомов PANSS пациента с шизофренией стабильны, если баллы по подшкалам у пациента находятся в пределах примерно ± 4 пунктов при двух из трех последовательных оценок PANSS, причем период времени между двумя последовательными оценками составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или любой период времени между ними.

[102] Позитивные симптомы обычно включают переживание чего-либо в восприятии или представления, которые обычно не должны присутствовать. Например, галлюцинации и бред представляют собой восприятия или убеждения, которые обычно не

должны испытываться. В дополнение к галлюцинациям и бреду, у пациентов с шизофренией часто присутствуют выраженные нарушения в логическом ходе мышления. В частности, психотические мыслительные процессы характерно несвязны, беспорядочны, нелогичны или причудливы. Эти нарушения мыслительных процессов часто приводят к наблюдаемым паттернам поведения, которые также беспорядочны и причудливы. Тяжелые нарушения содержания и процесса мышления, которые представляют собой позитивные симптомы, часто являются наиболее узнаваемыми и выразительными признаками шизофрении. Позитивные симптомы, такие как галлюцинации и бред, ответственны за большую часть острого расстройства, связанного с шизофренией.

[103] Негативные симптомы, по-видимому, обуславливают большую часть хронической и длительной социальной и профессиональной инвалидности, ассоциированной с шизофренией. Негативные симптомы обычно относятся к снижению нормального функционирования и включают пять основных подсфер: притупленный аффект (эмоциональная уплощенность, притупление выражения эмоций, снижение эмоциональных реакций), алогия (бедность речи), отсутствие мотивации (потеря волевого побуждения), ангедония (снижение способности испытывать или предвосхищать удовольствие) и замкнутость (социальная отстраненность). В контексте данного документа термин «негативные симптомы» следует понимать как включающий первичные негативные симптомы, обычно ассоциированные с шизофренией, негативные симптомы, измеренные в баллах по подшкале негативных симптомов PANSS, баллах негативного фактора на основании способа построения пентагональной модели (White «Empirical Assessment of the Factorial Structure of Clinical Symptoms in Schizophrenia», *Psychopathology* 1997, 30(5), 263-74), баллах по подшкале оценки негативных симптомов Мардера, и негативные симптомы, измеренные с помощью BNSS.

[104] В некоторых вариантах реализации негативный симптом представляет собой одну из пяти основных подсфер негативных симптомов: притупленный аффект, алогия, отсутствие мотивации, ангедония и замкнутость. Притупленный аффект (эмоциональная уплощенность, притупление выражения эмоций) характеризуется сниженной интенсивностью и диапазоном выражения эмоций, что проявляется в голосовых и невербальных способах общения, включая интонацию (просодию), выражение лица, жесты рук и движения тела. Алогия (бедность речью) характеризуется уменьшенным количеством речи, уменьшением спонтанной речи и утратой беглости разговорной речи. Отсутствие мотивации (потеря воли) характеризуется дефицитом инициирования и сохранения целенаправленного поведения, такого как работа, обучение, спорт, личная гигиена и повседневные задачи, особенно когда требуются усилия (когнитивные или физические) и значительная организация, а также дефицитом желания заниматься такой деятельностью. Эта подсфера связана с апатией и отсутствием энергии. Ангедония (снижение способности испытывать или предвосхищать удовольствие) характеризуется тем, что ожидание вознаграждения, развлечения или другого приятного опыта («желание») нарушается более выражено и устойчиво (антиципационная ангедония), чем оценка («получение

удовольствия от») самого опыта (консуматорная ангедония). Замкнутость (социальная отстраненность) характеризуется пониженным интересом, мотивацией и оценкой социальных взаимодействий с другими людьми, такими как семья и друзья, потерей интереса к интимным (сексуальным) отношениям, независимо от каких-либо соматических проблем, и для ребенка может включать потерю интереса к игре с другими детьми.

[105] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы представляют собой первичные негативные симптомы, которые включают, например, притупленный аффект, алогию, отсутствие мотивации, ангедонию и замкнутость.

[106] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы представляют собой вторичные негативные симптомы, которые могут перекрываться с первичными негативными симптомами, но, в отличие от первичных негативных симптомов, связаны с сопутствующими заболеваниями или побочными эффектами лечения. В некоторых вариантах реализации вторичные негативные симптомы вызваны, например, сопутствующей депрессией и/или побочными эффектами лекарственных средств.

[107] В некоторых вариантах реализации вторичные негативные симптомы возникают в сочетании с позитивными симптомами (Kirkpatrick, «Recognizing Primary vs. Secondary Negative Symptoms and Apathy vs. Expression Domains», J. Clin. Psychiatry, 2014, 75(4):e09 (doi: 10.4088/JCP.13049tx3c).

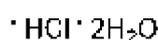
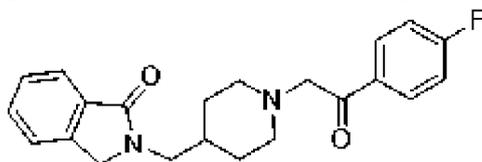
[108] В некоторых вариантах реализации вторичный негативный симптом представляет собой нарушение двигательных функций.

[109] В некоторых вариантах реализации вторичный негативный симптом представляет собой экстрапирамидный симптом, такой как акатизия, поздняя дискинезия, дистония или паркинсонизм.

[110] В некоторых вариантах реализации вторичный негативный симптом представляет собой деморализацию.

РОЛУПЕРИДОН

[111] Ролуперидон, т. е. 1Н-изоиндол-1-он,2-[[1-[2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил]-4-пиперидинил]метил]-2,3-дигидро-, гидрохлорид, гидрат (1:1:2), относится к соединению, характеризующемуся следующей структурой:



[112] Ролуперидон можно синтезировать с применением стандартных способов и процедур синтеза для получения органических молекул и преобразований и манипуляций с функциональными группами, включая использование защитных групп, которые можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных справочниках в данной области техники. Хотя нет ограничения каким-либо одним или несколькими источниками,

общепризнанные справочники по органическому синтезу включают: Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. Способ получения ролуперидона описан в патенте США № 7166617, содержание которого в полном объеме включено в данный документ.

[113] Ролуперидон представляет собой дигидрат гидрохлоридной соли. «Терапевтически эффективное количество» ролуперидона, упоминаемое в способах в соответствии с настоящим изобретением, основано на соответствующем количестве формы свободного основания ролуперидона, которого достаточно для предотвращения рецидива, где рецидив соответствует определению в данном документе. Например, терапевтически эффективное количество, составляющее 32,0 мг, относится к 32,0 мг свободного основания, что эквивалентно 38,4 мг ролуперидона (дигидрата гидрохлоридной соли); и терапевтически эффективное количество 64,0 мг относится к 64,0 мг свободного основания, что эквивалентно 76,8 мг ролуперидона (дигидрата гидрохлоридной соли).

[114] Лекарственные формы, содержащие ролуперидон, описаны в патентах США №№ 9458130, 9730920, 10258614, 10799493 и 11464744, каждый из которых в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации способы в соответствии с настоящим изобретением осуществляют с применением любой из лекарственных форм, описанных в них.

РЕЦИДИВ

[115] Рецидив у пациентов с шизофренией является свойством заболевания возвращаться и может иметь серьезные экономические и личные последствия. Он проявляется в виде возвращения галлюцинаций, бреда и/или возникновения или ухудшения негативных симптомов. Рецидив может характеризоваться острым нарастанием позитивных и/или негативных симптомов. В дополнение к рецидиву, представляющему риск нанесения пациентами вреда себе или другим, рецидив может поставить под угрозу личные отношения, стремления к образованию и/или статус занятости. Кроме того, рецидив приводит к дальнейшей стигматизации пациента из-за заболевания (EMSLEY, et al., «The nature of relapse in schizophrenia», *BMC Psychiatry*, 2013, 13(50), 1-8).

[116] Рецидив несет дополнительный риск того, что пациенты могут не вернуться к своим предыдущим уровням функционирования после того, как они снова начнут лечение. Пациентам, у которых наблюдается несколько рецидивов, может потребоваться больше времени на восстановление, и у них может быть снижена вероятность восстановления предыдущих (до рецидива) уровней здоровья и функционирования (Jørgensen, et al., «Predicting time to relapse in patients with schizophrenia according to patients' relapse history: a historical cohort study using real-world data in Sweden», *BMC Psychiatry*, 2021, 21(634), 1-12).

[117] Одним из факторов, который может привести к повышенному риску рецидива у пациента с шизофренией, является прекращение приема назначенного антипсихотического лекарственного средства, доступного в настоящее время для снижения

риска рецидива. Исследования, в которых сравнивали продолжение лечения антипсихотиком и прекращение приема антипсихотика, показали, что у пациентов, которые отменили лекарственное средство, вероятность рецидива выше (Leucht S., et al., «Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis». *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2063-71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6. Epub 2012 May 3. PMID: 22560607).

[118] Многие антипсихотики, включая антипсихотики второго поколения, вызывают набор веса, при этом некоторые «атипичные» антипсихотики вызывают более сильный набор веса, а также аномалии уровня глюкозы и липидов или даже диабет, тем самым повышая риск сердечно-сосудистых нарушений. Также сообщалось, что антипсихотики вызывают половую дисфункцию и другие нежелательные эффекты (Moncrieff, et al., «Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink?» *PLOS Medicine*, August 4, 2015, 1-7). Эти побочные эффекты, связанные с проводимым лечением антипсихотическими лекарственными средствами, часто являются ограничивающим фактором для их долгосрочного применения, несмотря на то, что было показано, что антипсихотики снижают риск рецидива.

[119] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к госпитализации пациента в психиатрическую больницу, т. е. либо принудительной, либо добровольной госпитализации в психиатрическую больницу для устранения симптомов шизофрении у пациента.

[120] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к повышению уровня лечения (например, от амбулаторного до стационарного).

[121] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к пациенту, у которого возникают суицидальные идеи.

[122] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к пациенту, у которого возникают гомицидальные идеи.

[123] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к пациенту, преднамеренно причиняющему вред самому себе.

[124] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к пациенту, у которого проявляется агрессия.

[125] В некоторых вариантах реализации рецидив относится к пациенту, у которого проявляется агрессивное поведение по отношению к другим лицам.

[126] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к пациенту, который не заботится надлежащим образом о себе. Например, не ест или не моется/не соблюдает личную гигиену.

[127] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, относится к пациенту, у которого проявляется беспокойство.

[128] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, обозначает увеличение общего балла PANSS.

[165] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, обозначает увеличение балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией при 2 последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[166] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией не возник рецидив, если балл по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией находится в пределах четырех 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 из 3 визитов, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[167] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к усилению позитивных симптомов у пациента с шизофренией, что определяют с помощью любого из способов их оценки, известных специалисту в данной области техники.

[168] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к усилению позитивных симптомов у пациента с шизофренией, что определяют по баллу по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией.

[169] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к повышению на 4 или более пунктов балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией при двух последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[170] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к повышению на 5 или более пунктов балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией при двух последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[171] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к повышению на 6 или более пунктов балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией при двух последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[172] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к повышению на 7 или более пунктов балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией при двух

последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[193] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, обозначает, что пациент получил 6 (тяжело больной) или 7 (среди наиболее тяжело больных пациентов) баллов по шкале CGI-S.

[194] В некоторых вариантах реализации термин «рецидив», используемый в данном документе, обозначает, что пациент получил 6 (значительное клиническое ухудшение по сравнению с исходным визитом) или 7 (очень значительное клиническое ухудшение по сравнению с визитом исходного уровня) баллов по шкале CGI-I.

[195] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, рецидив относится к пациенту, который преждевременно прекратил лечение (или участие в исследовании) вследствие ухудшения психоза, или нежелательного явления, или общего симптома из таблицы 1.

Таблица 1. Термины, определяющие рецидив

Точные примеры нежелательных явлений	Общий термин
Ухудшение параноидальной шизофрении симптомом беспокойства	Беспокойство
Завершенное самоубийство	Завершенное самоубийство
Усиление галлюцинаций	Галлюцинации
Ухудшение ментального статуса	Расстройство умственной деятельности
Ухудшение психоза	Психотическое расстройство
Усиление психотических симптомов	Психотический симптом
Беспокойство и агрессивность в рамках шизофрении	Шизофрения
Ухудшение шизофрении	Шизофрения
Обострение шизофрении	Шизофрения
Рецидив шизофрении	Шизофрения
Возвращение симптома	Возвращения позитивных симптомов

СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТА С ШИЗОФРЕНИЕЙ

[196] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, который включает введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[197] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество

ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один или два раза в день.

[198] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один раз в день.

[199] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией два раза в день.

[200] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией перорально.

[201] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 4 мг до примерно 96 мг, от примерно 5 мг до примерно 90 мг, от примерно 6 мг до примерно 85 мг, от примерно 16 мг до примерно 80 мг, от примерно 25 мг до примерно 75 мг или от примерно 30 мг до примерно 70 мг.

[202] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от 1 мг до 100 мг, от 4 мг до 96 мг, от 5 мг до 90 мг, от 6 мг до 85 мг, от 16 мг до 80 мг, от 25 мг до 75 мг или от 30 мг до 70 мг.

[203] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,7 мг, примерно 0,8 мг, примерно 0,9 мг, примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг, примерно 29 мг, примерно 30 мг, примерно 31 мг, примерно 32 мг, примерно 33 мг, примерно 34 мг, примерно 35 мг, примерно 36 мг, примерно 37 мг, примерно 38 мг, примерно 39 мг, примерно 40 мг, примерно 41 мг, примерно 42 мг, примерно 43 мг, примерно 44 мг, примерно 45 мг, примерно 46 мг, примерно 47 мг, примерно 48 мг, примерно 49 мг, примерно 50 мг, примерно 51 мг, примерно 52 мг, примерно 53 мг, примерно 54 мг, примерно 55 мг, примерно 56 мг, примерно 57 мг, примерно 58 мг, примерно 59 мг, примерно 60 мг, примерно 61 мг, примерно 62 мг, примерно 63 мг, примерно 64 мг, примерно 65 мг, примерно 66 мг, примерно 67 мг, примерно 68 мг, примерно 69 мг, примерно 70 мг, примерно 71 мг, примерно 72 мг, примерно 73 мг, примерно 74 мг, примерно 75 мг, примерно 76 мг, примерно 77 мг, примерно 78 мг, примерно 79 мг, примерно 80 мг, примерно 81 мг, примерно 82 мг, примерно 83 мг, примерно 84 мг, примерно 85 мг, примерно 86 мг, примерно 87 мг, примерно 88 мг, примерно 89 мг, примерно 90 мг, примерно 91 мг, примерно 92 мг, примерно 93 мг, примерно 94 мг, примерно 95 мг, примерно 96 мг, примерно 97 мг, примерно 98 мг, примерно 99 мг или примерно 100 мг.

[204] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1

мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг или 100 мг.

[205] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 16 мг, примерно 24 мг, примерно 32 мг, примерно 40 мг, примерно 48 мг, примерно 56 мг, примерно 64 мг, примерно 72 мг, примерно 80 мг, примерно 88 мг или примерно 96 мг.

[206] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 16 мг, 24 мг, 32 мг, 40 мг, 48 мг, 56 мг, 64 мг, 72 мг, 80 мг, 88 мг или 96 мг.

[207] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 16 мг.

[208] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 16 мг.

[209] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 24 мг.

[210] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 24 мг.

[211] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 32 мг.

[212] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 32 мг.

[213] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 40 мг.

[214] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 40 мг.

[215] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 48 мг.

[216] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 48 мг.

[217] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет 56 мг.

[218] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 56 мг.

[219] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество

ролуперидона составляет 64 мг.

[220] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 64 мг.

[221] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда.

[222] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью.

[223] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством.

[224] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с контролем побуждений.

[225] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с враждебностью.

[226] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с подозрительностью.

[227] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с неконтактностью.

[228] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией не наблюдается высокий уровень депрессии или тревоги.

[229] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны до начала лечения ролуперидоном.

[230] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 1-6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[231] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[232] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение по меньшей мере 1 дня до начала лечения ролуперидоном.

[233] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение по меньшей мере 1 недели до начала лечения ролуперидоном.

[234] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение по меньшей мере 2 недель до начала лечения ролуперидоном.

[235] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение по меньшей мере 3 недель до начала

ролуперидоном.

[264] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение по меньшей мере 10 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[265] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение по меньшей мере 11 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[266] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение по меньшей мере 12 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[267] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 15 или менее.

[268] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 14 или менее.

[269] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 13 или менее.

[270] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 12 или менее.

[271] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 11 или менее.

[272] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 10 или менее.

[273] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составляет 9 или менее.

[274] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией имеется позитивная оценка по подшкале, составляющая или 8 или менее.

[275] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы, если у пациента с шизофренией балл по подшкале позитивных симптомов PANSS равен 7.

[276] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют негативные симптомы, степень которых от умеренной до тяжелой. В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией присутствуют негативные симптомы, которые

PANSS у пациента с шизофренией больше 35.

[296] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 36.

[297] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 37.

[298] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 38.

[299] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 39.

[300] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 40.

[301] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 41.

[302] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 42.

[303] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 43.

[304] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 44.

[305] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 45.

[306] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 46.

[307] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 47.

[308] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 48.

[309] В некоторых вариантах реализации балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией больше 49.

[310] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией представляют собой первичные негативные симптомы.

[311] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией не являются вторичными негативными симптомами.

[312] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны до начала лечения ролуперидоном.

[313] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение 1-6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[314] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение 3-6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[315] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с

ролуперидоном.

[329] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение по меньшей мере 11 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[330] В некоторых вариантах реализации негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение по меньшей мере 12 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

[331] В некоторых вариантах реализации пациенту с шизофренией ранее вводили антипсихотик.

[332] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией было прекращено одновременно с введением пациенту с шизофренией ролуперидона.

[333] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией было прекращено до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[334] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 1 день, по меньшей мере за 2 дня, по меньшей мере за 3 дня, по меньшей мере за 4 дня, по меньшей мере за 5 дней, по меньшей мере за 6 дней, по меньшей мере за 1 неделю, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 1 месяц, по меньшей мере за 2 месяца, по меньшей мере за 3 месяца, по меньшей мере за 6 месяцев, по меньшей мере за 9 месяцев или по меньшей мере за 12 месяцев до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[335] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 1 день до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[336] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 2 дня до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[337] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 3 дня до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[338] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 4 дня до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[339] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 5 дней до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[340] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 6 дней до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[341] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с

шизофренией ролуперидона.

[355] В некоторых вариантах реализации введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 12 месяцев до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

[356] В некоторых вариантах реализации пациенту с шизофренией также продолжают вводить антипсихотик, когда начинают лечение ролуперидоном для предотвращения рецидива.

[357] В некоторых вариантах реализации у пациента с шизофренией, которому также продолжают вводить антипсихотик, когда начинают лечение ролуперидоном для предотвращения рецидива, постепенно отменяют антипсихотик в течение некоторого периода времени. Например, постепенная отмена антипсихотика происходит в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более до тех пор, пока пациент с шизофренией не будет получать только лечение ролуперидоном.

[358] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы и присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[359] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны, и

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[360] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении,

характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны, и

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[361] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны; и

не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[362] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[363] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[364] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[365] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют стабильные позитивные симптомы, присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[366] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые

стабильны в течение 3-6 месяцев, и

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[367] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев, и

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[368] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев, и

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[369] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев, и

не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[370] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[371] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[372] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[373] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[374] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы, и

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[375] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

наличие негативных симптомов от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны; и

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[376] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

наличие негативных симптомов от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны; и

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[377] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны; и

не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[378] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[379] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[380] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[381] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[382] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев, и

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[383] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев, и

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[384] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев, и

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[385] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента

с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев, и

не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[386] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

имеет низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[387] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[388] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента

с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда, и присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[389] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, причем указанный способ включает:

(а) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся тем, что

у пациента с шизофренией: отсутствуют позитивные симптомы в течение 3-6 месяцев,

присутствуют негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение 3-6 месяцев,

не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью, и он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

[390] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией присутствуют стабильные позитивные симптомы в течение последних 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев по данным его лечащего психиатра и на основании документации в истории болезни.

[391] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение последних 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев по данным его лечащего психиатра и на основании документации в истории болезни.

[392] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией присутствуют стабильные негативные

симптомы в течение последних 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев по данным его лечащего психиатра и на основании документации в истории болезни.

[393] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией присутствуют стабильные позитивные и негативные симптомы в течение последних 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев по данным его лечащего психиатра и на основании документации в истории болезни.

[394] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, пациент с шизофренией имеет балл по подшкале негативных симптомов PANSS более 20, т. е. исходной шкале PANSS [сумму $N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7$]) во время первого визита (т. е. скрининга).

[395] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией находится в пределах 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[396] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией находится в пределах 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 из 3 визитов, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[397] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, балл по подшкале негативных симптомов PANSS у пациента с шизофренией находится в пределах четырех 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 из 4 последовательных визитов, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[398] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, балл по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией находится в пределах 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 последовательных визитах, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[399] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, балл по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с шизофренией находится в пределах 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 из 3 визитов, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[400] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, балл по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента с

шизофренией находится в пределах 4 пунктов (абсолютная разница) при 2 из 4 последовательных визитов, причем визиты происходят с интервалом в 1 день, с интервалом в 1 неделю, с интервалом в 1 месяц или любой продолжительностью между указанными интервалами.

[401] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, пациент с шизофренией является быстрым метаболизатором по цитохрому P450 (CYP2D6), определяемым как субъект, у которого есть по меньшей мере один функциональный аллель (например, *1 или *2), что определяют с помощью специфичного для данного исследования анализа генотипирования до введения первой дозы лекарственного средства.

[402] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, пациент с шизофренией не имеет диагноза или не страдает от большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства, панического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства или умственной отсталости (например, нарушения умственного развития, диагностированного к 14 годам).

[403] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией балл отдельного признака по шкале PANSS не превышает 4 по P4 (возбуждение/гиперактивность), P6 (подозрительность/преследование), P7 (враждебность), G8 (неконтактность), G14 (снижение контроля побуждений).

[404] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией общий балл по шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS) не превышает 6.

[405] В некоторых вариантах реализации для любого из способов, описанных в данном документе, у пациента с шизофренией нет балла ≥ 2 по любым 2 признакам 1, 2 или 3 или балла ≥ 3 по признаку 4 по шкале оценки акатизии Барнса (BARS).

ПРИМЕР 1. Краткий обзор исследований № 1 и № 2. Обзор, конечные точки и оценки эффективности.

[406] Результаты исследований № 1 («MIN-101C03») и № 2 («MIN-101C07») предоставляют существенные клинические доказательства эффективности дозы 64 мг ролуперидона, которую вводят один раз в день, в качестве монотерапии для лечения пациентов с негативными симптомами от умеренной до тяжелой степени и стабильными позитивными симптомами шизофрении. Обзор этих исследований представлен ниже в таблице 2. Они также впервые предоставляют доказательства того, что ролуперидон эффективно предотвращает рецидив у пациента с шизофренией (см. ниже).

[407] Первичный комплексный анализ эффективности ролуперидона по сравнению с плацебо для лечения негативных симптомов шизофрении основан на изменении относительно исходного уровня баллов факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру (в данном документе называют NSFS) к неделе 12. Эффективность также подтверждается анализом изменения относительно исходного уровня общего балла PSP и

CGI-S к неделе 12. В целом, в MIN-101C03 и MIN-101C07 использовали сопоставимые конечные точки для оценки эффективности ролуперидона у пациентов с шизофренией (таблица 3).

Таблица 2. Обзор клинических исследований, используемых для оценки эффективности ролуперидона у пациентов с негативными симптомами шизофрении от умеренной до тяжелой степени.

Номер исследования	Популяция пациентов	Основная цель и дизайн исследования	Доза, схема приема, путь введения, продолжительность; исследуемый(-е) препарат(-ы)	Общее количество включенных в исследование/получивших дозу, завершивших	Статус исследования
1 «MIN-101C03»	Пациенты мужского и женского пола с шизофренией, CYP2D6 NM и возраст 18-60 лет	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности, переносимости и безопасности ролуперидона у пациентов с шизофренией с негативными симптомами от умеренной до тяжелой степени и стабильными позитивными симптомами с последующим 24-недельным периодом открытого расширенного исследования (ОРИ)	Многократное пероральное введение; состав с ролуперидоном MR; плацебо, 32 и 64 мг ролуперидона, QD	244/244 142 завершили ДС период (12 недель) 88 завершили ОРИ период (24 недели)	Завершено

2 «MIN-101C07»	Пациенты мужского и женского пола с шизофренией, CYP2D6 NM и возраст 18-55 лет	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности, переносимости и безопасности ролуперидона у пациентов с шизофренией с негативными симптомами от умеренной до тяжелой степени и стабильными позитивными симптомами с последующим 40-недельным периодом ОРИ	Многократное пероральное введение; состав с ролуперидоном GR01/B; плацебо, 32 и 64 мг ролуперидона, QD	515/513 333 завершили ДС период (12 недель) 202 завершили ОРИ период (40 недель)	Завершено
-------------------	--	--	--	--	-----------

CYP2D6 - цитохром P450 2D6; ДС - двойное слепое исследование; NM - нормальные метаболизаторы; GR - гастрорезистентный; MR - модифицированное высвобождение; ОРИ - открытое расширенное исследование; QD - один раз в день.

Таблица 3. Обзор ключевых конечных точек, используемых в клинических исследованиях для оценки эффективности ролуперидона у пациентов с шизофренией

Номер исследования	Первичные	Вторичные и поисковые	Апостериорные
MIN-101C03	Изменение относительно исходного уровня балла факторов негативных симптомов PANSS на основании способа	Изменение относительно исходного уровня общего балла и балла по подшкале шкалы PSP за 12 недель Изменение относительно исходного уровня балла CGI-S за 12 недель Балл CGI-I за 12 недель	Изменение балла NSFS относительно исходного уровня к концу недели 12 Столбчатая диаграмма, показывающая

	построения пентагональной модели (PSM) к концу недели 12	Изменение относительно исходного уровня общего балла и баллов по подшкалам PANSS за 12 недель	процентную долю пациентов, достигших заранее установленных улучшений по шкале NSFS
MIN-101C07	Изменение балла NSFS от исходного уровня до конца недели 12	<p>Ключевая вторичная: Изменение относительно исходного уровня общего балла PSP за 12 недель</p> <p>Изменение относительно исходного уровня балла CGI-S за 12 недель</p> <p>Балл CGI-I за 12 недель</p> <p>Изменение относительно исходного уровня общего балла и баллов по подшкалам PANSS за 12 недель</p> <p>Изменение относительно исходного уровня баллов по подшкале PSP за 12 недель</p>	<p>Столбчатая диаграмма, показывающая процентную долю пациентов, достигших заранее установленных улучшений по шкале NSFS</p>

CGI-I - шкала общего клинического впечатления - улучшение; CGI-S - шкала общего клинического впечатления - степень тяжести; NSFS - балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардери; PANSS - шкала позитивных и негативных синдромов; PSM - пентагональная модель; PSP - шкала личностного и социального функционирования.

Оценки эффективности

[408] Оценки эффективности, описанные ниже, проводили в обоих исследованиях MIN-101C03 и MIN-101C07. Результаты других оценок эффективности, которые проводили только в отдельных исследованиях, обобщены в таблице 8 и таблице 9, соответственно.

Конечные точки на основе признаков PANSS

[409] Шкала PANSS была разработана для применения у пациентов с шизофренией для измерения общей тяжести симптомов шизофрении. Эта шкала была проверена в различных культурах и на различных языках и является надежной и приемлемой для регуляторных органов здравоохранения в качестве главной шкалы для определения эффективности вмешательства при шизофрении. В названии упоминается 2 типа симптомов при шизофрении, определенных Американской психиатрической ассоциацией: позитивные симптомы, которые относятся к избытку или искажению нормальных функций (например, галлюцинации и бред), и негативные симптомы, которые представляют собой снижение или утрату нормальных функций.

[410] Пациента оценивают от 1 до 7 по 30 различным симптомам на основании опроса, а также сообщений членов семьи или работников больницы, оказывающих первичную медицинскую помощь. Исходная шкала PANSS включала 3 группы симптомов и баллов по подшкалам: «позитивные», «негативные» и «общая психопатология». С момента создания PANSS исследователи предложили дополнительную группировку (структуры) PANSS, такую как структура Мардера (Marder, S.R. et al. «Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia: consensus statements», *Schizophrenia Bulletin Open*. 2020;1(1). doi:10.1093/schizbullopen/sgz001) и структура Уайта (White, L. et al. «Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia». *Psychopathology*. 1997;30:263-274). Кроме того, были предложены дополнительные структуры негативных симптомов, оцениваемых с помощью признаков PANSS, такие как подгруппа выражения эмоций и эмоциональности (Harvey, P. D., et al., «Effects of Risperidone (MIN-101) on two dimensions of the negative symptoms factor score: reduced emotional experience and reduced emotional expression» *Schizophrenia Res*. 2020;215:352-356.)

[411] Оценку PANSS проводили в моменты времени, описанные в таблице 4. Поскольку балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру (в данном документе называют NSFS) считался наиболее подходящей мерой негативных симптомов шизофрении, данные MIN-101C03 повторно анализировали с использованием NSFS для уверенности в том, что результаты этого исследования и MIN-101C07 сравнимы и могут быть обобщены.

Таблица 4. Сроки проведения оценок PANSS

	Период ДС	Период ОРИ
Исследование MIN-101C03	СКР, ИУ, недели 2, 4, 8, 12	Неделя 12+1-2 дня, недели 18, 24,

		36, 37/ОИ
Исследование MIN-101C07	СКР, ИУ, недели 2, 4, 8, 12	Недели 14, 16, 24 , 32, 40, 28, 52, 54/ОИ

ИУ - исходный уровень; ДС - двойное слепое исследование; ОИ - окончание исследования; ОРИ - открытое исследование; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; СКР - скрининг

Примечание. Моменты времени, которые оценивали в обоих исследованиях, выделены жирным шрифтом.

[412] Конечные точки на основе PANSS, используемые в этих исследованиях, и комплексные анализы описаны в таблице 5А, и сводная информация по отдельным признакам PANSS, используемым врачами и клиницистами для измерения тяжести симптомов у пациента с шизофренией, представлена в таблице 5В. Шкала разделена на три части: позитивную шкалу, которая дает «балл по подшкале позитивных симптомов PANSS», негативную шкалу, которая дает «балл по подшкале негативных симптомов PANSS», и шкалу общих психопатологических симптомов. Сумма этих трех частей дает общий балл PANSS, который находится в диапазоне от 30 до 210 (где более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы). (См. Kay, S.R., et al. «The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia», Schizophr Bulletin, 13(2), 261-276 (1987) и Gopal, S., et al. «Improvement of Negative Symptoms in Schizophrenia with Paliperidone Palmitate 1-Month and 3-Month Long-Acting Injectables: Results from a Phase 3 Non-Inferiority Study» Neuropsychiatric Disease and Treatment, 681-690, DOI: 10.2147/NDT.S226296, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки).

Таблица 5А. Конечные точки эффективности на основе признаков PANSS

Конечная точка	Признаки PANSS	Диапазон значений	Анализ включен в:		
			MIN-101C03	MIN-101C07	ISE
NSFS	N1+N2+N3+N4+N6+ G7+G16	от 7 до 49	X (апостериорный)	X	X
PSM PANSS	N1+N2+N3+N4+N6+G5+G7+G8+G13+G14	от 10 до 70	X	ND	ND
Общий балл PANSS	N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7+P1+P2+P3+P4+P5+P6+P7+G1+G2+G3+G4+G5+G6+G7+G8+G9+G10+G11+G12+G13+G14+G15+G16	от 30 до 210	X	X	X
Подшкала позитивных	P1+P2+P3+P4+P5+P6+P7	от 7 до 49	X	X	X

симптомов PANSS					
Подшкала негативных симптомов PANSS	N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7	от 7 до 49	X	X	X
Подшкала общей психопатологии PANSS	G1+G2+G3+G4+G5+G6+G7+G8+G9+G10+G11+G12+G13+G14+G15+G16	от 16 до 112	X	X	X
Эмоциональность по NSFS ^a	N2+N4+G16	от 3 до 21	X	X	X
Выражение эмоций по NSFS ^a	N1+N3+N6+G7	от 4 до 28	X	X	X
Позитивные симптомы по Мардери	P1+P3+P5+P6+N7+G1+G9+G12	от 8 до 56	X	X	X
Беспорядочное мышление по Мардери	P2+N5+G5+G10+G11+G13+G15	от 7 до 49	X	X	X
Неуправляемая враждебность/возбуждение по Мардери	P4+P7+G8+G14	от 4 до 28	X	X	X
Тревога/депрессия по Мардери	G2+G3+G4+G6	от 4 до 28	X	X	X

НП - не проводили; NSFS - балл по шкале факторов негативных симптомов PANSS по Мардери; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSM - пентагональная модель; ISE - комплексное резюме по эффективности.

^aNSFS подвергали крупномасштабному факторному анализу (Khan, A., et al., «Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social, linguistic, and cultural consistency» *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(11-12):30-40), и была предложена 2-факторная модель, отражающая сниженную эмоциональность и сниженное выражение эмоций, которая упоминается в данном документе как эмоциональность по NSFS и выражение эмоций по NSFS, соответственно.

Таблица 5В. Отдельные признаки PANSS

Позитивные признаки	P1	Бредовые идеи
---------------------	----	---------------

PANSS		P2	Концептуальная дезорганизация
		P3	Галлюцинаторное поведение
		P4	Возбуждение/гиперактивность
		P5	Идеи величия
		P6	Подозрительность/преследование
		P7	Враждебность

Негативные элементы PANSS	N1	Притупленный аффект	
	N2	Эмоциональная отстраненность	
	N3	Малоконтактность	
	N4	Пассивная/апатическая отстраненность	социальная
	N5	Трудности с абстрактным мышлением	
	N6	Недостаток спонтанности и плавности беседы	
	N7	Стереотипное мышление	

Общие признаки PANSS	G1	Соматическая озабоченность	
	G2	Тревога	
	G3	Чувства вины	
	G4	Напряженность	
	G5	Манерность и позирование	
	G6	Депрессия	
	G7	Моторная заторможенность	
	G8	Неконтактность	
	G9	Необычное содержание мыслей	
	G10	Дезориентированность	
	G11	Нарушение внимания	
	G12	Снижение критичности к своему состоянию	
	G13	Расстройство воли	
	G14	Нарушение контроля побуждений	
	G15	Загруженность психическими переживаниями	
	G16	Активная социальная устранимость	

[413] PSP представляет собой утвержденную шкалу, оцениваемую клиницистом, предназначенную для отражения жизненных ситуаций, которая измеряет личностное и социальное функционирование в 4 сферах: (а) социально-полезная деятельность, (б) личные и социальные отношения, (с) самообслуживание и (д) беспокоящее и агрессивное поведение. Балл основывается на оценке функционирования пациента в 4 сферах. Общий балл PSP представляет собой единую меру функционирования в диапазоне от 1 до 100, где более высокий балл представляет лучшее функционирование. Балл от 91 до 100 указывает на превосходное функционирование во всех 4 основных областях; позитивные качества больного высоко оцениваются окружающими, он успешно справляется с повседневными проблемами, его интересы и деятельность разнообразны. Балл от 1 до 10 указывает на отсутствие автономии базового функционирования с экстремальным поведением, но без опасности для жизни (балл от 6 до 10) или с опасностью для жизни (балл от 1 до 5). Увеличение балла по шкале демонстрирует благоприятный ответ. Обзор соответствующей научной литературы и анализ психометрических свойств в 4 сферах, который приводит к получению общего балла PSP, подтвердили уместность и межкультурную применимость PSP в разработке лекарственных средств для указания на негативные симптомы шизофрении. PSP оценивали в моменты времени, описанные в таблице 6. Изменения относительно исходного уровня общего балла и баллов в отдельных сферах шкалы PSP после 12 недель лечения представляли собой исследовательские конечные точки эффективности в исследовании MIN-101C03, и общий балл представлял собой ключевую вторичную конечную точку эффективности, а баллы в сферах шкалы PSP представляли собой поисковые конечные точки в исследовании MIN-101C07.

Таблица 6. Сроки проведения оценок PSP.

	Период ДС	Период ОРИ
Исследование MIN-101C03	ИУ, недели 4, 12	Недели 24, 36
Исследование MIN-101C07	ИУ, недели 4, 8, 12	Недели 16, 24, 32, 40, 48, 52

ИУ - исходный уровень; ДС - двойное слепое исследование; ОРИ - открытое исследование; PSP - шкала личностного и социального функционирования. Моменты времени, которые оценивали в обоих исследованиях, выделены жирным шрифтом.

CGI-S и CGI-I

[414] CGI-S представляет собой шкалу, оцениваемую клиницистом, которая предназначена для оценки тяжести заболевания пациента на момент оценки, включая знание истории болезни пациента, психосоциальных обстоятельств, симптомов, поведения и влияние симптомов на способность пациента функционировать, относительно прошлого опыта клинициста с пациентами, у которых был такой же диагноз и такое же улучшение при лечении. Учитывая общий клинический опыт, у пациента оценивают степень тяжести психического заболевания на момент оценки, где 1=нормальный (совсем не болен); 2=погранично психически болен; 3=легко болен; 4=умеренно болен; 5=заметно болен; 6=тяжело болен или 7=очень болен.

[415] CGI-I представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от врача оценки того, насколько заболевание пациента улучшилось или ухудшилось по сравнению с исходным состоянием в начале вмешательства, и оценивается как 1=очень сильно улучшилось; 2=сильно улучшилось; 3=минимальное улучшение; 4=без изменений; 5=минимальное ухудшение; 6=сильно ухудшилось или 7=очень сильно ухудшилось.

[416] CGI-S и CGI-I оценивали в моменты времени, описанные в таблице 7. CGI-S и CGI-I представляли собой поисковые конечные точки в исследованиях MIN-101C03 и MIN-101C07.

Таблица 7. Сроки проведения оценок CGI-S и CGI-I.

	Период ДС	Период ОРИ
CGI-S		
Исследование 1	СКР, ИУ, недели 4, 8, 12	Недели 18, 24 , 36
Исследование 2	СКР, ИУ, недели 2, 4, 8, 12	Недели 14, 16, 20, 24 , 28, 32, 40, 48, 52
CGI-I		
Исследование 1	Недели 4, 8, 12	Недели 18, 24 , 36, 37/ОИ
Исследование 2	Недели 2, 4, 8, 12	Недели 14, 16, 20, 24 , 28, 32, 40, 48, 52

ИУ - исходный уровень; CGI-I - шкала общего клинического впечатления - улучшение; CGI-S - шкала общего клинического впечатления - степень тяжести; ДС - двойное слепое исследование; ОИ - окончание исследования; ОРИ - открытое исследование; СКР - скрининг

Моменты времени, которые оценивали в обоих исследованиях, выделены жирным шрифтом.

ПРИМЕР 2. Краткое описание Исследования № 1 фазы 2b.

[417] Исследование № 1 фазы 2b (также называемое в данном документе «MIN-101C03») представляло собой двойное слепое («ДС») плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое 12-недельное исследование фазы 2b для оценки эффективности, безопасности и переносимости ролуперидона у пациентов в возрасте от ≥ 18 лет до ≤ 60 лет с негативными симптомами шизофрении, с последующим 24-недельным открытым («ОРИ») расширенным исследованием. Первичная цель исследования заключалась в оценке эффективности ролуперидона по сравнению с плацебо в отношении улучшения негативных симптомов шизофрении, что измеряли по изменению относительно исходного уровня балла факторов негативных симптомов PANSS на основании PSM («PANSS PSM») за 12 недель лечения.

[418] Исследование состояло из периода скрининга до лечения продолжительностью до 28 дней (включая период вымывания), 12-недельного ДС плацебо-контролируемого периода и 24-недельного периода ОРИ. Соответствующие критериям отбора пациенты (у которых были стабильные симптомы в течение по меньшей мере 3 месяцев и баллы по меньшей мере 20 по подшкале негативных симптомов PANSS) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для перорального введения ролуперидона (в составе с

модифицированным высвобождением, «MR») 32 мг QD, ролуперидона 64 мг QD или плацебо в течение 12 недель. Если пациенты проходили лечение антипсихотиками, они прекращали их прием, и у них был период вымывания в течение 2 дней до начала назначенного им исследуемого лечения. В течение 24-недельного периода ОРИ продления лечения пациенты, которые изначально были рандомизированы для получения 32 мг или 64 мг ролуперидона, продолжали получать ту же дозу, тогда как пациенты, которые изначально были рандомизированы для получения плацебо, перешли на получение 32 мг или 64 мг ролуперидона в соотношении 1:1.

[419] Краткое описание критериев включения в исследование.

[420] Диагноз/критерии заболевания/медицинское состояние:

Пациент должен был удовлетворять диагностическим критериям шизофрении, определенным в DSM-5, что устанавливали посредством полного психиатрического опросника в сочетании с Кратким международным нейропсихиатрическим опросником MINI.

Пациент был стабилен в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении в течение последних 3 месяцев по данным его лечащего психиатра.

Пациент с баллом не менее 20 по подшкале негативных симптомов PANSS.

Пациенты с баллом по шкале PANSS < 4 признака: P4 возбуждение, гиперактивность; P7 враждебность; P6 подозрительность; G8 неконтактность и G14 снижение контроля побуждений.

[421] Лекарственные средства:

Пациенты могли принимать любой психотропный препарат до начала исследования, если прием психотропных препаратов был прекращен в начале фазы вымывания без риска для безопасности пациента.

В течение последнего месяца отсутствовали изменения в приеме каких-либо психотропных лекарственных средств (изменения разрешались, если они были сделаны по административным причинам или с разрешения ответственного врача-специалиста Спонсора).

Пациент, которому, по мнению исследователя, был показан переход на другой антипсихотический препарат или начало приема антипсихотического препарата.

[422] Надежность/приверженность к лечению/согласие:

Пациент или законный представитель пациента должны были предоставить информированное согласие, и пациент должен был быть способен понять характер исследования.

По мнению исследователя, пациент был надежен и готов пройти процедуры оценки.

[423] Пол:

Мужчина или женщина.

Пациентка, способная к деторождению, должна была иметь отрицательный результат анализа на беременность и должна была использовать двухбарьерный метод контрацепции.

[424] Возраст:

18-60 лет включительно.

[425] Статус CYP2D6 P450:

Перед введением первой дозы лекарственного средства с помощью анализа генотипирования должны были определить, что пациент является быстрым метаболитом по CYP2D6 P450.

[426] Насилие в анамнезе:

Отсутствие в анамнезе насилия в отношении себя, других лиц или собственности.

[427] Краткое описание критериев исключения

[428] Диагноз/критерии заболевания/медицинское состояние:

Наличие биполярного расстройства, панического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства или признаков умственной отсталости.

[429] Лекарственные средства:

Пациент, который не мог прекратить прием психотропных препаратов, кроме разрешенных.

Пациент, который получал клозапин в течение 6 месяцев до скринингового визита (в качестве исключения для конкретной страны, для пациентов в России допускалось: доза ≤ 100 мг/день для лечения бессонницы).

Пациент, получающий лечение депо-формой антипсихотического средства, должен был быть включен в исследование через 4 недели после последней инъекции.

[430] Другие медицинские состояния:

Заболевание пациента было обусловлено прямыми физиологическими эффектами вещества (например, наркотика или лекарственного препарата) или общим состоянием здоровья.

Пациент, который проходил электросудорожную терапию, стимуляцию блуждающего нерва или повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию в течение 3 месяцев до скринингового визита, или у которого была запланирована электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва или повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция в любое время в ходе исследования.

Пациент со значительным другим серьезным или нестабильным неврологическим, нейрохирургическим (например, травмой головы), метаболическим, печеночным, почечным, гематологическим, легочным, сердечно-сосудистым, метаболическим, желудочно-кишечным или урологическим расстройством в анамнезе.

Пациент с эпилептическим расстройством в анамнезе (пациент с единичным эпизодом детских фебрильных судорог в анамнезе может быть включен в это исследование).

Пациент с клинически значимыми отклонениями от нормы в результатах общего анализа крови, биохимического анализа крови, электрокардиограммы или медицинского осмотра, которые не были устранены до визита исходного уровня.

Текущая системная инфекция (например, гепатит В, гепатит С, ВИЧ, туберкулез).

Пациенты с положительным результатом анализа на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В и отрицательным результатом анализа на HBsAg могли быть включены в исследование, если уровни аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы/сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы и аспартатаминотрансферазы/сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы) не превышали $2 \times$ верхнюю границу нормы (ВГН).

Пациент, который нуждался или мог нуждаться в сопутствующем лечении любым другим лекарственным средством, которое, вероятно, увеличивает интервал QT (например, пароксетином, флуоксетином, дулоксетином, амиодароном).

Пациент, которому требовалось лекарственное средство, ингибирующее CYP2D6.

Пациент с клинически значимой аномалией ЭКГ, которая могла быть проблемой для безопасности в исследовании, включая значение интервала QT, скорректированное с учетом частоты сердечных сокращений, с использованием значения интервала QT > 430 мсек для мужчин и > 450 мсек для женщин.

Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе на основании медицинского анамнеза или результатов ЭКГ при Скрининге.

Семейный или личный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или наличие дополнительных факторов риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт».

[431] Пол:

Женщина, способная к деторождению, или мужчина, которые не хотят или не могут использовать приемлемые методы контрацепции.

Женщина с положительным результатом теста на беременность, кормящая или планирующая беременность во время проведения исследования.

[432] ИМТ:

> 35 кг/м².

[433] Употребление наркотиков:

У пациента в анамнезе было злоупотребление наркотиками [исключение для конкретной страны для пациентов в Румынии: «или зависимость в соответствии с критериями DSM»] в течение 3 месяцев до скринингового визита (за исключением кофеина и курения сигарет).

Положительный результат анализа мочи на наркотики, за исключением случаев, когда они связаны с назначенными бензодиазепинами и опиатами, недавно назначенными для эпизода острой боли (например, при удалении зубов).

[434] Суицидальное поведение в анамнезе:

Значительный риск самоубийства или попытки самоубийства или опасность для самого субъекта или окружающих.

[435] Другое:

Пациент, участвовавший в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скрининга.

Период двойного слепого исследования (ДС)

[436] Распределение пациентов и исходные характеристики в периоде ДС.

[437] Всего было рандомизировано 244 пациента, и все они получали лечение (популяция для оценки безопасности) (83 пациента в группе плацебо, 78 пациентов в группе 32 мг ролуперидона и 83 пациента в группе 64 мг ролуперидона). Популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением («ИТТ») (234 пациента; 95,9%), состояла из всех пациентов в популяции для оценки безопасности, у которых была проведена по меньшей мере 1 оценка общего балла PANSS после оценки исходного уровня. Демографические характеристики были сопоставимы между 3 группами лечения по возрасту, полу, расовой принадлежности и ИМТ. Общий средний возраст пациентов составлял 40 лет (диапазон: от 18 до 60 лет), 56% пациентов были мужчинами, все пациенты принадлежали к белой расе, и средний ИМТ составлял 26 кг/м². Все пациенты, которых планировали включить в исследование, должны были быть быстрыми метаболизаторами по CYP2D6 (в качестве стратегии минимизации риска удлинения интервала QT у пациентов, рандомизированных в группу ролуперидона).

[438] Все характеристики заболевания на исходном уровне, включая NSFS, общий балл PSP, CGI-S и общий балл и баллы по подшкалам PANSS, были сопоставимы между 3 группами лечения. На исходном уровне в совокупности средний балл NSFS составлял 25, средний общий балл PSP составлял 52, средний балл CGI-S составлял 4, средний общий балл PANSS составлял 80, средний балл по подшкале негативных симптомов PANSS составлял 27, и средний балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составлял 14.

РЕЗУЛЬТАТЫ В ПЕРИОДЕ ДС.

[439] Из 169 пациентов (69%), завершивших период ДС исследования вплоть до недели 12 лечения, большая доля завершила исследование в группах лечения ролуперидоном: 56 (68%) пациентов завершили лечение в группе плацебо, 55 (71%) пациентов завершили лечение в группе 32 мг ролуперидона и 58 (70%) пациентов завершили лечение в группе 64 мг ролуперидона. Наиболее частыми причинами прекращения участия пациентов в исследовании во всех группах лечения были неудовлетворительный ответ на лечение (14%) и отзыв согласия (7%), оба с самым высоким уровнем в группе плацебо.

[440] Ролуперидон, как правило, хорошо переносился с почти исключительно легкими или умеренными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения (НЯВЛ), и несколькими тяжелыми нежелательными явлениями (СНЯ), и никаких новых сигналов по безопасности не было обнаружено в течение до 36 недель лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших лечение ролуперидоном и плацебо, частота НЯВЛ, приводящих к прекращению лечения, была сопоставимой, и это были в основном психиатрические расстройства. Удлинение QTcF на > 450 мсек и увеличение QTcF относительно исходного уровня на ≥ 30 мсек наблюдали в зависимости от дозы в группах, получавших ролуперидон. Клинически значимое удлинение QTcF > 500 мсек и изменение QTcF относительно исходного уровня на > 60 мсек были зарегистрированы у 2 пациентов в группе 64 мг ролуперидона и ни у одного пациента в группе 32 мг ролуперидона или в группе плацебо в течение периода ДС исследования. Средние изменения всех основных

показателей жизнедеятельности были небольшими от исходного уровня до соответствующих визитов в рамках исследования в периоде ДС исследования.

[441] Краткое описание результатов оценки эффективности исследования MIN-101C03 представлено ниже в таблице 8.

Таблица 8. Краткое описание ключевых конечных точек эффективности, ролуперидон по сравнению с плацебо, на неделе 12, популяция ITT

	Изменение относительно исходного уровня			р-значение		Размер эффекта ^e	
	<u>Средние значения по МНК (SEM)</u>			Ролуперидон по сравнению с <u>плацебо</u>		Ролуперидон по сравнению с <u>плацебо</u>	
	Плацебо (N=79)	Ролуперидон 32 мг (N=76)	Ролуперидон 64 мг (N=79)	32 мг	64 мг	32 мг	64 мг
Первичная конечная точка							
Балл факторов негативных симптомов PANSS ^a	-1,53 (0,47)	-3,07 (0,49)	-3,50 (0,48)	0,0240	0,0036	0,45	0,57
Апостериорные анализы							
NSFS	-1,6 (0,53)	-3,43 (0,52)	-3,9 (0,53)	0,002	<0,001	0,61	0,78
Анализы пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект							
Количество пациентов со снижением балла NSFS на 20% на неделе 12	9/54 (17%)	15/51 (29%)	18/54 (33%)	0,124	0,049	0,06	0,17
Количество пациентов со снижением балла NSFS на 30% на неделе 12	2/54 (4%)	2/51 (4%)	7/54 (13%)	0,963	0,099	0	0,15
Количество пациентов с улучшением на 7 пунктов общего балла PSP на неделе 12	16/53 (30%)	17/50 (34%)	26/54 (48%)	0,530	0,062	0,05	0,17

Количество пациентов с улучшением на 10 пунктов общего балла PSP на неделе 12	16/53 (30%)	17/50 (34%)	26/54 (48%)	0,530	0,062	0,05	0,17
Вторичные конечные точки							
Общий балл по шкале PANSS	-0,56 (1,25)	-3,66 (1,28)	-5,83 (1,26)	0,0819	0,0031	0,34	0,57
Балл по 3-факторной подшкале негативных симптомов	-1,71 (0,41)	-3,35 (0,43)	-3,82 (0,42)	0,0064	0,0004	0,54	0,70
Балл по 3-факторной подшкале позитивных симптомов	0,99 (0,44)	0,46 (0,45)	0,36 (0,44)	0,4018	0,3067	0,16	0,20
Балл по 3-факторной подшкале общей психопатологии	-0,05 (0,61)	-1,07 (0,62)	-2,58 (0,62)	0,2359	0,0034	0,23	0,56
Балл по 5-факторной шкале позитивных симптомов ^a	0,29 (0,31)	0,58 (0,32)	-0,25 (0,31)	0,5045	0,2146	-0,13	0,24
Балл по 5-факторной шкале дисфорического настроения ^a	-0,07 (0,31)	-0,32 (0,32)	-1,04 (0,32)	0,5644	0,0266	0,11	0,43
Балл по 5-факторной шкале активации ^a	1,09 (0,35)	-0,05 (0,36)	-0,17 (0,36)	0,0240	0,0118	0,44	0,49
Балл по 5-факторной шкале аутистической загруженности психическими переживаниями ^a	-0,65 (0,34)	-0,85 (0,35)	-1,21 (0,34)	0,6700	0,2408	0,08	0,22
Общее клиническое впечатление о степени тяжести ^b	-0,10 (0,1)	-0,40 (0,1)	-0,40 (0,1)	0,0982	0,0234	0,35	0,43

Общее клиническое впечатление об улучшении ^c	-	-	-	0,2378	0,0032	0,33	0,57
Общий балл по краткой шкале негативных симптомов	-3,23 (0,90)	-5,44 (0,93)	-6,94 (0,92)	0,0869	0,0040	0,33	0,56
Краткая оценка когнитивных функций при шизофрении							

	Изменение относительно исходного уровня (средние значения по МНК [SEM])			р-значение Ролуперидон по сравнению с		Размер эффекта ^е Ролуперидон по сравнению с	
	<u>Ролуперидон</u>			<u>Плацебо</u>		<u>Плацебо</u>	
	Плацебо (N=79)	32 мг (N=76)	64 мг (N=79)	32 мг	64 мг	32 мг	64 мг
Общий балл	11,5 (3,96)	23,8 (4,04)	14,9 (3,99)	0,0292	0,5446	0,43	0,12
Общая беглость речи	0,98 (1,27)	5,76 (1,29)	4,37 (1,29)	0,0076	0,0554	0,51	0,36
Поисковые конечные точки							
Шкала оценки депрессии при шизофрении Калгари	0,04 (0,22)	-0,37 (0,22)	-0,71 (0,21)	0,1756	0,0091	0,25	0,46
Шкала личностного и социального функционирования (PSP)	1,87 (1,62)	1,77 (1,64)	8,52 (1,62)	0,9682	0,0033	-0,01	0,56
Общий балл по PSP (составленный по 4 сферам) ^d							
Социально-полезная деятельность	-0,32 (0,09)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	0,4775	0,0601	0,14	0,38
Личностные и	-0,21 (0,10)	-0,22 (0,10)	-0,56 (0,10)	0,9174	0,0129	0,02	0,53

социальные отношения

Самообслуживание	-0,21 (0,08)	-0,37 (0,08)	-0,48 (0,08)	0,1736	0,0210	0,27	0,46
Беспокоящее и агрессивное поведение	0,06 (0,08)	-0,15 (0,08)	-0,24 (0,08)	0,0532	0,0057	0,36	0,51

ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; NSFS - балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SEM - стандартная ошибка среднего.

^a По пентагональной модели.

^b Анализировали с использованием ранжированных данных; изменение относительно исходного уровня и размер эффекта основаны на наблюдаемых изменениях относительно данных на исходном уровне.

^c Анализировали с использованием ранжированных данных; размер эффекта основан на наблюдаемых данных.

^d Общий балл не был зарегистрирован во время исследования и был составлен из баллов 4 сфер в соответствии с Morosini P-L, et al. «Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning». Acta Psychiatr Scand. 2000;101:323-329. Среднее по МНК, стандартная ошибка и р-значение получены из смешанной модели повторных измерений (MMRM) с понятиями лечение (плацебо, MIN-101 32 мг, MIN-101 64 мг), визит, объединенный исследовательский центр и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве фиксированных эффектов, субъектом, вовлеченным в терапию, в качестве случайного эффекта, со значением на исходном уровне в качестве ковариат. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

^e Апостериорный анализ после запланированного анализа, описанного в плане статистического анализа, оценку размера эффекта использовали для измерения относительного размера эффекта ролуперидона во время двойного слепого периода для параметров анализа эффективности, используемых в данном исследовании.

Примечание. Статистически значимые р-значения обозначены жирным шрифтом.

[442] Первичный анализ эффективности изменения от исходного уровня до недели 12 в PSM PANSS продемонстрировал статистически значимое улучшение в группе 64 мг ролуперидона по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,003$). Апостериорный анализ изменения NSFS от исходного уровня до недели 12 также продемонстрировал статистически значимое улучшение для группы 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо ($p \leq 0,001$). Другие вторичные/поисковые анализы эффективности показали статистически значимые улучшения в группе, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с плацебо после 12 недель периода ДС: общего балла PANSS, фактора дисфорического настроения PANSS, фактора активации PANSS, балла по шкале общей психопатологии PANSS, балла по шкале негативных симптомов PANSS, балла CGI-S, балла CGI-I, общего балла BNSS, общего балла CDSS, общего балла PSP и баллов в сферах личностных и социальных отношений PSP, самообслуживания PSP и беспокоящего и агрессивного поведения PSP.

[443] Действие 64 мг ролуперидона стало очевидным уже через 2 недели в отношении NSFS ($p \leq 0,002$) и в течение 4 недель в отношении общего балла PSP ($p \leq 0,1007$) и CGI-S ($p \leq 0,0032$) и продолжало повышаться в течение 12 недель периода ДС. Дальнейшее повышение наблюдали в течение 36 недель периода ОПИ в отношении балла факторов негативных симптомов PANSS. Анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект, показал, что снижение NSFS на 20% было зарегистрировано у 33% из группы 64 мг ролуперидона по сравнению с 17% из группы плацебо ($p \leq 0,049$; таблица 8), и снижение на 30% было зарегистрировано у 13% из группы 64 мг ролуперидона по сравнению с 4% из группы плацебо (незначимо). Аналогичным образом, увеличение на 7 пунктов и увеличение на 10 пунктов было зарегистрировано у 48% из группы 64 мг ролуперидона по сравнению с 30% из группы плацебо (незначимо).

[444] Частота рецидивов (во время периода ДС была самой низкой в группах, получавших 64 мг ролуперидона (7 [9%]) и 32 мг ролуперидона (5 [7%]), и сопоставимой с группой, получавшей плацебо (8 [10%])). Это согласуется с изменением в баллах позитивных симптомов PANSS, наблюдаемым при применении 64 мг ролуперидона, которое оставалось аналогичным таковому при применении плацебо (фиг. 1).

[445] Эти результаты подтверждают вывод о том, что ролуперидон в обеих дозах превосходил плацебо, и что наблюдаемые эффекты лечения являются истинными эффектами ролуперидона.

Период открытого исследования (ОПИ)

[446] Из 169 пациентов, завершивших 12-недельный период ДС, 142 (84%) были включены в 24-недельный период ОПИ. 98 пациентов, которые получали ролуперидон в течение периода ДС, продолжали получать дозу ролуперидона, которую они ранее получали (45 пациентов получали 32 мг и 53 пациента получали 64 мг), и пациентов, которые ранее получали плацебо, рандомизировали 1:1 для получения ролуперидона в дозе либо 32 мг, либо 64 мг. Из 44 пациентов из группы плацебо, которые приняли участие в 24-недельном периоде ОПИ, 25 пациентов получали 32 мг ролуперидона и 19 пациентов

получали 64 мг ролуперидона.

Результаты в период ОРИ.

[447] Всего 88 пациентов (28 в группе 32 мг ролуперидона во всей группе, 32 в группе 64 мг ролуперидона во всей группе, 15 в группе плацебо, которую перевели на 32 мг ролуперидона, и 13 в группе плацебо, которую перевели на 64 мг ролуперидона) завершили период ОРИ. В отношении PSM PANSS тенденция к улучшению продолжалась в течение периода ОРИ для пациентов в группах плацебо, которые перешли на лечение ролуперидоном, а также в течение всего периода исследования («ВИ») для пациентов, получавших лечение ролуперидоном с начала исследования.

[448] В течение периода ОРИ (при отсутствии контроля с помощью плацебо) наблюдали непрерывное улучшение при приеме ролуперидона в тех параметрах эффективности, для которых ранее продемонстрировали улучшение в течение периода ДС.

ПРИМЕР 3. Краткое описание Исследования № 2 фазы 3.

[449] Исследование № 2 (также называемое «MIN101C07») представляло собой рандомизированное ДС плацебо-контролируемое 12-недельное исследование фазы 3 в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности ролуперидона у пациентов в возрасте от ≥ 18 лет до ≤ 55 лет с негативными симптомами шизофрении с последующим 40-недельным открытым расширенным исследованием (ОРИ). Исследование состояло из периода скрининга до лечения продолжительностью до 28 дней (включая период вымывания антипсихотического средства), 12-недельного периода ДС плацебо-контролируемого исследования и 40-недельного периода ОРИ. Соответствующих критериям отбора пациентов (с негативными симптомами шизофрении от умеренной до тяжелой степени и стабильными позитивными симптомами, но без тяжелых симптомов подозрительности, беспокойства, враждебности, неконтактности или плохого контроля побуждений) рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения ролуперидона 32 мг QD, ролуперидона 64 мг QD (состав GR01/B, см. патент США № 11464744) или плацебо, перорально в течение 12 недель. Если пациенты проходили лечение антипсихотиками, они прекращали их прием, и у них был период вымывания в течение 2 дней до начала назначенного им исследуемого лечения. В течение 40-недельного дополнительного ОРИ, пациенты, которые изначально были рандомизированы в группу для получения 32 мг или 64 мг ролуперидона, продолжали получать ту же дозу, тогда как пациенты, которые изначально были рандомизированы в группу плацебо, перешли на получение 32 мг или 64 мг ролуперидона в соотношении 1:1.

[450] Краткое описание критериев включения в исследование.

[451] Диагноз/критерии заболевания/медицинское состояние:

Пациент должен был удовлетворять диагностическим критериям шизофрении, определенным в DSM-5, что устанавливали посредством полного психиатрического опросника в сочетании с Кратким международным нейропсихиатрическим опросником MINI.

Задokumentированный диагноз шизофрения в течение по меньшей мере 1 года до

скрининга в исследование.

Пациент был стабилен в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении в течение последних 6 месяцев по данным его лечащего врача и/или на основании документации в истории болезни или медицинской карте. Допускались пациенты с позитивными симптомами или без них, если эти симптомы были стабильными в течение последних 6 месяцев.

Пациент с баллом > 20 по подшкале негативных симптомов PANSS (исходной шкале PANSS [сумма N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7]) при скрининге (визит 1) и на исходном уровне (визит 3) И абсолютная разница < 4 пунктов между указанными 2 визитами.

[452] Лекарственные средства:

Пациенты могли принимать любой психотропный препарат до начала исследования, если прием психотропных препаратов был прекращен в начале фазы вымывания без риска для клинического статуса или безопасности пациента.

[453] Надежность/приверженность к лечению/согласие:

Пациент и законный представитель пациента, в соответствующих случаях, должны были предоставить информированное согласие до начала каких-либо процедур, связанных с исследованием, и пациент должен был быть оценен исследователем как способный понять требования исследования.

Имеет лицо, осуществляющее уход, члена семьи или медицинский персонал, которые могли бы предоставить информацию для оценки и поддержать пациента с точки зрения соблюдения протокола. Лицо, осуществляющее уход, должно часто контактировать с пациентом и не должно изменяться во время исследования.

По мнению исследователя, пациент и лицо, осуществляющее уход, были надежны и готовы сотрудничать при процедурах оценки.

[454] Пол

Мужчина или женщина.

Пациентки, которые не были способны к деторождению, определенные как женщины, которые находились в постменопаузе (определенной как спонтанная аменорея в течение по меньшей мере 1 года или спонтанная аменорея в течение по меньшей мере 6 месяцев, подтвержденная результатом анализа на фолликулостимулирующий гормон ≥ 40 МЕ/мл) или были необратимо стерильны (например, окклюзия маточных труб, гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия).

Пациентка, способная к деторождению, должна была иметь отрицательный результат анализа на беременность и должна была использовать двухбарьерный метод контрацепции.

[455] Возраст:

18-55 лет включительно.

[456] ИМТ:

< 35 кг/м² во время скрининга.

[457] Статус CYP2D6 P450:

Пациент должен был быть быстрым метаболизатором (нормальным) по CYP2D6 P450, определяемым как пациент, у которого есть по меньшей мере 1 функциональный аллель (например, *1 или *2), что определяют с помощью специфичного для данного исследования анализа генотипирования до введения первой дозы лекарственного средства.

[458] Насилие в анамнезе

В течение последнего 1 года не было случаев насилия в отношении себя или других лиц.

[459] Другое:

В настоящее время пациент был амбулаторным и не был госпитализирован в течение последних 6 месяцев по поводу острого обострения или ухудшения симптомов. Пациенты, госпитализированные в течение любого периода времени в течение последних 6 месяцев по социальным причинам или в настоящее время госпитализированные по социальным причинам, могли быть включены в исследование только с одобрения ответственного врача-специалиста Спонсора (в дополнение только для Украины должны были выполняться следующие критерии: пациент имел постоянное место жительства, был правоспособен и дееспособен, и у него было лицо, осуществляющее уход). Социальные причины должны были быть задокументированы в электронной индивидуальной регистрационной карте.

[460] Краткое описание критериев исключения

[461] Диагноз/критерии заболевания/медицинское состояние:

Присутствующее большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство или умственная отсталость (нарушения умственного развития, диагностированного к 14 годам).

Пациент с баллом по шкале PANSS > 4 признака: P4 возбуждение/гиперактивность; P6 подозрительность/преследование; P7 враждебность; G8 неконтактность; G14 плохой контроль побуждений.

Балл по Шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари > 6. - Балл \geq 2 по любому из 2 признаков 1, 2 или 3 или балл \geq 3 по признаку 4 шкалы оценки акатизии Барнса (BARS).

[462] Лекарственные средства:

Пациент, который не мог прекратить прием психотропных препаратов, кроме разрешенных.

Пациент, который получал клозапин в течение 6 месяцев до скринингового визита, за исключением случаев, когда его применяли для лечения бессонницы в дозах \leq 100 мг в день.

Пациент, который получал лечение антипсихотическим препаратом длительного действия или депо-формы, за исключением случаев, когда его следующая запланированная доза должна была быть введена во время периода скрининга согласно протоколу и могла быть пропущена, чтобы обеспечить достаточное вымывание перед получением исследуемого лекарственного средства.

[463] Другие медицинские состояния:

Заболевание пациента было обусловлено прямыми физиологическими эффектами

вещества (например, наркотика или лекарственного препарата) или общим состоянием здоровья.

Пациент, который проходил электросудорожную терапию, стимуляцию блуждающего нерва или повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию в течение 6 месяцев до скринингового визита, или которому была назначена электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва или повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция в любой момент времени в ходе исследования.

Пациент со значительным другим серьезным или нестабильным неврологическим, нейрохирургическим (например, травмой головы), метаболическим, печеночным, почечным, гематологическим, легочным, сердечно-сосудистым, метаболическим, желудочно-кишечным или урологическим расстройством в анамнезе.

Пациент с наличием в анамнезе судорожных припадков (пациент с единичным эпизодом детских фебрильных судорог в анамнезе может быть включен в это исследование).

Пациент с клинически значимыми отклонениями от нормы в результатах общего анализа крови, биохимического анализа крови, электрокардиограммы или медицинского осмотра, которые не были устранены до визита исходного уровня, которые, по мнению исследователя, могут помешать участию в исследовании.

Текущая системная инфекция (например, гепатит В, гепатит С, ВИЧ, туберкулез). Пациенты с положительным результатом анализа на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В и отрицательным результатом анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В могли быть включены в исследование, если уровни аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы/сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы и аспартатаминотрансферазы/сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы) не превышали $2 \times$ верхнюю границу нормы (ВГН).

Пациент, который нуждался или мог нуждаться в сопутствующем лечении любым другим лекарственным средством, которое, вероятно, увеличивает интервал QT (например, пароксетином, флуоксетином, дулоксетином, амиодароном).

Пациент, которому требовалось лекарственное средство, ингибирующее CYP2D6 или CYP3A4.

Пациент с клинически значимой аномалией ЭКГ, которая могла быть проблемой для безопасности в исследовании, включая значение интервала QT, скорректированное с учетом ЧСС, с использованием $QTcF > 430$ мсек для мужчин и > 450 мсек для женщин.

Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе на основании медицинского анамнеза или результатов ЭКГ при Скрининге.

Семейный или личный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или наличие дополнительных факторов риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациент, анализ лабораторных показателей безопасности которого выявил одно или более из следующего: калий $< 3,40$ ммоль/л, или кальций $< 2,07$ ммоль/л, или магний $< 0,70$ ммоль/л.

Пациенты с обмороками невыясненной этиологии.

[464] Пол:

Женщина, способная к деторождению, или мужчина, которые не хотят или не могут использовать приемлемые методы контрацепции.

Женщина с положительным результатом теста на беременность, кормящая или планирующая беременность во время проведения исследования.

[465] Употребление наркотиков:

У пациента в анамнезе было расстройство, связанное с употреблением наркотиков, в течение 3 месяцев до скринингового визита (за исключением кофеина и курения сигарет).

Положительный результат анализа мочи на наркотики (кокаин, метадон, амфетамины, каннабиноиды, опиаты, бензодиазепины и барбитураты), трициклические антидепрессанты и алкоголь (кроме рецептурных бензодиазепинов).

[466] Суицидальное поведение в анамнезе:

Наличие в настоящее время или в недавнем анамнезе серьезного суицидального поведения в течение последнего года.

[467] Другое:

Пациент, который участвовал в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скрининга, или ранее получал ролуперидон, или ранее участвовал в > 2 клинических исследованиях экспериментального лекарственного средства в течение последних 2 лет (предыдущее участие в 3 клинических исследованиях экспериментального лекарственного средства должно было быть одобрено Спонсором до определения соответствия критериям участия).

[468] Распределение пациентов

[469] Всего было рандомизировано 515 пациентов, 513 пациентов получали лечение (172 пациента получали плацебо, 170 пациентов получали 32 мг ролуперидона и 171 пациент получал 64 мг ролуперидона) в течение периода ДС. Эти 513 пациентов были включены в популяцию ИТТ. Демографические характеристики были сопоставимы между 3 группами лечения по возрасту, полу, расовой принадлежности и ИМТ. Общий средний возраст пациентов составлял 41 год (диапазон: от 18 до 55 лет), 61% пациентов были мужчинами, 88% пациентов принадлежали к белой расе, и средний ИМТ составлял 26 кг/м². Все пациенты, которых планировали включить в исследование, должны были быть быстрыми метаболиторами по CYP2D6 (в качестве стратегии минимизации риска удлинения интервала QT у пациентов, принимающих ролуперидон). Все характеристики заболевания на момент включения в исследование, включая NSFS, общий балл PSP, CGI-S и общий балл и баллы по подшкалам PANSS, были сопоставимы между 3 группами лечения. Общий средний балл NSFS составлял 25, средний балл PSP составлял 53, средний балл CGI-S составлял 4, средний общий балл PANSS составлял 79, средний балл по подшкале негативных симптомов PANSS составлял 27, и средний балл по подшкале позитивных симптомов PANSS составлял 14.

Результаты в периоде ДС

[470] В общей сложности 379 из 515 пациентов (74%) завершили период ДС исследования к неделе 12 лечения со сходной долей во всех группах лечения: 130 из 172 пациентов (76%) в группе плацебо, 123 из 170 пациентов (72%) в группе 32 мг ролуперидона и 126 из 171 пациента (74%) в группе 64 мг ролуперидона. Наиболее частой причиной прекращения участия пациента в исследовании во всех группах лечения был отзыв согласия (17% пациентов в группе плацебо, 19% пациентов в группе 32 мг и 23% пациентов в группе 64 мг). Вследствие проблем с целостностью данных, выявленных при оценке в слепом режиме данных из одного центра проведения клинического исследования, все данные пациентов из этого центра были исключены, что привело к получению модифицированной популяции ИТТ (mITT). Популяция mITT включала 496 пациентов: 167 пациентов получали плацебо и 32 мг ролуперидона каждый, и 162 пациента получали 64 мг ролуперидона.

[471] Ролуперидон, как правило, хорошо переносился, и никаких новых сигналов по безопасности не было обнаружено. Частота НЯВЛ была немного выше в группах, получавших ролуперидон, чем в группе, получавшей плацебо, в течение периода ДС (42% в группе, получавшей 32 мг ролуперидона, 37% в группе, получавшей 64 мг ролуперидона, и 33% в группе, получавшей плацебо). Большинство зарегистрированных НЯВЛ относились к системно-органным классам (СОК) психических расстройств. Наиболее часто регистрируемыми НЯВЛ были бессонница, шизофрения, тревога, беспокойство и головная боль. Ролуперидон не вызывал значительного изменения лабораторных параметров безопасности, включая пролактин. Он не вызывал значительного изменения основных показателей жизнедеятельности, включая массу тела и окружность талии. Наблюдали дозозависимое удлинение интервала QT, и подавляющее большинство клинически значимых удлинений интервала QT наблюдали при дозе 64 мг. В общей сложности 6 пациентов соответствовали критериям прекращения лечения вследствие удлинения интервала QT, и 4 из этих 6 пациентов были исключены из исследования вследствие такого удлинения. Остальные 2 пациента были исключены из исследования по другим причинам до подтверждения у них удлинения интервала QT.

[472] Результаты оценки эффективности в данном исследовании обобщены ниже в таблице 9.

Таблица 9. Исследование MIN-101C07 - краткое описание и изменение относительно исходного уровня первичной, ключевой и выбранной вторичной и конечной точек, неделя 12.

Изменение относительно исходного уровня (средние значения по МНК [SEM])	Ролуперидон		р-значение		Размер эффекта ^a		
			Ролуперидон по сравнению с плацебо		Ролуперидон по сравнению с плацебо		
	Плацебо (N=172)	32 мг (N=170)	64 мг (N=171)	32 мг	64 мг	32 мг	64 мг
Первичная							
конечная точка							
NSFS (ITT)	-3,5 (0,34)	-4,0 (0,35)	-4,3 (0,34)	0,259	0,064	0,13	0,21
NSFS (mITT)	-3,5 (0,35)	-4,0 (0,35)	-4,5 (0,35)	0,286	0,044	0,13	0,26
Ключевая							
вторичная							
конечная точка							
Общий балл PSP (ITT)	3,9 (0,73)	4,5 (0,75)	6,1 (0,73)	0,542	0,021	0,07	0,27
Общий балл PSP (mITT)	3,8 (0,75)	4,4 (0,77)	6,2 (0,77)	0,551	0,017	0,07	0,29
Вторичные и							
поисковые							
конечные точки							
Общее							
клиническое							
впечатление	о-0,3 (0,06)	-0,4 (0,06)	-0,5 (0,06)	0,221	0,073	0,12	0,24
тяжести							
заболевания							
Конструкции и							
подшкалы PANSS							
Общий балл	-5,5 (0,84)	-7,1 (0,87)	-7,4 (0,85)	0,168	0,098	0,17	0,20
Подшкала оценки							
негативных	-3,8 (0,35)	-4,2 (0,35)	-4,7 (0,35)	0,392	0,046	0,10	0,23
симптомов							
Подшкала оценки							
позитивных	-0,2 (0,25)	-0,3 (0,26)	-0,4 (0,25)	0,783	0,478	0,04	0,07
симптомов							
Подшкала общей							
психопатологии	-1,7 (0,45)	-2,8 (0,47)	-2,3 (0,46)	0,092	0,380	0,22	0,12

Изменение относительно исходного уровня (средние значения по МНК [SEM])	р-значение						Размер эффекта ^a	
	Ролуперидон			Ролуперидон по сравнению с плацебо		Ролуперидон по сравнению с плацебо		
	Плацебо (N=172)	32 мг (N=170)	64 мг (N=171)	32 мг	64 мг	32 мг	64 мг	
Сферы PSP								
Самообслуживание	-0,3 (0,06)	-0,4 (0,06)	-0,3 (0,06)	0,261	0,819	0,15	0,04	
Социально-полезная деятельность	-0,3 (0,05)	-0,3 (0,06)	-0,4 (0,05)	0,865	0,047	0,02	0,18	
Личностные и социальные отношения	-0,3 (0,06)	-0,4 (0,06)	-0,3 (0,06)	0,076	0,501	0,15	0,00	
Беспокоящее и агрессивное поведение	0,0 (0,05)	0,0 (0,05)	0,0 (0,05)	0,961	0,186	0,00	-0,07	
Общее клиническое впечатление об улучшении ^b	3,3 (0,08)	3,4 (0,08)	3,3 (0,08)	0,683	0,746	-0,12	0,02	
Шкала оценки депрессии при шизофрении	0,1 (0,13)	-0,2 (0,13)	-0,1 (0,13)	0,093	0,139	0,21	0,14	
Калгари								
Общая беглость речи ^c	2,4 (0,64)	3,9 (0,66)	1,7 (0,63)	0,067	0,327	0,21	-0,10	
Анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект ^d								
Количество пациентов со снижением балла NSFS на 20% на	30/128 (23%)	32/116 (28%)	48/122 (39%)	0,418	0,006	0,05	0,17	

неделе 12

Количество

пациентов со снижением балла NSFS на 30% на	17/128 (13%)	14/116 (12%)	24/122 (20%)	0,807	0,160	0,04	0,09
---	-----------------	-----------------	-----------------	-------	-------	------	------

неделе 12

Количество

пациентов с улучшением на 7 пунктов общего балла PSP на	37/128 (29%)	37/116 (32%)	50/122 (41%)	0,589	0,032	0,03	0,13
--	-----------------	-----------------	-----------------	-------	--------------	------	------

неделе 12

Количество

пациентов с улучшением на 10 пунктов общего балла	28/128 (22%)	26/116 (22%)	37/122 (30%)	0,894	0,090	0,01	0,10
--	-----------------	-----------------	-----------------	-------	-------	------	------

общего балла

PSP на неделе 12

^a Cohen's d (Cohen, J. (1988). Statistical power analysis (2nd ed.). Hillsdale NJ: Erlbaum.)

^b Наблюдаемые данные, проанализированные с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM) с исходным баллом CGI-S в качестве ковариаты.

^c На основании суммы по 3 испытаниям.

^d Cohen's w. (Cohen, J. (1988). Statistical power analysis (2nd ed.). Hillsdale NJ: Erlbaum.)

[473] Статистически значимое изменение балла NSFS от исходного уровня до недели 12 для дозы 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо наблюдали в популяции mITT. Нескорректированное статистическое превосходство также наблюдали на неделях 4 и 8 для общего балла NSFS и PSP, несмотря на больший, чем ожидалось, ответ на плацебо в баллах NSFS.

[474] Кроме того, статистически значимые улучшения (нескорректированные) в баллах NSFS относительно исходного уровня наблюдали через 4 и 8 недель в группе 64 мг ролуперидона и через 4 недели в группе 32 мг ролуперидона по сравнению с плацебо как для популяции ITT, так и для популяции mITT.

[475] Для ключевой вторичной конечной точки эффективности - изменения относительно исходного уровня общего балла PSP к неделе 12 - продемонстрировала номинальное статистически значимое улучшение в группе, получавшей 64 мг ролуперидона (среднее значение отличия от плацебо, рассчитанное методом наименьших квадратов (МНК): 2,2 [95% ДИ: 0,3, 4,1], $p \leq 0,021$) для популяции ITT.

[476] Анализы других вторичных и поисковых конечных точек также продемонстрировали статистически значимое улучшение на неделе 12 для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с группой, получавшей плацебо, в отношении изменения относительно исходного уровня балла по подшкале негативных симптомов PANSS, балла эмоциональности NSFS, балла факторов позитивных симптомов PANSS по Мардеру и балла в сфере PSP «социально-полезная деятельность», все в популяции ITT. Анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект, показал, что снижение NSFS на 20% было зарегистрировано у 39% из группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с 23% из группы, получавшей плацебо ($p \leq 0,006$), и снижение на 30% было зарегистрировано у 20% из группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с 13% из группы, получавшей плацебо (таблица 9).

[477] Аналогичным образом, повышение общего балла PSP на 7 пунктов было зарегистрировано у 20% из группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с 13% из группы плацебо ($p \leq 0,032$), и повышение на 10 пунктов было зарегистрировано у 30% из группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с 22% из группы плацебо (незначимо).

[478] Процентная доля пациентов, у которых произошел рецидив в популяции ITT, была сопоставима в группах плацебо (8 [5%]) и 64 мг ролуперидона (9 [5%]) и выше в группе 32 мг ролуперидона (18 [11%]) (см. таблицу 10).

Таблица 10. Исследование MIN-101C07 - краткое описание частоты рецидивов в двойном слепом периоде, популяция ITT.

	Плацебо (N=172)	Ролуперидон		Итого (N=513)	
		32 мг (N=170)	64 мг (N=171)		Всего (N=341)
Пациенты, у которых произошел рецидив	8 (5%)	18 (11%)	9 (5%)	27 (8%)	35 (7%)
р-значение логистической регрессии ^a		0,090	0,929	0,345	
Дни до рецидива (оценки по Каплану-Майеру)					
n (количество цензурированных)	172 (164)	170 (152)	171 (162)	341 (314)	513 (478)
Среднее значение	79,8	124,9	82,1	127,8	129,1
SE	0,91	2,87	1,13	1,78	1,34
Медиана	н/п	137,0	н/п	137,0	137,0
95% ДИ	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п
Q1, Q3	н/п	137,0, 137,0	н/п	137,0, 137,0	137,0, 137,0
р-значение ^b	0,190				

SAP=план статистического анализа; SE=стандартная ошибка; Q=квартиль.

^a р-значение получено с использованием логистической регрессии с лечением в качестве фактора и общим баллом PANSS на исходном уровне в качестве ковариаты.

^b р-значение получено с использованием критерия отсутствия разницы в лечении на основании модели пропорциональных рисков Кокса с ковариатами группы лечения и общего балла PANSS на исходном уровне.

Примечание. Рецидив включает пациентов, которые могли не быть включены в подтвержденный перечень случаев рецидива, но которые прекратили лечение по причине НЯ, которые считаются связанными с рецидивом, как указано в плане статистического анализа (SAP).

[479] Это соответствовало изменению, наблюдаемому в баллах позитивных симптомов PANSS при приеме 64 мг ролуперидона, которое оставалось аналогичным таковому при приеме плацебо (фиг. 4). Среди пациентов, у которых произошел рецидив, среднее количество дней до рецидива составило 79,8 дня в группе плацебо и 82,1 дня и 124,9 дня в группах 64 мг и 32 мг ролуперидона, соответственно (таблица 10 (выше) и фиг.

б).

[480] Для исследования MIN-101C07 данные, представленные выше, подтверждают вывод о том, что 64 мг ролуперидона превосходили плацебо, и что наблюдаемый эффект лечения является истинным эффектом ролуперидона.

Период открытого исследования

[481] Распределение пациентов: Из 379 пациентов, завершивших 12-недельный период ДС, 333 пациента приняли участие в 40-недельном периоде ОРИ, в том числе 107 пациентов, получавших 32 мг ролуперидона на протяжении всего исследования, 104 пациента, получавших 64 мг ролуперидона на протяжении всего исследования, 59 пациентов, получавших плацебо в период ДС и перешедших на 32 мг ролуперидона в период ОРИ, и 63 пациента, получавших плацебо в период ДС и перешедших на 64 мг ролуперидона в период ОРИ.

[482] Всего 202 пациента (72 в группе 32 мг ролуперидона на протяжении всего исследования, 59 в группе 64 мг ролуперидона на протяжении всего исследования, 35 в группе плацебо с переходом на 32 мг ролуперидона, и 36 в группе плацебо с переходом на 64 мг ролуперидона) завершили период ОРИ.

Результаты в период ОРИ.

[483] Балл NSFS продолжал улучшаться во всех группах лечения в течение периода ОРИ, и эффект лечения сохранялся до недели 52, когда продолжали вводить исследуемый препарат. Аналогичным образом, наблюдали непрерывное улучшение общего балла PSP в течение периода ОРИ. Результаты для дополнительных вторичных и поисковых конечных точек в периоде ОРИ продемонстрировали либо непрерывное улучшение, либо сохранение стабильности относительно периода ДС.

[484] Количество (процент) пациентов, у которых произошел рецидив, в популяции ИТТ было низким во всех 3 группах лечения (6 [5%] для всех, перешедших с плацебо на ролуперидон, 9 [8%] для 32 мг ролуперидона и 10 [10%] для 64 мг ролуперидона) (таблица 11). Среди пациентов, у которых произошел рецидив, среднее количество дней до рецидива составило 260,4 в группе плацебо, перешедшей на ролуперидон, 232,4 в группе, получавшей 32 мг ролуперидона, и 186,7 в группе, получавшей 64 мг ролуперидона. Время до рецидива в течение периода ОРИ показано в таблице 11 и на фиг. 7.

Таблица 11. Исследование MIN-101C07 - краткое описание частоты рецидивов в периоде открытого исследования, популяция ИТТ.

	От плацебо в ДС к ролуперидону в ОРИ			Ролуперидон на протяжении всего исследования			Итого (N=333)
	32 мг (N=59)	64 мг (N=63)	Всего (N=122)	32 мг (N=107)	64 мг (N=104)	Всего (N=211)	
Пациенты, у которых произошел рецидив	6 (10%)	0	6 (5%)	9 (8%)	10 (10%)	19 (9%)	25 (8%)
Дни до рецидива (оценки по Каплану-Майеру)							
n (количество цензурированных)	59 (53)	63 (63)	122 (116)	107 (98)	104 (94)	211 (192)	333 (308)
Среднее значение	253,6	н/п	260,4	232,4	186,7	230,9	254,1
SE	6,98	н/п	3,50	4,86	3,67	3,45	2,77
Медиана	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п
95% ДИ	н/п - н/п	н/п - н/п	н/п - н/п	н/п - н/п	н/п - н/п	н/п - н/п	н/п - н/п
Q1, Q3	н/п, н/п	н/п, н/п	н/п, н/п	н/п, н/п	н/п, н/п	н/п, н/п	н/п, н/п

НЯ - нежелательное явление; ДИ - доверительный интервал; ДС - двойное слепое исследование; ИТТ - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; н/п - неприменимо; ОРИ - открытое исследование; SAP - план статистического анализа; SE - стандартная ошибка; Q - квартиль.

Примечание. Рецидив включает пациентов, которые могли не быть включены в подтвержденный перечень случаев рецидива, но которые прекратили лечение по причине НЯ, которые считаются связанными с рецидивом, как указано в плане статистического анализа (SAP).

[485] ПРИМЕР 4. Сравнение и анализы результатов в исследованиях № 1 и № 2.

[486] Данные по эффективности из исследований № 1 и № 2 объединяли. Большинство пациентов в объединенной популяции ИТТ завершили период ДС (всего 502 пациента, 66,3%), при этом проценты в каждой группе лечения были сходными (плацебо:

69,8%, 32 мг ролуперидона: 65,3% и 64 мг ролуперидона: 63,8%) (таблица 12). Большинство (62,7%) из тех, кто завершил период ДС, вступили в период ОРИ. Наиболее распространенной причиной прекращения участия в исследовании в течение периода ДС среди пациентов в целом был отзыв согласия (15,6%), за которыми следовали нежелательные явления (7,3%) и отсутствие эффективности (5,4%) (таблица 12). Процентная доля пациентов, которые отзывали согласие, была сопоставима во всех группах лечения. Примерно в два раза больше пациентов в группах, получавших ролуперидон (32 мг: 8,5%; 64 мг: 9,1%), прекратили участие в исследовании по причине нежелательных явлений по сравнению с пациентами в группе, получавшей плацебо (4,3%). Большее количество пациентов в группе плацебо прекратили участие в исследовании по причине отсутствия эффективности (6,7%), чем в группах ролуперидона (32 мг: 4,4%; 64 мг: 5,1%). Малое количество пациентов, которые прекратили участие в исследовании по причине отсутствия эффективности или отзыва согласия, вероятно, отражает низкий уровень ухудшения позитивных симптомов.

Таблица 12. Распределение пациентов - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

	Ролуперидо				Итого (N=757) n (%)
	Плацебо (N=255) n (%)	n		Всего (N=502) n (%)	
		32 мг (N=248) n (%)	64 мг (N=254) n (%)		
Завершили период двойного слепого исследования					
Да	178 (69,8)	162 (65,3)	162 (63,8)	324 (64,5)	502 (66,3)
Нет	77 (30,2)	86 (34,7)	92 (36,2)	178 (35,5)	255 (33,7)
Причина выхода пациента из периода двойного слепого исследования					
Нежелательное явление	11 (4,3)	21 (8,5)	23 (9,1)	44 (8,8)	55 (7,3)
Смерть	0	1 (0,4)	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Утрачен контакт с пациентом для последующего наблюдения	1 (0,4)	4 (1,6)	3 (1,2)	7 (1,4)	8 (1,1)
Несоблюдение режима лечения	4 (1,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)	6 (0,8)
Пациент переехал за пределы региона	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,8)	6 (0,8)
Недостаточная эффективность	17 (6,7)	11 (4,4)	13 (5,1)	24 (4,8)	41 (5,4)
Отозвал согласие	35 (13,7)	40 (16,1)	43 (16,9)	83 (16,5)	118 (15,6)
Нарушение протокола	2 (0,8)	1 (0,4)	4 (1,6)	5 (1,0)	7 (0,9)
Решение врача	0	2 (0,8)	0	2 (0,4)	2 (0,3)
Другое	5 (2,0)	3 (1,2)	3 (1,2)	6 (1,2)	11 (1,5)

Примечание. ИТТ определена как все пациенты, которым было назначено

исследуемое лекарственное средство и которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства.

[487] Сходная доля пациентов в каждой группе лечения ОРИ вошла в период ОРИ из периода ДС (диапазон: от 61,3% до 65,6%) (таблица 13). Наиболее распространенной причиной прекращения участия в периоде ОРИ среди пациентов был отзыв согласия (93 пациента, 12,3%), за которым следуют нежелательное явление (45 пациентов, 5,9%) и отсутствие эффективности (16 пациентов, 2,1%). Процентные доли пациентов, которые отзывали согласие, прекратили участие в исследовании по причине нежелательных явлений или прекратили участие в исследовании по причине отсутствия эффективности, были сопоставимыми во всех группах лечения.

Таблица 13. Распределение пациентов - период открытого исследования, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	От плацебо в ДС к ролуперидону в ОРИ			Ролуперидон в любое время		
	32 мг (N=128) n (%)	64 мг (N=127) n (%)	Всего (N=255) n (%)	32 мг (N=376) n (%)	64 мг (N=381) n (%)	Всего (N=757) n (%)
	Завершили период ДС	88 (68,8)	90 (70,9)	178 (69,8)	250 (66,5)	252 (66,1)
Вошли в период ОРИ	84 (65,6)	82 (64,6)	166 (65,1)	236 (62,8)	239 (62,7)	475 (62,7)
Завершили период ОРИ						
Да	50 (39,1)	49 (38,6)	99 (38,8)	150 (39,9)	140 (36,7)	290 (38,3)
Нет	34 (26,6)	33 (26,0)	67 (26,3)	86 (22,9)	99 (26,0)	185 (24,4)
Причина выхода пациента из периода ОРИ						
Нежелательное явление	8 (6,3)	5 (3,9)	13 (5,1)	21 (5,6)	24 (6,3)	45 (5,9)
Утрачен контакт с пациентом для последующего наблюдения	4 (3,1)	3 (2,4)	7 (2,7)	5 (1,3)	9 (2,4)	14 (1,8)
Несоблюдение режима лечения	0	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Пациент переехал за пределы региона	0	1 (0,8)	1 (0,4)	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Недостаточная эффективность	4 (3,1)	2 (1,6)	6 (2,4)	8 (2,1)	8 (2,1)	16 (2,1)
Отозвал согласие	18 (14,1)	17 (13,4)	35 (13,7)	47 (12,5)	46 (12,1)	93 (12,3)

Нарушение протокола	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Другое	0	4 (3,1)	4 (1,6)	3 (0,8)	9 (2,4)	12 (1,6)

ДС - двойное слепое исследование; ИТТ - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; ОРИ - открытое исследование.

[488] Демографические и исходные характеристики были хорошо сбалансированы между группами лечения в периоде ДС (таблица 14). У большинства (всего 85,7%) пациентов была умеренная степень тяжести негативных симптомов шизофрении (от 20 до менее 30 баллов по шкале NSFS).

Таблица 14. Демографические данные и исходные характеристики - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

	Ролуперидон				
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	Всего (N=502)	Итого (N=757)
Возраст на момент подписания информированного согласия					
N	255	248	254	502	757
Среднее значение (SD)	40,3 (9,16)	40,4 (9,67)	40,7 (9,70)	40,5 (9,68)	40,4 (9,50)
Медиана	41,0	41,5	42,0	42,0	41,0
Мин., макс.	18, 59	18, 59	18, 59	18, 59	18, 59
Возрастная группа, n (%)					
≤ 40	124 (48,6)	115 (46,4)	112 (44,1)	227 (45,2)	351 (46,4)
> 40	131 (51,4)	133 (53,6)	142 (55,9)	275 (54,8)	406 (53,6)
Пол, n (%)					
Мужчины	154 (60,4)	147 (59,3)	151 (59,4)	298 (59,4)	452 (59,7)
Женщины	101 (39,6)	101 (40,7)	103 (40,6)	204 (40,6)	305 (40,3)
Раса, n (%)					
Американские индейцы или коренные жители Аляски	0	1 (0,4)	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Азиаты	0	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,3)
Черные или афроамериканцы	20 (7,8)	19 (7,7)	18 (7,1)	37 (7,4)	57 (7,5)
Коренные гавайцы или другие	0	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)	3 (0,4)

жители тихоокеанских регионов

Белые	235 (92,2)	225 (90,7)	234 (92,1)	459 (91,4)	694 (91,7)
Этническая принадлежность, n (%)					
Испанское или латиноамериканское происхождение	3 (1,2)	5 (2,0)	4 (1,6)	9 (1,8)	12 (1,6)
Не испанское и не латиноамериканское происхождение	169 (66,3)	165 (66,5)	167 (65,7)	332 (66,1)	501 (66,2)
Не собирали ^a	83 (32,5)	78 (31,5)	83 (32,7)	161 (32,1)	244 (32,2)
ИМТ, среднее значение (SD) (кг/м ²)	25,9 (4,24)	25,5 (4,36)	25,7 (4,13)	25,6 (4,24)	25,7 (4,24)
Группа ИМТ, n (%)					
< 25	129 (50,6)	121 (48,8)	113 (44,5)	234 (46,6)	363 (48,0)
< 18,5	3 (1,2)	6 (2,4)	5 (2,0)	11 (2,2)	14 (1,8)
от 18,5 до < 25	126 (49,4)	115 (46,4)	108 (42,5)	223 (44,4)	349 (46,1)
от 25 до < 30	74 (29,0)	82 (33,1)	97 (38,2)	179 (35,7)	253 (33,4)
≥ 30	52 (20,4)	45 (18,1)	43 (16,9)	88 (17,5)	140 (18,5)
Метаболизатор CYP2D6 ^b , n (%)					
Плохой	0	0	0	0	0
Нормальный/быстрый	246 (96,5)	243 (98,0)	243 (95,7)	486 (96,8)	732 (96,7)
Промежуточный	1 (0,4)	0	2 (0,8)	2 (0,4)	3 (0,4)
Сверхбыстрый	5 (2,0)	5 (2,0)	9 (3,5)	14 (2,8)	19 (2,5)
Другое	3 (1,2)	0	0	0	3 (0,4)
Среднее значение (SD) NSFS	24,6 (3,37)	25,3 (3,67)	25,3 (3,51)	25,3 (3,59)	25,0 (3,53)

Ролуперидон					
	Плацебо	32 мг	64 мг	Всего	Итого
	(N=255)	(N=248)	(N=254)	(N=502)	(N=757)
Группа с исходным баллом NSFS, n (%)					
< 20	13 (5,1)	12 (4,8)	8 (3,1)	20 (4,0)	33 (4,4)
от ≥ 20 до < 30	222 (87,1)	206 (83,1)	221 (87,0)	427 (85,1)	649 (85,7)
≥ 30	20 (7,8)	30 (12,1)	25 (9,8)	55 (11,0)	75 (9,9)
от ≥ 30 до < 40	20 (7,8)	30 (12,1)	25 (9,8)	55 (11,0)	75 (9,9)
от ≥ 40 до < 49	0	0	0	0	0
Средний (SD) балл CGI-S	4,1 (0,63)	4,1 (0,62)	4,1 (0,64)	4,1 (0,63)	4,1 (0,63)
Группа с исходным баллом CGI-S, n (%)					
< 4	36 (14,1)	29 (11,7)	36 (14,2)	65 (12,9)	101 (13,3)
≥ 4	219 (85,9)	219 (88,3)	218 (85,8)	437 (87,1)	656 (86,7)
от 4 до 5	213 (83,5)	211 (85,1)	210 (82,7)	421 (83,9)	634 (83,8)
≥ 6	6 (2,4)	8 (3,2)	8 (3,1)	16 (3,2)	22 (2,9)
Предшествующий терапия антипсихотиками ^c , n (%)					
Принимающие антипсихотические лекарственные средства до начала исследования					
245 (96,1)	242 (97,6)	242 (95,3)	484 (96,4)	729 (96,3)	
Не принимающие антипсихотические лекарственные средства до начала исследования					
10 (3,9)	6 (2,4)	12 (4,7)	18 (3,6)	28 (3,7)	

ИМТ - индекс массы тела; CGI-S - шкала общего клинического впечатления - степень тяжести; CYP2D6 - цитохром P450 2D6; ИТТ - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; NSFS - балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру; SD - стандартное отклонение.

^a Данные об этнической принадлежности не были собраны в исследовании № 1.

^b Генотип оценивали во время первого скринингового визита и повторно эти данные не собирали во время второго визита.

^c Пациент, который принимал антипсихотические лекарственные средства до начала исследования, определен как пациент, который принимал антипсихотические лекарственные средства, прием которых был прекращен во время периода вымывания фазы до лечения, как описано в протоколах исследования.

[489] Предшествующая лекарственная терапия

[490] Почти все пациенты ранее принимали лекарственные средства (98,4%), что наблюдалось во всех группах лечения (> 97% пациентов в каждой группе). Большинство

пациентов, как и ожидалось, принимали антипсихотические лекарственные средства. Антипсихотические лекарственные средства, принимаемые > 10% пациентов в целом, представляли собой рисперидон (40,3%), оланзапин (19,8%), арипипразол (14,0%), галоперидол (13,6%) и амисульприд (10,8%) и были равномерно распределены по группам лечения.

Сравнение результатов оценки эффективности во всех исследованиях

[491] Комплексный анализ, подтверждающий эффективность ролуперидона в качестве средства лечения негативных симптомов шизофрении у взрослых, представлен ниже. Обзор результатов комплексного анализа эффективности представлен в таблице 15. Клиническая эффективность 64 мг ролуперидона, который вводят один раз в день, продемонстрирована результатами первичной конечной точки эффективности NSFS и подтверждается результатами общего балла PSP, а также CGI-S и CGI-I.

Таблица 15. Обзор комплексных анализов эффективности ролуперидона - краткое описание и изменение относительно исходного уровня первичных и выбранных ключевых конечных точек, неделя 12 (популяции ITT).

	Изменение относительно исходного уровня (средние значения по МНК [SEM])			p-значение	
	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Ролуперидон по сравнению с плацебо	
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	32 мг	64 мг
Первичная конечная точка					
NSFS	-2,6 (0,25)	-3,5 (0,26)	-3,9 (0,26)	0,023	< 0,001
Ключевая вторичная конечная точка					
Общий балл PSP	2,8 (0,69)	3,3 (0,71)	6,4 (0,69)	0,614	< 0,001
Вторичные и поисковые конечные точки					
Конструкции и подшкалы PANSS					
Общий балл	-3,5 (0,69)	-5,5 (0,71)	-6,3 (0,70)	0,051	0,004
Подшкала оценки негативных симптомов	-2,8 (0,26)	-3,6 (0,27)	-4,1 (0,27)	0,050	< 0,001
Подшкала оценки позитивных симптомов	0,2 (0,21)	-0,1 (0,21)	-0,2 (0,21)	0,394	0,190
Подшкала общей психопатологии	-1,1 (0,36)	-2,0 (0,37)	-2,2 (0,37)	0,088	0,038
Балл эмоциональности NSFS	-1,0 (0,12)	-1,3 (0,13)	-1,6 (0,13)	0,048	< 0,001
Балл выражения эмоций NSFS	-1,7 (0,16)	-2,2 (0,16)	-2,3 (0,16)	0,051	0,011
Сферы PSP					
Самообслуживание	-0,2 (0,05)	-0,3 (0,05)	-0,3 (0,05)	0,112	0,167
Социально-полезная деятельность	-0,2 (0,05)	-0,3 (0,05)	-0,4 (0,05)	0,665	0,005

Личностные и социальные отношения	-0,2 (0,05)	-0,3 (0,05)	-0,4 (0,05)	0,138	0,024
Беспокоящее и агрессивное поведение	-0,0 (0,04)	-0,1 (0,04)	-0,0 (0,04)	0,258	0,496
Общее клиническое впечатление о тяжести заболевания	-0,2 (0,05)	-0,3 (0,05)	-0,4 (0,05)	0,084	0,007
Общее клиническое впечатление об улучшении ^b	3,6 (0,06)	3,5 (0,07)	3,4 (0,07)	0,760	0,037

	Изменение относительно исходного уровня (средние значения по МНК [SEM])			р-значение	
	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Ролуперидон по сравнению с плацебо	
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	32 мг	64 мг
Анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект ^c					
Количество пациентов со снижением балла NSFS на 20% на неделе 12	43/182 (24%)	51/167 (31%)	68/176 (39%)	0,136	0,002
Количество пациентов со снижением общего балла PANSS на 20% на неделе 12	16/182 (9%)	24/167 (14%)	34/176 (19%)	0,100	0,005
Количество пациентов с улучшением на 7 баллов общего балла PSP на неделе 12	53/180 (29%)	54/166 (33%)	76/176 (43%)	0,442	0,005

CGI-S - шкала общего клинического впечатления - степень тяжести, МНК - метод наименьших квадратов; MMRM - смешанная модель повторных измерений; NSFS - балл по шкале факторов негативных симптомов; PANSS - шкала позитивных и негативных синдромов, PSP - шкала личностного и социального функционирования; SEM - стандартная ошибка среднего.

^a На основании Cohen's d.

^b Наблюдаемые данные, проанализированные с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM) с исходным баллом CGI-S в качестве ковариаты.

^c Размер эффекта основан на Cohen's W.

NSFS

[492] Первичной конечной точкой эффективности было изменение NSFS от исходного уровня до недели 12 в объединенной популяции ИТТ. На исходном уровне средние (SD) баллы NSFS были сходными во всех группах лечения, при этом баллы составляли 24,6 (3,37) для плацебо, 25,3 (3,67) для 32 мг ролуперидона и 25,3 (3,51) для 64 мг ролуперидона. На неделе 12 наблюдали статистически значимое улучшение, показанное как уменьшение среднего значения, определенного по МНК, относительно исходного уровня по сравнению с плацебо как в группе 32 мг ролуперидона (-3,5; 95% ДИ: -4,0, -2,9; $p \leq 0,023$), так и в группе 64 мг ролуперидона (-3,9; 95% ДИ: -4,4, -3,4, $p < 0,001$) (таблица 16).

[493] Нескорректированные p -значения для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, на неделях 2, 4 и 8 демонстрировали раннее и стабильное значимо различное уменьшение баллов NSFS относительно исходного уровня по сравнению с плацебо (таблица 16). Аналогичная тенденция наблюдалась для нескорректированных p -значений для группы, получавшей 32 мг ролуперидона, начиная с недели 4. Сходные результаты в отношении изменения балла NSFS наблюдали для объединенной популяции mИТТ.

Таблица 16. Краткое описание и изменение относительно исходного уровня балла NSFS по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Исходный уровень ^a				
N	255	248	254	502
Среднее значение (SD)	24,6 (3,37)	25,3 (3,67)	25,3 (3,51)	25,3 (3,59)
Медиана	24,0	25,0	25,0	25,0
Мин., макс.	17, 35	16, 39	17, 36	16, 39
Изменение от исходного уровня до недели 2				
N	238	233	233	466
Среднее значение (SD)	-0,9 (2,32)	-1,1 (2,15)	-1,4 (2,34)	-1,3 (2,25)
Медиана	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0
Мин., макс.	-11, 5	-9, 5	-13, 7	-13, 7
Среднее значение по МНК (SE)	-1,0 (0,15)	-1,1 (0,15)	-1,4 (0,15)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-1,2, -0,7	-1,4, -0,8	-1,7, -1,1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,2 (-0,6, 0,3)	-0,4 (-0,8, -0,0)	

р-значение (по сравнению с
плацебо)

0,459

0,033

Момент времени	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Изменение от исходного уровня до недели 4				
N	224	208	212	420
Среднее значение (SD)	-1,4 (2,96)	-2,2 (2,53)	-2,6 (2,73)	-2,4 (2,64)
Медиана	-1,0	-2,0	-2,0	-2,0
Мин., макс.	-14, 8	-15, 3	-12, 4	-15, 4
Среднее значение по МНК (SE)	-1,4 (0,18)	-2,0 (0,19)	-2,5 (0,19)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-1.7, -1,0	-2.4, -1.7	-2.9, -2.1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,7 (-1,2, -0,2)	-1.1 (-1,6, -0,6)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,010	< 0,001	
Изменение от исходного уровня до недели 8				
N	194	185	188	373
Среднее значение (SD)	-2,3 (3,46)	-3,2 (3,21)	-3,6 (3,28)	-3,4 (3,25)
Медиана	-2,0	-3,0	-3,0	-3,0
Мин., макс.	-16, 8	-20, 4	-15, 5	-20, 5
Среднее значение по МНК (SE)	-2,2 (0,23)	-3,0 (0,23)	-3,4 (0,23)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-2.6, -1.7	-3.4, -2.5	-3.9, -3.0	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,8 (-1,5, -0,2)	-1,2 (-1,9, -0,6)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,012	< 0,001	
Изменение от исходного уровня до недели 12				

N	182	167	176	343
Среднее значение (SD)	-2,9 (3,91)	-3,6 (3,08)	-4,1 (3,64)	-3,8 (3,39)
Медиана	-2,0	-4,0	-3,5	-4,0
Мин., макс.	-19, 6	-14, 2	-17, 5	-17, 5
Среднее значение по МНК (SE)	-2,6 (0,25)	-3,5 (0,26)	-3,9 (0,26)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-3.1, -2.1	-4,0, -2.9	-4.4, -3.4	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,8 (-1,6, -0,1)	-1,3 (-2,0, -0,6)	
p-значение (по сравнению с плацебо)		0,023	< 0,001	

ДИ - доверительный интервал; ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; NSFS - балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

^a Исходный уровень определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода двойного слепого исследования.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и p-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

[494] На неделе 12 наблюдали большую величину изменения балла NSFS для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (19% и 13% демонстрировали умеренные (величина изменения 6-8) и сильные улучшения (величина изменения >8), соответственно; всего 32%), по сравнению с группой, получавшей 32 мг ролуперидона (18% и 5% демонстрировали умеренные и сильные улучшения, соответственно; всего 23%), и группами плацебо (9% и 8% демонстрировали умеренные и сильные улучшения, соответственно; всего 17%). В соответствии с этим наблюдением анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект, продемонстрировал, что в группе 64 мг ролуперидона было статистически значимо больше пациентов по сравнению с группой плацебо, у которых наблюдалось снижение балла NSFS относительно исходного уровня, составляющее 20% ($p \leq 0,002$) и 30% ($p \leq 0,037$).

[495] В соответствии с устойчивыми исходами NSFS, наблюдаемыми на неделе 12,

в группе, получавшей 64 мг ролуперидона, выявили статистически значимое улучшение изменения от исходного уровня до недели 12 по сравнению с плацебо позитивных симптомов PANSS по Мардеру ($p \leq 0,004$). Не было обнаружено статистически значимого отличия от группы плацебо изменения относительно исходного уровня баллов для факторов беспорядочного мышления, неконтролируемой враждебности/возбуждения или тревоги/депрессии ни в одной из групп ролуперидона.

Общий балл по шкале PANSS

[496] На исходном уровне средние (SD) общие баллы PANSS были сопоставимыми во всех группах лечения (78,1 [(10,52)], 80,3 [(11,25)] и 79,3 [(10,67)] для групп плацебо, 32 мг ролуперидона и 64 мг ролуперидона, соответственно). На неделе 12 наблюдали большее изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня по сравнению с плацебо как для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (-1,9; 95% ДИ: -3,9, 0,0; $p \leq 0,051$), так и для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (-2,8; 95% ДИ: -4,7, -0,9; $p \leq 0,004$) (таблица 17).

[497] Нескорректированные p -значения для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, на неделях 4 и 8 демонстрировали ранние и стабильно значимо большие улучшения относительно исходного уровня общего балла PANSS по сравнению с плацебо (таблица 17). Нескорректированные p -значения для группы, получавшей 32 мг ролуперидона, были статистически значимыми только на неделе 4.

[498] Анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект, продемонстрировал, что в группе 64 мг ролуперидона было статистически значимо больше пациентов с уменьшением на 20% ($p \leq 0,005$) общего балла PANSS относительно исходного уровня по сравнению с группой плацебо.

Таблица 17. Краткое описание и изменение относительно исходного уровня общего балла PANSS, по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Исходный уровень^a				
N	255	248	254	502
Среднее значение (SD)	78,1 (10,52)	80,3 (11,25)	79,3 (10,67)	79,8 (10,96)
Медиана	78,0	81,0	79,0	80,0
Мин., макс.	56, 118	53, 117	56, 109	53, 117
Изменение от исходного уровня до недели 2				
N	238	233	233	466
Среднее значение (SD)	-1,3	-1,8	-2,2 (7,15)	-2,0

	(6,20)	(6,62)		(6,89)
Медиана	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0
Мин., макс.	-20, 28	-23, 33	-29, 35	-29, 35
Среднее значение по МНК (SE)	-1,3 (0,43)	-1,7 (0,44)	-2,2 (0,44)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-2,1, - 0,5	-2,6, -0,9	-3,1, -1,4	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,4 (-1,6, 0,8)	-0,9 (-2,1, 0,3)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,487	0,125	
Изменение от исходного уровня до недели 4				
N	224	208	212	420
Среднее значение (SD)	-2,3 (7,82)	-4,4 (7,09)	-5,1 (7,16)	-4,8 (7,13)
Медиана	-3,0	-4,0	-5,0	-5,0
Мин., макс.	-24, 26	-26, 22	-31, 18	-31, 22
Среднее значение по МНК (SE)	-2,0 (0,51)	-3,6 (0,53)	-4,5 (0,52)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-3,0, - 1,0	-4,6, -2,6	-5,5, -3,5	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-1,6 (-3,1, - 0,2)	-2,5 (-4,0, - 1,1)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,028	< 0,001	
Изменение от исходного уровня до недели 8				
N	194	185	188	373
Среднее значение (SD)	-4,2 (8,85)	-6,2 (7,89)	-6,8 (8,79)	-6,5 (8,35)
Медиана	-5,0	-6,0	-6,0	-6,0

Мин., макс.	-31, 27	-37, 18	-34, 36	-37, 36
Среднее значение по МНК (SE)	-3,2 (0,64)	-4,9 (0,66)	-5,7 (0,65)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-4,4, -1,9	-6,2, -3,6	-6,9, -4,4	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-1,7 (-3,5, 0,1)	-2,5 (-4,3, - 0,7)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,061	0,007	

Момент времени	Ролуперидон			
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	Всего (N=502)
Изменение от исходного уровня до недели 12				
N	182	167	176	343
Среднее значение (SD)	-4,9 (8,83)	-6,9 (7,77)	-7,7 (9,43)	-7,3 (8,66)
Медиана	-5,0	-7,0	-7,0	-7,0
Мин., макс.	-33, 19	-28, 15	-36, 25	-36, 25
Среднее значение по МНК (SE)	-3,5 (0,69)	-5,5 (0,71)	-6,3 (0,70)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-4,9, -2,2	-6,9, -4,1	-7,7, -5,0	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-1,9 (-3,9, 0,0)	-2,8 (-4,7, -0,9)	
p-значение (по сравнению с плацебо)		0,051	0,004	

ДИ - доверительный интервал; ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

^a Исходный уровень определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода двойного слепого исследования.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и p-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

Баллы по подшкале позитивных симптомов PANSS.

[499] На исходном уровне средние (SD) баллы по подшкале позитивных симптомов PANSS были сопоставимыми во всех группах лечения (14,2 [3,48], 14,7 [3,83] и 14,1 [3,72] для групп плацебо, 32 мг ролуперидона и 64 мг ролуперидона, соответственно).

[500] На неделе 12 изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня продемонстрировало стабильный балл по подшкале позитивных симптомов PANSS

и тенденцию к улучшению по сравнению с плацебо как для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (-0,3; 95% ДИ: -0,8, 0,3; $p \leq 0,394$), так и для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (-0,4; 95% ДИ: -1,0, 0,2; $p \leq 0,190$) (таблица 18). Баллы по подшкале позитивных симптомов PANSS на исходном уровне и через 12 недель лечения соответствуют критериям отбора пациентов по их легким и стабильным симптомам, и, что более важно, они оставались такими на неделе 12.

Таблица 18. Краткое описание и изменение относительно исходного уровня балла по подшкале позитивных симптомов PANSS по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Исходный уровень ^a				
N	255	248	254	502
Среднее значение (SD)	14,2 (3,48)	14,7 (3,83)	14,1 (3,72)	14,4 (3,78)
Медиана	14,0	15,0	14,0	14,0
Мин., макс.	7, 23	7, 25	7, 27	7, 27
Изменение от исходного уровня (ИУ) до недели 2				
N	238	233	233	466
Среднее значение (SD)	-0,0 (2,23)	0,2 (2,71)	-0,1 (2,85)	0,1 (2,78)
Медиана	0,0	0,0	0,0	0,0
Мин., макс.	-5, 9	-7, 17	-8, 17	-8, 17
Среднее значение по МНК (SE)	-0,0 (0,17)	0,3 (0,17)	-0,1 (0,17)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,4, 0,3	-0,1, 0,6	-0,4, 0,2	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		0,3 (-0,2, 0,8)	-0,1 (-0,5, 0,4)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,202	0,732	
Изменение от исходного уровня до недели 4				
N	224	208	212	420
Среднее значение (SD)	0,1 (2,71)	-0,4	-0,4 (2,49)	-0,4

		(2,49)		(2,49)
Медиана	0,0	0,0	-1,0	0,0
Мин., макс.	-7, 11	-8, 11	-7, 9	-8, 11
Среднее значение по МНК (SE)	0,2 (0,18)	-0,1 (0,18)	-0,2 (0,18)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,1, 0,6	-0,4, 0,3	-0,6, 0,1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,3 (-0,8, 0,2)	-0,5 (-1,0, 0,0)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,253	0,070	
Изменение от исходного уровня до недели 8				
N	194	185	188	373
Среднее значение (SD)	-0,1 (2,57)	-0,4 (2,50)	-0,6 (2,61)	-0,5 (2,55)
Медиана	0,0	0,0	-1,0	0,0
Мин., макс.	-6, 9	-8, 8	-8, 13	-8, 13
Среднее значение по МНК (SE)	0,2 (0,19)	-0,1 (0,20)	-0,3 (0,20)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,2, 0,6	-0,5, 0,3	-0,7, 0,1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,3 (-0,8, 0,3)	-0,5 (-1,0, 0,0)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,312	0,070	

Ролуперидон

Момент времени	Плацебо	32 мг	64 мг	Всего (N=502)
	(N=255)	(N=248)	(N=254)	
Изменение от исходного уровня до недели 12				
N	18	167	176	343
	2			

Среднее значение (SD)	-0,1 (2,60)	-0,6 (2,37)	-0,5 (2,88)	-0,6 (2,64)
Медиана	0, 0	0,0	0,0	0,0
Мин., макс.	-6, 10	-6, 7	-9, 9	-9, 9
Среднее значение по МНК (SE)	0,2 (0,21)	-0,1 (0,21)	-0,2 (0,21)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,2, 0,6	-0,5, 0,3	-0,6, 0,2	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,3 (-0,8, 0,3)	-0,4 (-1,0, 0,2)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,394	0,190	

ДИ - доверительный интервал; ИТТ - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

^a Исходный уровень определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода двойного слепого исследования.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и р-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

Балл по подшкале негативных симптомов PANSS.

[501] На исходном уровне средние (SD) баллы по подшкале негативных симптомов PANSS были сопоставимыми во всех группах лечения (26,5 [3,51], 27,0 [3,61] и 27,1 [3,51] для групп плацебо, 32 мг ролуперидона и 64 мг ролуперидона соответственно). На неделе 12 наблюдали большее изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня по сравнению с плацебо как для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (-0,7; 95% ДИ: -1,5, 0,0; $p \leq 0,05$), так и для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (-1,3; 95% ДИ: -2,0, -0,6; $p \leq 0,050$); разница была статистически значимо выше для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, и имела тенденцию к статистической значимости для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (таблица 19).

[502] Нескорректированные р-значения для группы, получавшей 64 мг

ролуперидона, на неделях 4 и 8 демонстрировали ранние и стабильные значимо различные изменения относительно исходного уровня балла по подшкале негативных симптомов PANSS по сравнению с плацебо (таблица 19). Нескорректированные р-значения в группе, получавшей 32 мг ролуперидона, были статистически значимыми на неделях 4 и 8.

Таблица 19. Краткое описание и изменение относительно исходного уровня балла по подшкале негативных симптомов PANSS по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ

Момент времени	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Исходный уровень ^a				
N	255	248	254	502
Среднее значение (SD)	26,5 (3,51)	27,0 (3,61)	27,1 (3,51)	27,1 (3,56)
Медиана	26,0	26,5	27,0	27,0
Мин., макс.	20, 40	21, 43	21, 39	21, 43
Изменение от исходного уровня до недели 2				
N	238	233	233	466
Среднее значение (SD)	-1,0 (2,23)	-1,2 (2,11)	-1,4 (2,28)	-1,3 (2,20)
Медиана	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0
Мин., макс.	-12, 5	-11, 4	-13, 8	-13, 8
Среднее значение по МНК (SE)	-1,0 (0,14)	-1,2 (0,14)	-1,4 (0,14)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-1,3, -0,8	-1,4, -0,9	-1,7, -1,1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,1 (-0,5, 0,3)	-0,4 (-0,8, 0,0)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,576	0,070	
Изменение от исходного уровня до недели 4				
N	224	208	212	420
Среднее значение (SD)	-1,5 (2,94)	-2,3 (2,67)	-2,8 (2,82)	-2,5 (2,75)
Медиана	-1,0	-2,0	-2,0	-2,0
Мин., макс.	-14, 8	-17, 3	-12, 5	-17, 5
Среднее значение по МНК (SE)	-1,5 (0,19)	-2,1 (0,19)	-2,6 (0,19)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-1,8, -1,1	-2,5, -1,7	-3,0, -2,3	

Момент времени	<u>Ролуперидон</u>			Всего (N=502)
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,6 (-1,1, -0,1)	-1.2 (-1,7, -0,6)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,024	< 0,001	
Изменение от исходного уровня до недели 8				
N	194	185	188	373
Среднее значение (SD)	-2,6 (3,45)	-3,2 (3,46)	-3,9 (3,27)	-3,6 (3,38)
Медиана	-2,0	-3,0	-3,0	-3,0
Мин., макс.	-19, 9	-25, 3	-20, 5	-25, 5
Среднее значение по МНК (SE)	-2,4 (0,23)	-3,1 (0,24)	-3,7 (0,23)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-2,9, -1,9	-3,5, -2,6	-4,1, -3,2	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,7 (-1,3, -0,0)	-1.3 (-1,9, -0,6)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,039	< 0,001	
Изменение от исходного уровня до недели 12				
N	182	167	176	343
Среднее значение (SD)	-3,1 (3,85)	-3,6 (3,37)	-4,4 (3,75)	-4,0 (3,59)
Медиана	-3,0	-3,0	-4,0	-3,0
Мин., макс.	-22, 6	-16, 3	-21, 2	-21, 3
Среднее значение по МНК (SE)	-2,8 (0,26)	-3,6 (0,27)	-4,1 (0,27)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-3,3, -2,3	-4,1, -3,0	-4,6, -3,6	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,7 (-1,5, 0,0)	-1.3 (-2,0, -0,6)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,050	< 0,001	

ДИ - доверительный интервал; ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; PANSS - шкала оценки

позитивных и негативных синдромов; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

^a Исходный уровень определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода двойного слепого исследования.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и р-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

Общий балл PSP.

[503] Результаты анализа изменения относительно исходного уровня общего балла PSP имели ту же тенденцию, что и результаты изменения относительно исходного уровня балла NSFS PANSS по Мардеру, для группы 64 мг ролуперидона, демонстрируя статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо на неделе 12. На исходном уровне средние (SD) общие баллы PSP были сопоставимыми во всех группах лечения (52,3 [12,06], 52,7 [12,23] и 51,9 [11,92] для групп плацебо, 32 мг ролуперидона и 64 мг ролуперидона, соответственно). На неделе 12 наблюдали большее изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня по сравнению с плацебо как для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (0,5; 95% ДИ: -1,4, 2,4; $p \leq 0,614$), так и для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (3,6; 95% ДИ: 1,7, 5,5; $p \leq 0,001$); разница была статистически значимо выше для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, и не достигала статистической значимости для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (таблица 20). Нескорректированные р-значения для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, на неделях 4 и 8, продемонстрировали ранние и устойчивые статистически значимые увеличения (улучшение) относительно исходного уровня общего балла PSP по сравнению с плацебо (таблица 20). Схожие результаты изменения общего балла PSP наблюдали для объединенной популяции mITT.

Таблица 20. Краткое описание и изменение относительно исходного уровня общего балла PSP, по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ITT.

	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Момент времени				
Исходный уровень (ИУ) ^a				
N	254	248	254	502
Среднее значение (SD)	52,3 (12,06)	52,7 (12,23)	51,9 (11,92)	52,3 (12,07)
Медиана	50,0	50,0	50,0	50,0
Мин., макс.	21, 80	20, 100	15, 80	15, 100

Изменение от ИУ до недели 4

N	222	208	212	420
Среднее значение (SD)	1,0 (7,23)	1,5 (7,87)	3,1 (8,33)	2,3 (8,14)
Медиана	0,0	0,0	1,0	0,0
Мин., макс.	-30, 30	-50, 25	-30, 30	-50, 30
Среднее значение по МНК (SE)	0,9 (0,51)	1,6 (0,52)	3,1 (0,52)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,1, 1,9	0,6, 2,7	2,1, 4,1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		0,7 (-0,7, 2,1)	2,1 (0,7, 3,6)	

Момент времени	<u>Ролуперидон</u>			Всего (N=502)
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,328	0,003	
Изменение от исходного уровня до недели 8				
N	131	127	128	255
Среднее значение (SD)	3,2 (7,71)	3,6 (7,04)	4,8 (6,61)	4,2 (6,84)
Медиана	2,0	2,0	3,0	3,0
Мин., макс.	-20, 32	-15, 25	-7, 30	-15, 30
Среднее значение по МНК (SE)	2,3 (0,60)	2,9 (0,62)	4,9 (0,61)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	1,1, 3,5	1,7, 4,1	3,7, 6,1	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		0,6 (-1,0, 2,3)	2,6 (0,9, 4,3)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,452	0,003	
Изменение от исходного уровня до недели 12				
N	179	166	176	342
Среднее значение (SD)	3,3 (8,95)	3,5 (10,03)	6,4 (10,32)	5,0 (10,27)
Медиана	2,0	2,0	4,5	3,0
Мин., макс.	-40, 22	-40, 26	-50, 40	-50, 40
Среднее значение по МНК (SE)	2,8 (0,69)	3,3 (0,71)	6,4 (0,69)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	1,5, 4,2	1,9, 4,7	5,1, 7,8	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		0,5 (-1,4, 2,4)	3,6 (1,7, 5,5)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,614	< 0,001	

ДИ - доверительный интервал; ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; PSP - шкала личностного и социального функционирования; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

^a Исходный уровень определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода двойного слепого

исследования.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и р-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

[504] Наблюдался больший ответ в группе, получавшей 64 мг ролуперидона, для 7% и 36% демонстрировали умеренные улучшения (величина изменения 7-9) и сильные улучшения (величина изменения ≥ 10), соответственно; (всего 43%) по сравнению с группами, получавшими 32 мг ролуперидона (для 7% и 26% демонстрировали умеренные и сильные улучшения, соответственно; всего 33%) и плацебо (для 5% и 25% демонстрировали умеренные и сильные улучшения, соответственно; всего 30%). В соответствии с этим наблюдением анализ пациентов, у которых достигнут терапевтический эффект, продемонстрировал, что в группе 64 мг ролуперидона было статистически значимо больше пациентов ($p \leq 0,005$) с увеличением на 7 пунктов общего балла PSP относительно исходного уровня по сравнению с группой плацебо.

CGI-S

[505] На исходном уровне средние (SD) баллы CGI-S были сопоставимыми во всех группах лечения (4,1 [0,63], 4,1 [0,62] и 4,1 [0,64] для групп плацебо, 32 мг ролуперидона и 64 мг ролуперидона, соответственно). На неделе 12 наблюдали большее изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня по сравнению с плацебо как для группы, получавшей 32 мг ролуперидона (-0,1; 95% ДИ: -0,2, 0,0; $p \leq 0,084$), так и для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (-0,2; 95% ДИ: -0,3, -0,0; $p \leq 0,007$); разница была статистически значимо выше для группы, получавшей 64 мг ролуперидона (таблица 21).

[506] Нескорректированные р-значения для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, на неделях 4 и 8 демонстрировали ранние и стабильные значимо различные изменения относительно исходного уровня балла CGI-S по сравнению с плацебо (таблица 21).

Таблица 21. Краткое описание и изменение относительно исходного уровня балла CGI-S по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	Ролуперидон			Всего (N=502)
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Исходный уровень (ИУ) ^a				
N	255	248	254	502
Среднее значение (SD)	4,1 (0,63)	4,1 (0,62)	4,1 (0,64)	4,1 (0,63)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0
Мин., макс.	2, 6	3, 6	3, 6	3, 6

Изменение от ИУ до недели 2

N	164	168	169	337
Среднее значение (SD)	-0,1 (0,51)	-0,1 (0,47)	-0,1 (0,55)	-0,1 (0,51)
Медиана	0,0	0,0	0,0	0,0
Мин., макс.	-2, 2	-2, 2	-3, 1	-3, 2
Среднее значение по МНК (SE)	-0,1 (0,04)	-0,1 (0,04)	-0,1 (0,04)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,1, -0,0	-0,1, 0,0	-0,2, -0,0	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		0,0 (-0,1, 0,1)	-0,0 (-0,1, 0,1)	
p-значение (по сравнению с плацебо)		0,752	0,826	

Изменение от ИУ до недели 4

N	224	208	212	420
Среднее значение (SD)	-0,0 (0,49)	-0,1 (0,50)	-0,3 (0,56)	-0,2 (0,54)
Медиана	0,0	0,0	0,0	0,0
Мин., макс.	-2, 2	-2, 1	-3, 2	-3, 2
Среднее значение по МНК (SE)	-0,0 (0,03)	-0,1 (0,03)	-0,2 (0,03)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,1, 0,0	-0,2, -0,0	-0,3, -0,2	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,1 (-0,2, 0,0)	-0,2 (-0,3, -0,1)	
p-значение (по сравнению с плацебо)		0,151	< 0,001	

Изменение от ИУ до недели 8

N	194	185	188	373
Среднее значение (SD)	-0,2 (0,59)	-0,3 (0,58)	-0,3 (0,66)	-0,3 (0,62)
Медиана	0,0	0,0	0,0	0,0
Мин., макс.	-2, 2	-3, 1	-3, 1	-3, 1
Среднее значение по МНК (SE)	-0,1 (0,04)	-0,2 (0,04)	-0,3 (0,04)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,2, -0,0	-0,3, -0,1	-0,4, -0,2	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,1 (-0,2, 0,1)	-0,2 (-0,3, -0,1)	

р-значение (по сравнению с плацебо) 0,364 0,003

Момент времени	<u>Ролуперидон</u>			Всего (N=502)
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Изменение от исходного уровня до недели 12				
N	182	167	176	343
Среднее значение (SD)	-0,2 (0,63)	-0,4 (0,65)	-0,4 (0,69)	-0,4 (0,67)
Медиана	0,0	0,0	0,0	0,0
Мин., макс.	-3, 2	-3, 1	-3, 1	-3, 1
Среднее значение по МНК (SE)	-0,2 (0,05)	-0,3 (0,05)	-0,4 (0,05)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	-0,3, -0,1	-0,4, -0,2	-0,5, -0,3	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,1 (-0,2, 0,0)	-0,2 (-0,3, -0,0)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,084	0,007	

CGI-S - шкала общего клинического впечатления - степень тяжести; ДИ - доверительный интервал; ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

^a Исходный уровень определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода двойного слепого исследования.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и р-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

CGI-I

[507] Для баллов CGI-I на неделе 12 не было различия в среднем значении по МНК для группы 32 мг ролуперидона по сравнению с плацебо (-0,0; 95% ДИ: -0,2, 0,2; $p \leq 0,760$), и было статистически значимо превосходящее среднее значение по МНК для группы 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо (-0,2; 95% ДИ: -0,4, -0,0; $p \leq 0,037$) (таблица 22). Нескорректированные р-значения для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, на неделях 4 и 8 демонстрировали ранние и стабильные значимо различные изменения балла CGI-I

относительно плацебо (таблица 22). Нескорректированные р-значения для группы, получавшей 32 мг ролуперидона, были статистически значимыми только на неделе 4.

Таблица 22. Краткое описание балла CGI-I по визитам - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	Плацебо (N=255)	Ролуперидон		Всего (N=502)
		32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Неделя 2				
N	162	162	166	328
Среднее значение (SD)	3,8 (0,67)	3,9 (0,68)	3,8 (0,74)	3,9 (0,71)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0
Мин., макс.	2, 6	2, 6	2, 6	2, 6
Среднее значение по МНК (SE)	3,8 (0,05)	3,9 (0,05)	3,8 (0,05)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	3,7, 3,9	3,8, 4,0	3,7, 3,9	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		0,0 (-0,1, 0,2)	0,0 (-0,1, 0,2)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,518	0,841	
Неделя 4				
N	224	208	212	420
Среднее значение (SD)	3,8 (0,73)	3,6 (0,76)	3,5 (0,72)	3,6 (0,74)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0
Мин., макс.	2, 6	2, 6	2, 6	2, 6
Среднее значение по МНК (SE)	3,8 (0,05)	3,6 (0,05)	3,6 (0,05)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	3,7, 3,9	3,5, 3,7	3,5, 3,7	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,2 (-0,3, -0,0)	-0,2 (-0,4, -0,1)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,022	0,003	

Момент времени	<u>Ролуперидон</u>			Всего (N=502)
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	
Неделя 8				
N	194	185	188	373
Среднее значение (SD)	3,6 (0,78)	3,4 (0,80)	3,4 (0,81)	3,4 (0,81)
Медиана	4,0	3,0	3,0	3,0
Мин., макс.	1, 6	2, 6	2, 6	2, 6
Среднее значение по МНК (SE)	3,6 (0,06)	3,5 (0,06)	3,4 (0,06)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	3,5, 3,8	3,4, 3,7	3,3, 3,6	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,1 (-0,3, 0,1)	-0,2 (-0,4, -0,0)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,205	0,019	
Неделя 12				
N	182	167	176	343
Среднее значение (SD)	3,5 (0,86)	3,4 (0,82)	3,3 (0,85)	3,3 (0,83)
Медиана	3,0	3,0	3,0	3,0
Мин., макс.	1, 6	1, 5	1, 5	1, 5
Среднее значение по МНК (SE)	3,6 (0,06)	3,5 (0,07)	3,4 (0,07)	
95% ДИ для среднего значения по МНК	3,4, 3,7	3,4, 3,7	3,2, 3,5	
Разница (95% ДИ) в среднем значении по МНК (по сравнению с плацебо)		-0,0 (-0,2, 0,2)	-0,2 (-0,4, -0,0)	
р-значение (по сравнению с плацебо)		0,760	0,037	

CGI-I - шкала общего клинического впечатления - улучшение; ДИ - доверительный интервал; ITT - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; МНК - метод наименьших квадратов; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка.

Примечание. Среднее значение по МНК, стандартная ошибка и р-значение получены с использованием смешанной модели повторных измерений с лечением (32 мг ролуперидона, 64 мг ролуперидона и плацебо), визитом и взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве факторов, случайным эффектом для пациента в рамках лечения и исходными значениями CGI-S в качестве ковариаты. Используют неструктурированную ковариационную структуру.

Глобальный статистический критерий (GST) объединенных данных по эффективности.

[508] Для объединенных данных с использованием популяции mITT из исследования MIN-101C07, GST, в котором объединены первичная и вторичная конечные точки эффективности из исследования MIN-101C03 и первичная и ключевые вторичные конечные точки эффективности из исследования MIN-101C07 для обеих групп различных доз ролуперидона, достигал общей значимой эффективности с р-значениями 0,0249 (32 мг) и 0,0001 (64 мг; фиг. 8). Дополнительный GST после добавления нескольких вторичных конечных точек из исследования MIN-101C03 и исследования MIN-101C07, как описано для отдельных исследований, показал, что обе группы, получающие дозу как 32 мг, так и 64 мг ролуперидона, достигали общей значимой эффективности с р-значениями 0,0149 и 0,0001 соответственно (фиг. 8). Эти результаты подтверждают вывод о том, что для объединенных данных ролуперидон в обеих дозах превосходил плацебо, и что наблюдаемые эффекты лечения являются истинными эффектами ролуперидона.

РЕЦИДИВ

[509] Количество (процент) пациентов, у которых произошел рецидив в объединенной популяции ITT, было сходным в группах плацебо (14 [5%]) и 64 мг ролуперидона (16 [6%]) и выше в группе 32 мг ролуперидона (19 [8%]) (таблица 23). Среди пациентов, у которых произошел рецидив, среднее количество дней до рецидива составило 79,4 дня для группы плацебо и 128,3 дня и 81,4 дня для групп 32 мг и 64 мг ролуперидона, соответственно (таблица 23 и фиг. 9).

Таблица 23. Краткое описание частоты рецидивов - период двойного слепого исследования, объединенная популяция ITT.

	Ролуперидон			
	Плацебо (N=255)	32 мг (N=248)	64 мг (N=254)	Всего (N=502)
Пациенты, у которых произошел рецидив	14 (5%)	19 (8%)	16 (6%)	35 (7%)
Логистическая регрессия		0,434	0,773	0,546
р-значение ^a				
Дни до рецидива (оценки по Каплану-Майеру)				
n (количество цензурированных)	255 (241)	248 (229)	254 (238)	502 (467)
Среднее значение	79,4	128,3	81,4	128,9
SE	0,79	2,04	0,99	1,37
Медиана	н/п	137,0	н/п	137,0

95% ДИ	н/п, н/п	н/п, н/п	н/п, н/п	137,0, н/п
Q1, Q3	н/п, н/п	137,0, 137,0	н/п, н/п	137,0, н/п
р-значение ^b				0,618

ДИ - доверительный интервал; ИТТ - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; н/п - неприменимо; PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов; Q - квартиль; SE - стандартная ошибка.

^a р-значение получено с использованием логистической регрессии с лечением в качестве фактора и общим баллом PANSS на исходном уровне в качестве ковариаты.

^b р-значение получено с использованием критерия отсутствия разницы в лечении на основании модели пропорциональных рисков Кокса с ковариатами группы лечения и общего балла PANSS на исходном уровне.

Эффективность антипсихотиков после применения ролуперидона.

[510] Анализ потенциального влияния введения ролуперидона на эффективность антипсихотических лекарственных средств проводили специально для оценки того, испытывали ли пациенты, принимающие ролуперидон, у которых наблюдалось ухудшение позитивных симптомов, сниженную пользу после прекращения приема ролуперидона и начала лечения антипсихотиком. В рамках исследований MIN-101C03 и MIN-101C07 57 пациентов сообщали об НЯ/СНЯ в течение периода ДС, которые требовали прекращения приема ролуперидона и лечения антипсихотиками. Медианное время до улучшения симптомов было сопоставимым независимо от получаемого лечения (19 дней в группе плацебо, 12 дней в группе 32 мг ролуперидона и 17 дней в группе 64 мг ролуперидона). Медианное время до улучшения симптомов после начала приема антипсихотика было численно больше у пациентов, получавших плацебо, по сравнению с пациентами, получавшими ролуперидон, хотя числа слишком малы для того, чтобы сделать вывод о каких-либо различиях. Эти продолжительности до улучшения симптомов при применении антипсихотиков согласуются с диапазоном, описанным в литературе (Agid, O., et al. «The «delayed onset» of antipsychotic action - an idea whose time has come and gone». J Psychiatry Neurosci. 2006;31(2):93-100). Эти данные демонстрируют, что воздействие ролуперидона не снижало и не влияло на эффективность антипсихотиков.

[511] Сравнение результатов в субпопуляциях.

[512] Анализы подгрупп проводили для NSFS, общего балла PSP, CGI-S и CGI-I для периода ДС в объединенной популяции ИТТ. Анализ подгрупп включал возраст (≤ 40 лет, > 40 лет), ИМТ (< 25 кг/м², от 25 до < 30 кг/м², ≥ 30 кг/м²), пол (мужчина, женщина), расу (белый, другой), предшествующий прием антипсихотиков (группа пациентов, принимающих антипсихотические лекарственные препараты только до начала исследования), исходный балл NSFS PANSS по Мардеру (< 20 , от ≥ 20 до < 30 , ≥ 30), исходный уровень CGI-S (< 4 , ≥ 4) и CYP2D6 (только группа с нормальным/быстрым метаболизатором). Кроме того, анализ подгрупп по регионам для пациентов в США по сравнению с пациентами в остальных странах мира представлен для исследования MIN-

101C07, которое было единственным исследованием, включающим пациентов в США.

[513] **Возраст (≤ 40 лет по сравнению с > 40 лет)** - в целом, наблюдаемые различия в лечении по различным конечным точкам эффективности для групп 32 мг и 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо в зависимости от возрастной подгруппы (≤ 40 лет и > 40 лет) были сопоставимыми.

[514] **Индекс массы тела** - в целом, эффективность в группах, получавших 64 мг и 32 мг ролуперидона, по сравнению с плацебо была, как правило, сопоставимой в подгруппах с нормальной (ИМТ < 25 кг/м²) и с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до < 30 кг/м²). В группе, получавшей 64 мг ролуперидона, более низкие улучшения эффективности наблюдались в подгруппе с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) по сравнению с другими категориями ИМТ. Более низкую эффективность, наблюдаемую в группе 64 мг ролуперидона в подгруппе с ожирением, следует интерпретировать с осторожностью вследствие небольшого размера выборки, и она может быть вызвана уменьшенным воздействием ролуперидона. Для изменения баллов NSFS относительно исходного уровня на неделе 12, в группе 64 мг ролуперидона наблюдали большее улучшение по сравнению с плацебо как для подгрупп с нормальной массой тела, так и для подгрупп с избыточной массой тела по ИМТ (среднее изменение по МНК относительно исходного уровня по сравнению с плацебо составляло -1,7 и -1,4 соответственно), тогда как улучшение для подгруппы пациентов с ожирением было небольшим (среднее изменение по МНК относительно исходного уровня по сравнению с плацебо составляло -0,1).

[515] **Пол** - в целом, в группе 64 мг ролуперидона не наблюдали различий в зависимости от пола по сравнению с плацебо.

[516] **Раса** - поскольку пациенты в этом исследовании были преимущественно белыми (694/757 [91,7%] пациентов принадлежали к белой расе и 63/757 [8,3%] пациентов принадлежали к другим расам), не могло быть сделано значимых сравнений между подгруппами белой и другой расы по любой из конечных точек.

[517] **Предшествующий прием антипсихотиков** - анализы подгрупп продемонстрировали превосходство 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо по большинству конечных точек у этих пациентов.

[518] Тяжесть заболевания (умеренная по сравнению с тяжелой и с очень тяжелой)

Исходный балл NSFS: В целом, эффект 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо, наблюдаемый у пациентов с NSFS < 20 на исходном уровне (менее тяжелое заболевание; n=8), был подобным эффекту, наблюдаемому у пациентов с баллами NSFS от ≥ 20 до < 30 на исходном уровне (умеренное тяжелое заболевание; n=221), тогда как эффект по сравнению с плацебо не наблюдали у пациентов с NSFS ≥ 30 на исходном уровне (тяжелое заболевание; n=25). Однако результаты в группе с тяжелым заболеванием следует интерпретировать с осторожностью на основании небольшого размера выборки в этой группе и большой вариабельности в группе плацебо. Сходные результаты наблюдали для общих баллов PSP для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с плацебо по исходным баллам NSFS. Для групп 32 мг ролуперидона по сравнению с плацебо по

исходным баллам NSFS, а также для групп общего балла PSP по исходным баллам наблюдали сходные закономерности.

Исходный балл CGI-S: В целом, эффект 64 мг ролуперидона по сравнению с плацебо, наблюдаемый у пациентов с заболеванием от умеренной до тяжелой степени на исходном уровне (баллы по CGI-S ≥ 4 ; n=218), был подобным эффекту, наблюдаемому у пациентов с заболеванием легкой степени на исходном уровне (баллы по CGI-S < 4 ; n=36). Малое количество пациентов с заболеванием легкой степени на исходном уровне не позволяет сделать выводы. Аналогичная тенденция наблюдалась для общих баллов PSP для группы, получавшей 64 мг ролуперидона, по сравнению с плацебо по исходным баллам CGI-S. Для групп 32 мг ролуперидона по сравнению с плацебо по исходным баллам NSFS, а также для групп общего балла PSP по исходным баллам наблюдали сходные закономерности.

[519] **Эффективность у пациентов в США по сравнению с пациентами за пределами США** - в популяции ИТТ на исходном уровне исследования MIN-101C07 был 81 пациент из региона США ([27 пациентов в каждой из групп плацебо и ролуперидона) по сравнению с 432 в остальных странах мира (145 пациентов в группе плацебо, 143 пациента в группе 32 мг ролуперидона и 144 пациента в группе 64 мг ролуперидона). Анализ подгрупп этих 2 подгрупп в отношении изменения NSFS от исходного уровня до недели 12 показал в целом сходные результаты во всех группах лечения в обоих регионах. Для дозы 64 мг продемонстрировали устойчивый эффект как в исследовательских центрах в США, так и в исследовательских центрах за пределами США, причем больший размер эффекта наблюдался в исследовательских центрах в США (0,32) по сравнению с исследовательскими центрами за пределами США (0,20), несмотря на больший ответ на плацебо в США. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью вследствие небольшого размера выборки в регионе США.

[520] Устойчивость эффектов эффективности и/или переносимости.

[521] Улучшение параметров эффективности, наблюдаемое в течение периода ДС, сохранялось и продолжалось в течение периода ОПИ. В целом, изменения относительно исходного уровня общих баллов NSFS и PSP сохранялись в течение периода ОПИ для пациентов в группах, получавших 32 мг и 64 мг ролуперидона на всем протяжении исследования, и изменения в параметрах эффективности, наблюдаемые для пациентов, которые перешли с плацебо на 32 мг и 64 мг ролуперидона, согласовывались с группами, получавшими ролуперидон в течение периода ДС (фиг. 10 и фиг. 11). Кроме того, на основании исследования MIN-101C07, во время визита последующего наблюдения улучшения в баллах NSFS для обеих доз сохранялись в течение по меньшей мере 2 недель после последней дозы, когда пациенты больше не получали ролуперидон (таблица 24). Изменение баллов CGI-S и CGI-I относительно исходного уровня продолжало демонстрировать улучшения в течение периода ОПИ (фиг. 12 и фиг. 13). В совокупности результаты, полученные в периоде ОПИ, демонстрируют продолжающийся и устойчивый ответ у пациентов, получавших лечение 32 мг или 64 мг ролуперидона, на основании первичной конечной точки эффективности - балла NSFS, и подтверждаются результатами,

наблюдаемыми по общему баллу PSP (ключевая вторичная конечная точка в исследовании MIN-101C07), а также CGI-S и CGI-I.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНЫХ АНАЛИЗОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ОТКРЫТОМ ИССЛЕДОВАНИИ

[522] NSFS - улучшение среднего балла NSFS, наблюдаемое в течение периода ДС для групп, получавших 32 мг и 64 мг ролуперидона, сохранялось и продолжалось в течение периода ОРИ, в том числе в течение 2 недель после окончания исследуемого лечения (на основании оценок на неделе 54 в исследовании MIN-101C07). Улучшения среднего балла NSFS относительно исходного уровня также наблюдались у пациентов, которые перешли с плацебо на 32 мг и 64 мг ролуперидона, и были сопоставимы с таковыми в группах лечения ролуперидоном в течение периода ДС (таблица 24 и фиг. 10). Хотя неделя 24 была единственной общей неделей для исследования MIN-101C03 и MIN-101C07 в периоде ОРИ, на фиг. 10 можно видеть, что улучшения балла NSFS сохранялись в течение периода ОРИ для групп 32 и 64 мг ролуперидона.

Таблица 24. Краткое описание изменений балла NSFS относительно исходного уровня на неделях 24, 52 и 54 - ОРИ и ВИ, объединенная популяция ИТТ.

Момент времени	От плацебо в ДС к ролуперидону в ОРИ			Ролуперидон в любое время		
	32 мг (N=128)	64 мг (N=127)	Всего (N=255)	32 мг (N=376)	64 мг (N=381)	Всего (N=502)
Активный исходный уровень (ИУ)^a						
N	84	82	166	332	336	502
Среднее значение (SD)	21,6 (4,53)	22,2 (4,04)	21,9 (4,29)	24,3 (4,21)	24,6 (3,88)	25,3 (3,59)
Медиана	22,0	23,0	22,0	24,0	24,0	25,0
Мин., макс.	7, 31	11, 31	7, 31	7, 39	11, 36	16, 39
ИУ открытого исследования						
N	84	82	166	236	239	309
Среднее значение (SD)	21,6 (4,53)	22,2 (4,04)	21,9 (4,29)	21,5 (4,54)	21,3 (4,53)	21,2 (4,64)
Медиана	22,0	23,0	22,0	22,0	21,0	21,0
Мин., макс.	7, 31	11, 31	7, 31	7, 35	7, 31	7, 35
ИУ исследования						
N	128	127	255	376	381	502
Среднее значение (SD)	24,3 (3,41)	24,8 (3,32)	24,6 (3,37)	24,9 (3,61)	25,1 (3,45)	25,3 (3,59)
Медиана	24,0	25,0	24,0	24,0	25,0	25,0
Мин., макс.	17, 35	17, 34	17, 35	16, 39	17, 36	16, 39
Изменение от активного ИУ до недели 24						
N	72	65	137	195	185	243

Среднее значение (SD)	-2,1 (2,56)	-1,8 (3,55)	-1,9 (3,06)	-3,7 (3,45)	-4,2 (3,92)	-5,1 (3,52)
Медиана	-2,0	-2,0	-2,0	-4,0	-4,0	-5,0
Мин., макс.	-8, 5	-11, 11	-11, 11	-15, 7	-16, 11	-16, 7

Изменение от ИУ открытого

исследования до недели 24

N	72	65	137	195	185	243
Среднее значение (SD)	-2,1 (2,56)	-1,8 (3,55)	-1,9 (3,06)	-1,4 (2,51)	-1,6 (3,02)	-1,3 (2,56)
Медиана	-2,0	-2,0	-2,0	-1,0	-1,0	-1,0
Мин., макс.	-8, 5	-11, 11	-11, 11	-9, 8	-11, 11	-9, 8

От плацебо в ДС к ролуперидону в ОРИ

Ролуперидон в любое время

Момент времени	32 мг	64 мг	Всего	32 мг	64 мг	Всего
	(N=128)	(N=127)	(N=255)	(N=376)	(N=381)	(N=502)

Изменение от ИУ исследования до

недели 24

N	72	65	137	195	185	243
Среднее значение (SD)	-5,3 (3,72)	-4,2 (3,38)	-4,8 (3,60)	-4,9 (3,61)	-5,0 (3,49)	-5,1 (3,52)
Медиана	-5,0	-4,0	-4,0	-5,0	-5,0	-5,0
Мин., макс.	-15, 3	-10, 3	-15, 3	-15, 7	-16, 3	-16, 7

Изменение от активного ИУ до

недели 52

N	34	34	68	100	89	121
Среднее значение (SD)	-4,5 (3,60)	-4,9 (4,72)	-4,7 (4,17)	-5,7 (3,95)	-6,7 (4,23)	-7,0 (3,84)
Медиана	-4,0	-6,0	-5,0	-5,0	-7,0	-6,0

Мин., макс.	-14, 1	-15, 5	-15, 5	-16, 4	-16, 5	-16, 4
Изменение от ИУ открытого исследования до недели 52						
N	34	34	68	100	89	121
Среднее значение (SD)	-4,5 (3,60)	-4,9 (4,72)	-4,7 (4,17)	-3,3 (3,23)	-4,3 (3,77)	-3,2 (2,99)
Медиана	-4,0	-6,0	-5,0	-3,0	-4,0	-3,0
Мин., макс.	-14, 1	-15, 5	-15, 5	-14, 6	-15, 5	-10, 6
Изменение от ИУ исследования до недели 52						
N	34	34	68	100	89	121
Среднее значение (SD)	-7,9 (3,69)	-7,0 (3,76)	-7,5 (3,72)	-6,9 (3,95)	-7,5 (3,61)	-7,0 (3,84)
Медиана	-8,0	-7,5	-8,0	-6,0	-7,0	-6,0
Мин., макс.	-16, -1	-14, 0	-16, 0	-16, 4	-16, 1	-16, 4
Изменение от активного ИУ до недели 54						
N	35	32	67	105	87	125
Среднее значение (SD)	-4,7 (3,60)	-4,2 (4,78)	-4,4 (4,18)	-5,7 (3,55)	-6,6 (4,40)	-7,0 (3,56)
Медиана	-4,0	-5,0	-5,0	-6,0	-7,0	-7,0
Мин., макс.	-11, 1	-14, 7	-14, 7	-14, 1	-16, 7	-16, 0
От плацебо в ДС к ролуперидону в ОРИ			Ролуперидон в любое время			
Момент времени	32 мг	64 мг	Всего	32 мг	64 мг	Всего
	(N=128)	(N=127)	(N=255)	(N=376)	(N=381)	(N=502)
Изменение от ИУ открытого исследования						

до недели 54						
N	35	32	67	105	87	125
Среднее значение (SD)	-4,7 (3,60)	-4,2 (4,78)	-4,4 (4,18)	-3,3 (3,45)	-4,0 (3,88)	-3,2 (3,29)
Медиана	-4,0	-5,0	-5,0	-3,0	-4,0	-3,0
Мин., макс.	-11, 1	-14, 7	-14, 7	-11, 8	-14, 7	-11, 8
Изменение от ИУ исследования до недели 54						
N	35	32	67	105	87	125
Среднее значение (SD)	-7,9 (4,29)	-6,6 (4,15)	-7,3 (4,25)	-6,8 (3,80)	-7,4 (3,81)	-7,0 (3,56)
Медиана	-7,0	-7,0	-7,0	-6,0	-7,0	-7,0
Мин., макс.	-21, -1	-18, 3	-21, 3	-21, 0	-18, 3	-16, 0

ДС - двойное слепое исследование; ИТТ - популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением; NSFS - балл факторов негативных симптомов PANSS по Мардеру; ОРИ - открытое исследование; PANSS - шкала позитивных и негативных синдромов; SD - стандартное отклонение.

^a Активный исходный уровень определяется как последнее пригодное значение, полученное до введения первой дозы ролуперидона.

^b Исходный уровень ОРИ определяется как последнее пригодное значение, полученное до введения первой дозы исследуемого в ОРИ лекарственного средства.

^c Исходный уровень исследования определяется как последнее пригодное значение, полученное до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства в течение периода двойного слепого исследования. Примечание. Количество пациентов уменьшилось на неделях 52 и 54, поскольку не включали пациентов из исследования MIN-101C03.

Общий балл PSP.

[523] Улучшения общего балла PSP, наблюдаемые в течение периода ДС для групп, получавших 32 мг и 64 мг ролуперидона, сохранялись и продолжались в течение периода ОРИ в исследовании MIN-101C07 (фиг. 11) (общий балл PSP не регистрировали в исследовании MIN-101C03 в периоде ОРИ). Аналогичное среднее изменение общего балла PSP относительно активного исходного уровня на неделе 52 наблюдали в группе лечения с введением плацебо с переходом на 32 мг ролуперидона (11,7) по сравнению с группой лечения с введением плацебо с переходом на 64 мг ролуперидона (11,8).

CGI-S

[524] Улучшения балла CGI-S, наблюдаемые в течение периода ДС для групп, получавших 32 мг и 64 мг ролуперидона, сохранялись и продолжались в течение периода ОРИ, и изменения балла CGI-S относительно исходного уровня, наблюдавшиеся у пациентов, которые перешли с плацебо на 32 мг и 64 мг ролуперидона, соответствовали таковым в группах лечения ролуперидоном в течение периода ДС (фиг. 12).

CGI-I

[525] Улучшения балла CGI-I, наблюдаемые в течение периода ДС для групп, получавших 32 мг и 64 мг ролуперидона, сохранялись и продолжались в течение периода ОРИ, и улучшения балла CGI-I, наблюдаемые у пациентов, которые перешли с плацебо на 32 мг и 64 мг ролуперидона, соответствовали таковым в группах лечения ролуперидоном в течение периода ДС (фиг. 13).

[526] Рецидив

[527] Количество (процент) пациентов, у которых произошел рецидив (ухудшение симптомов) в популяции ИТТ в течение периода ОРИ, было низким по сравнению с литературными данными для всех 4 групп лечения (9 [11%] для плацебо с переходом на 32 мг ролуперидона, 1 [1%] для плацебо с переходом на 64 мг ролуперидона, 10 [7%] для дозы 32 мг ролуперидона на протяжении всего исследования и 12 [8%] для дозы 64 мг ролуперидона на протяжении всего исследования). Среди пациентов, у которых произошел рецидив, среднее количество дней до рецидива составило 256,3 в общей группе плацебо с переходом на ролуперидон, 234,8 в группе, получавшей 32 мг ролуперидона, и 188,1 в группе, получавшей 64 мг ролуперидона. График Каплана-Майера времени до рецидива в течение всего периода показан на фиг. 14.

[528] Несмотря на то, что доля прекративших участие в исследовании широко варьируются между различными исследованиями и оцениваемыми антипсихотическими лекарственными средствами, приведенная в литературе доля прекративших участие в исследовании в течение аналогичной продолжительности исследования составляет примерно 40% для пациентов, получающих плацебо, и примерно 20% или выше для пациентов, получающих антипсихотические лекарственные средства. Например, см. Leucht et al., «Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis», www.thelancet.com, June 2, 2012, 379, 2063-2071 (частота рецидивов через 1 год для лекарственного средства составила 27% - данные взяты из 116

отчетов по 65 исследованиям 6493 пациентов); Arato et al., «A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study», *International Clinical Psychopharmacology*, 2002, 17, 207-215 (группы 40, 80, и 160 мг/день zipрасидона, частоты рецидивов 43%, 35% и 36%, соответственно, через один год); и Durgam et al., «Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial», *Schizophrenia Research*, 2016, 176, 264-271, (карипразин, частота рецидивов 24,8%).

ПРИМЕР 5. Краткое описание двух клинических исследований на поздней стадии.

[529] В течение 36 недель в исследовании № 1 и 52 недель в исследовании № 2 повторное появление или усиление позитивных симптомов происходило только у ограниченного числа пациентов. Это отражается в стабильности как балла по подшкале позитивных симптомов PANSS, так и общего балла PANSS, а также в низкой частоте рецидивов. Только 15,2% пациентов в исследовании № 1 и 11,7% пациентов в исследовании № 2 прекратили участие в исследовании из-за ухудшения позитивных симптомов (Таблица 25).

Таблица 25. Рецидив по фазе исследования и в целом

Фаза	Исследование № 1 (n=244)	Исследование № 2 (n=513)
Двойное слепое (12 недель)	11,5%	6,8%
Открытое исследование	6% (в течение 24 недель)	7,5% (в течение 40 недель)
Итого	15,2% (в течение 36 недель)	11,7% (в течение 52 недель)

[530] Напротив, описанная в литературе частота рецидивов для других антипсихотических средств более высока (см. выше). Эта низкая частота прекращения участия в исследовании, наблюдаемая в исследованиях заявителя, по сравнению с частотой, описанной в литературе, дополнительно подчеркивает уникальные свойства ролуперидона предотвращать рецидив у пациентов с шизофренией в целом и в популяциях пациентов с шизофренией, выбранных критериями включения в эти два исследования.

ПРИМЕР 6. Монотерапия ролуперидоном предотвращает рецидив в течение более 2 лет

[531] У пациентки X продемонстрировали уплощенный аффект и ограниченное выражение эмоций, низкую мотивацию делать гораздо больше, чем просто смотреть телевизор и иногда участвовать в трудовой терапии в течение нескольких часов в неделю. Пациентка даже не могла полностью сосредоточиться достаточно, чтобы читать. В ходе монотерапии ролуперидоном (64 мг/день) у пациентки наблюдалось постепенное улучшение негативных и когнитивных симптомов. Это позволило пациентке найти работу. Ее аффект больше не ограничен, и она регулярно читает новеллы целиком без проблем с концентрацией внимания и наслаждается и с нетерпением ожидает всех своих различных повседневных занятий. У нее не было рецидива в течение двух лет, когда она принимала ролуперидон (64 мг/день) в качестве монотерапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения рецидива у пациента с шизофренией, характеризующийся тем, что указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

2. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один или два раза в день.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один раз в день.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией перорально.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от примерно 1 до примерно 100 мг.

6. Способ по п. 5, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 16 мг, примерно 24 мг, примерно 32 мг, примерно 40 мг, примерно 48 мг, примерно 56 мг, примерно 64 мг, примерно 72 мг, примерно 80 мг, примерно 88 мг или примерно 96 мг.

7. Способ по п. 5, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 32 мг.

8. Способ по п. 5, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 64 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором у пациента с шизофренией не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором у пациента с шизофренией присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором у пациента с шизофренией не наблюдается высокий уровень депрессии или тревоги.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором у пациента с шизофренией: (i) присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны до начала лечения ролуперидоном; или (ii) отсутствуют позитивные симптомы до начала лечения ролуперидоном.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором у пациента с шизофренией: (i) присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев, или от примерно 3 до примерно 6 месяцев, до начала лечения ролуперидоном; или (ii) отсутствуют позитивные симптомы в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев, или от примерно 3 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором пациент с шизофренией имеет:
(i) негативные симптомы от умеренной до тяжелой степени; или

(ii) балл по подшкале негативных симптомов PANSS, превышающий 20.

15. Способ по п. 14, в котором негативные симптомы у пациента с шизофренией представляют собой первичные негативные симптомы.

16. Способ по п. 14 или п. 15, в котором негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

17. Способ по любому из пп. 14-16, в котором негативные симптомы у пациента с шизофренией стабильны в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором пациенту с шизофренией ранее вводили антипсихотик.

19. Способ по п. 18, в котором введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 1 день, по меньшей мере за 2 дня, по меньшей мере за 3 дня, по меньшей мере за 4 дня, по меньшей мере за 5 дней, по меньшей мере за 6 дней, по меньшей мере за 1 неделю, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 1 месяц, по меньшей мере за 2 месяца, по меньшей мере за 3 месяца, по меньшей мере за 6 месяцев, по меньшей мере за 9 месяцев или по меньшей мере за 12 месяцев до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором рецидив представляет собой усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией, причем необязательно усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией характеризуется увеличением балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента при одном или более последовательных визитах.

21. Способ выбора пациента с шизофренией и предотвращения рецидива у указанного пациента с шизофренией, характеризующийся тем, что указанный способ включает:

(a) выбор пациента с шизофренией как имеющего форму шизофрении, характеризующуюся наличием у пациента с шизофренией негативных симптомов от умеренной до тяжелой степени, которые стабильны в течение от примерно 3 до примерно 6 месяцев; и

(b) введение терапевтически эффективного количества ролуперидона пациенту с шизофренией.

22. Способ по п. 21, в котором пациент с шизофренией имеет балл по подшкале негативных симптомов PANSS, превышающий 20.

23. Способ по п. 21 или п. 22, в котором негативные симптомы у пациента с шизофренией представляют собой первичные негативные симптомы.

24. Способ по любому из пп. 21-23, в котором у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны до начала лечения ролуперидоном; необязательно при этом у пациента с шизофренией присутствуют позитивные симптомы, которые стабильны в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев

или от примерно 3 до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

25. Способ по любому из пп. 21-23, в котором у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы до начала лечения ролуперидоном; необязательно при этом у пациента с шизофренией отсутствуют позитивные симптомы в течение от примерно 1 до примерно 6 месяцев или от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев до начала лечения ролуперидоном.

26. Способ по любому из пп. 21-25, в котором у пациента с шизофренией не проявляется какое-либо поведение, которое подвергает пациента или окружающих пациента лиц риску нанесения телесного вреда; присутствуют низкие уровни симптомов, связанных с беспокойством, контролем побуждений, враждебностью, подозрительностью или неконтактностью; и/или он не испытывает высокого уровня депрессии или тревоги.

27. Способ по любому из пп. 21-26, в котором пациенту с шизофренией ранее вводили антипсихотик.

28. Способ по п. 27, в котором введение антипсихотика пациенту с шизофренией прекращали по меньшей мере за 1 день, по меньшей мере за 2 дня, по меньшей мере за 3 дня, по меньшей мере за 4 дня, по меньшей мере за 5 дней, по меньшей мере за 6 дней, по меньшей мере за 1 неделю, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 1 месяц, по меньшей мере за 2 месяца, по меньшей мере за 3 месяца, по меньшей мере за 6 месяцев, по меньшей мере за 9 месяцев или по меньшей мере за 12 месяцев до введения пациенту с шизофренией ролуперидона.

29. Способ по любому из пп. 21-28, в котором рецидив представляет собой усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией, причем необязательно усиление позитивных симптомов у пациента с шизофренией характеризуется увеличением балла по подшкале позитивных симптомов PANSS у пациента при одном или более последовательных визитах.

30. Способ по любому из пп. 21-29, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один или два раза в день.

31. Способ по любому из пп. 21-30, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией один раз в день.

32. Способ по любому из пп. 21-31, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона вводят пациенту с шизофренией перорально.

33. Способ по любому из пп. 21-32, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет от примерно 1 до примерно 100 мг.

34. Способ по п. 33, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 16 мг, примерно 24 мг, примерно 32 мг, примерно 40 мг, примерно 48 мг, примерно 56 мг, примерно 64 мг, примерно 72 мг, примерно 80 мг, примерно 88 мг или примерно 96 мг.

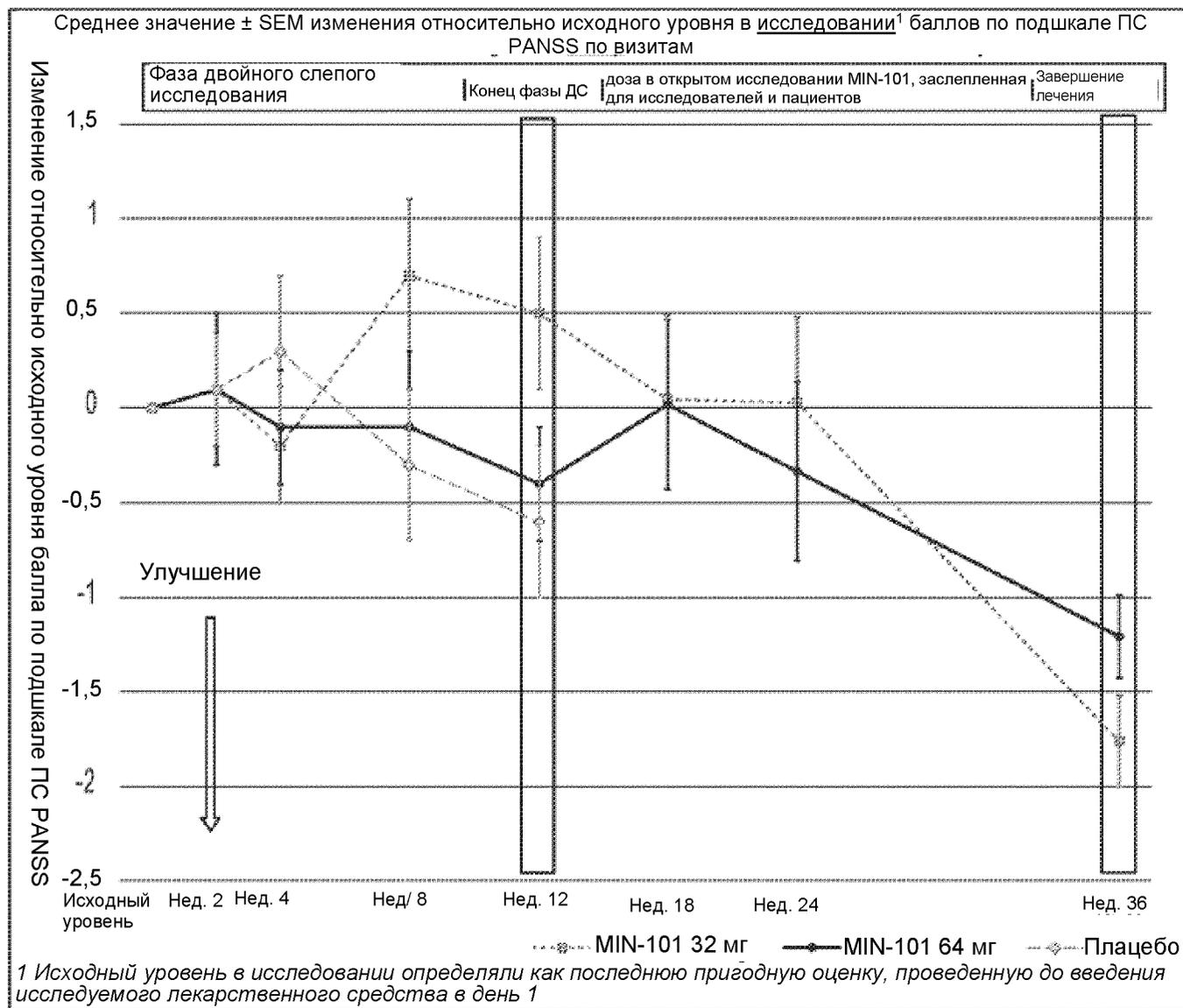
35. Способ по п. 33, в котором терапевтически эффективное количество ролуперидона составляет примерно 32 мг.

36. Способ по п. 33, в котором терапевтически эффективное количество

ролуперидона составляет примерно 64 мг.

По доверенности

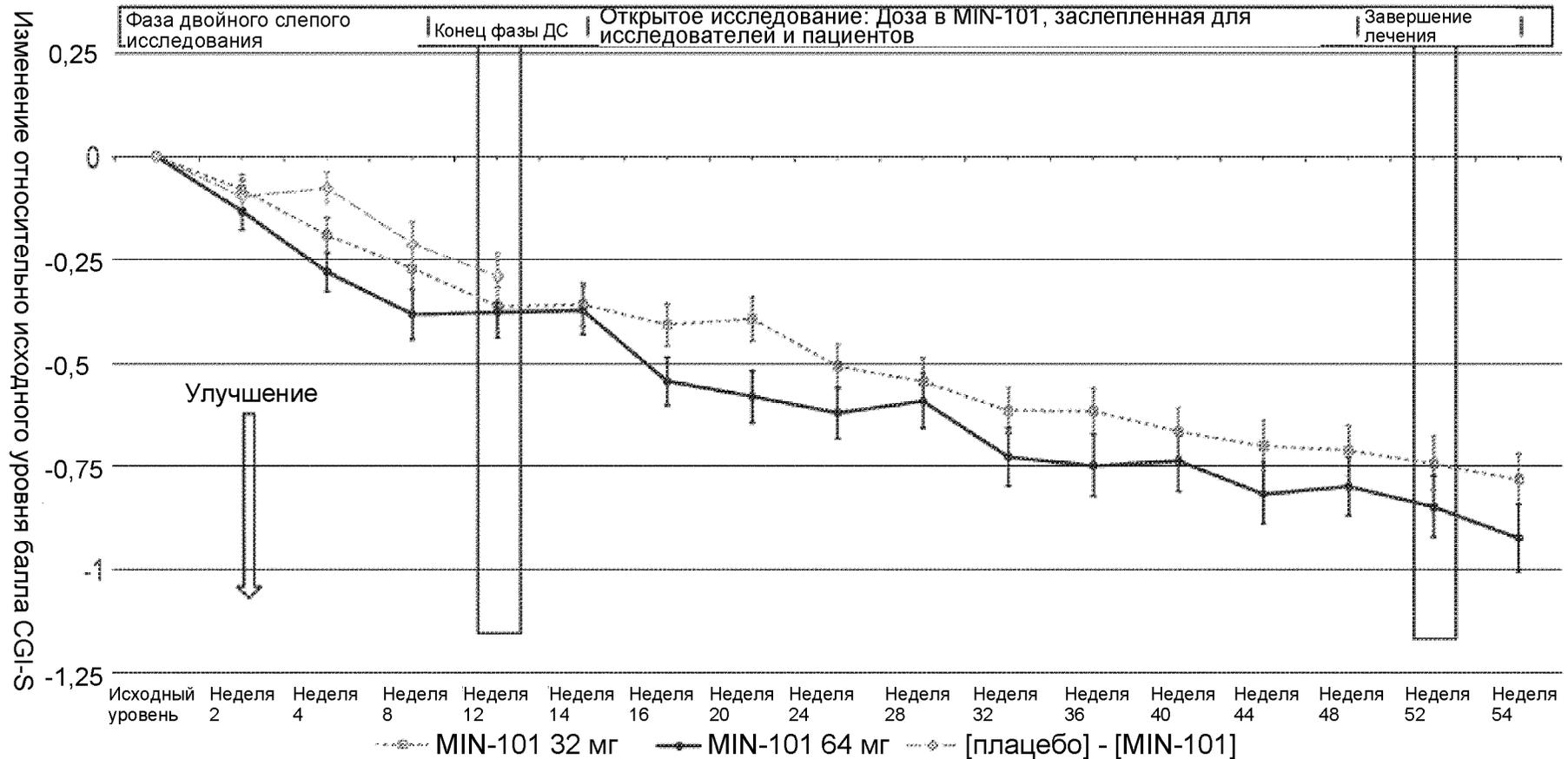
ФИГ. 1 Исследование 1 - балл по подшкале ПС PANSS



ФИГ. 2

Исследование 2 - CGI-S

Среднее значение \pm SEM изменения относительно исходного уровня в исследовании¹ балла CGI-S по визитам

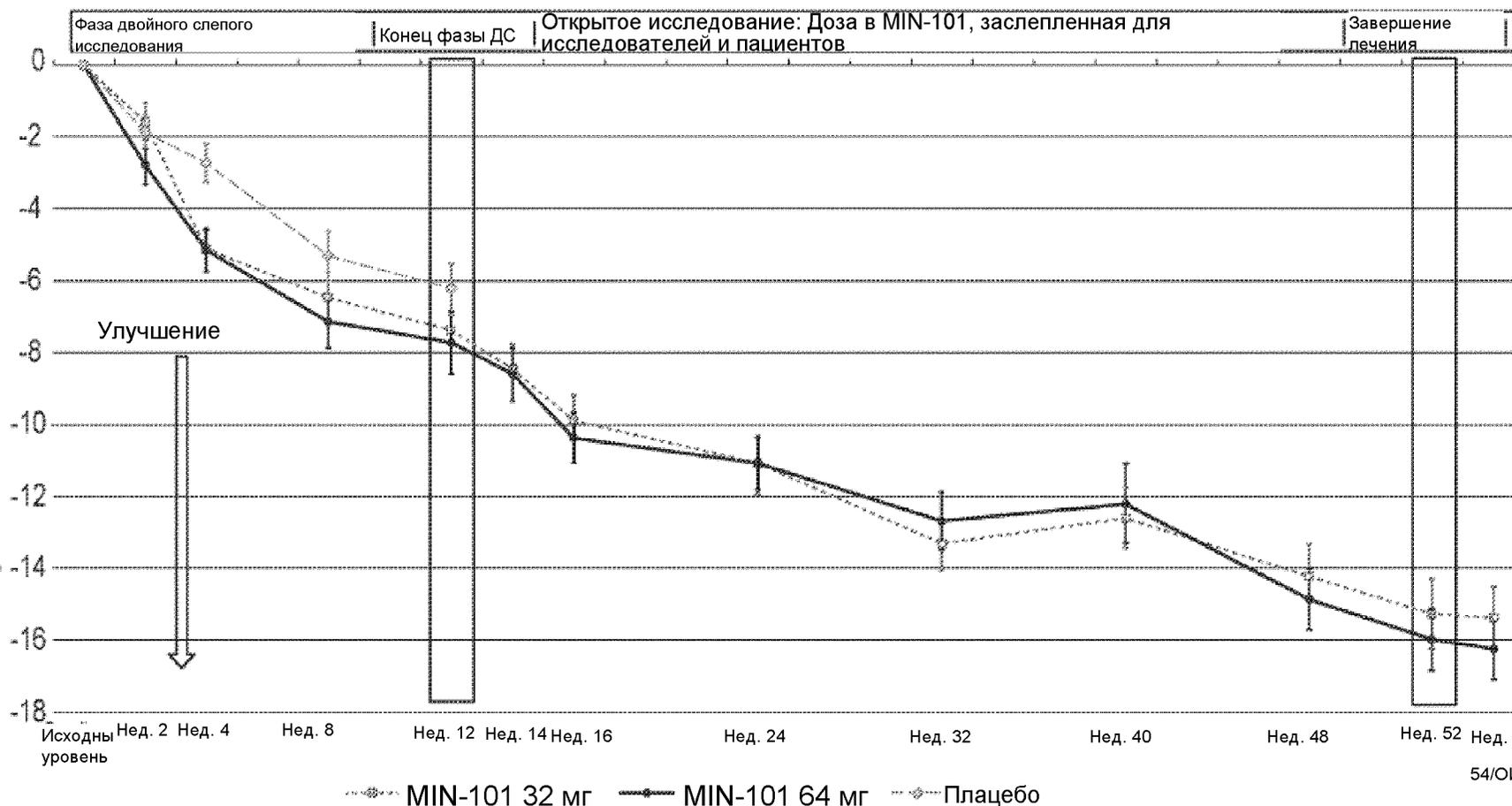


¹ Исходный уровень в исследовании определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1

ФИГ. 3

Исследование 2 - Общий балл PANSS

Среднее значение \pm SEM изменения относительно исходного уровня в исследовании¹ общего балла PANSS по визитам



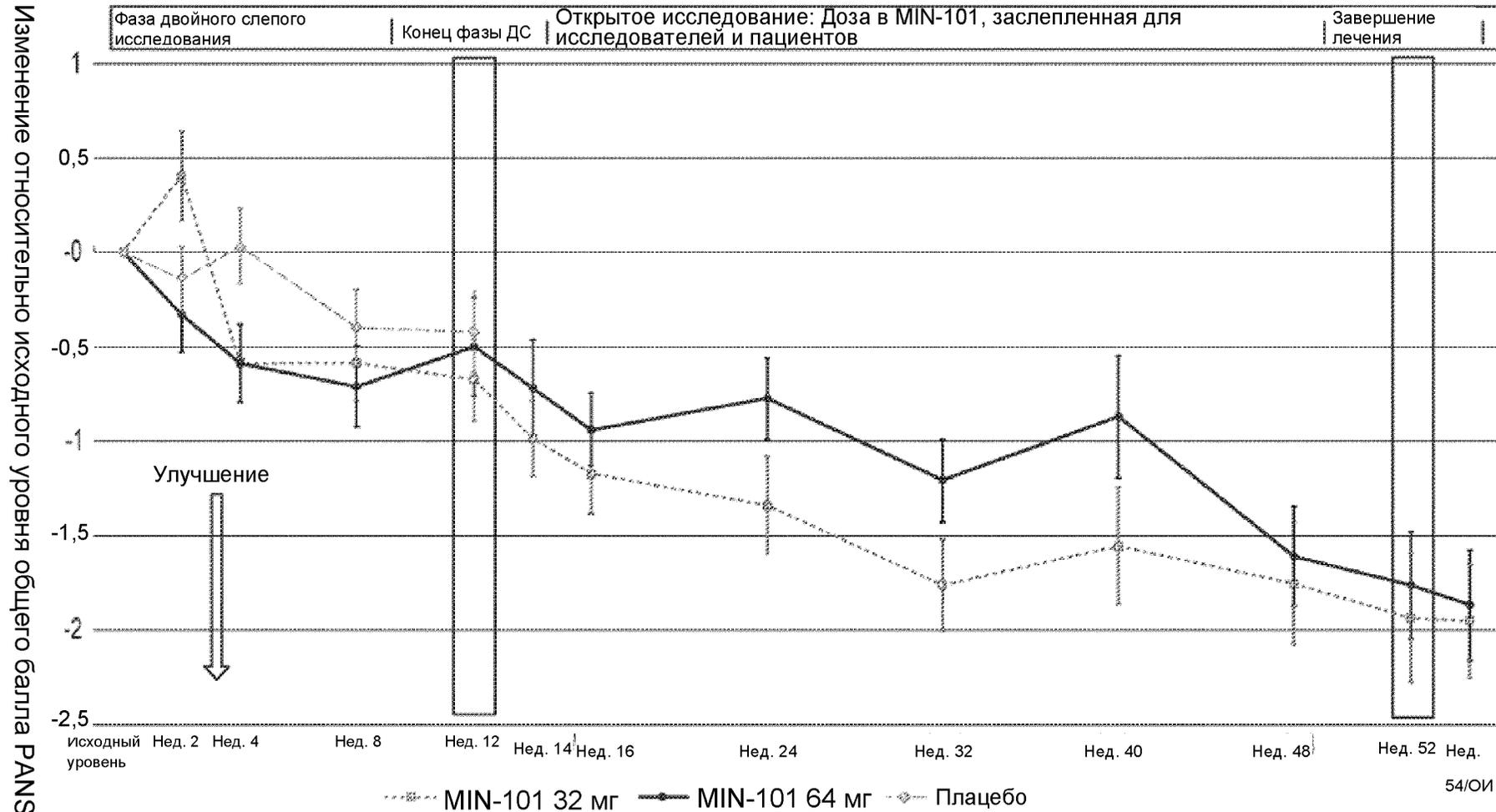
¹ Исходный уровень в исследовании определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1

Изменение относительно исходного уровня общего балла PANSS

ФИГ. 4

Исследование 2. Оценка балла позитивных симптомов PANSS

Среднее значение \pm SEM изменения относительно исходного уровня в исследовании¹ баллов по подшкале ПС PANSS по визитам

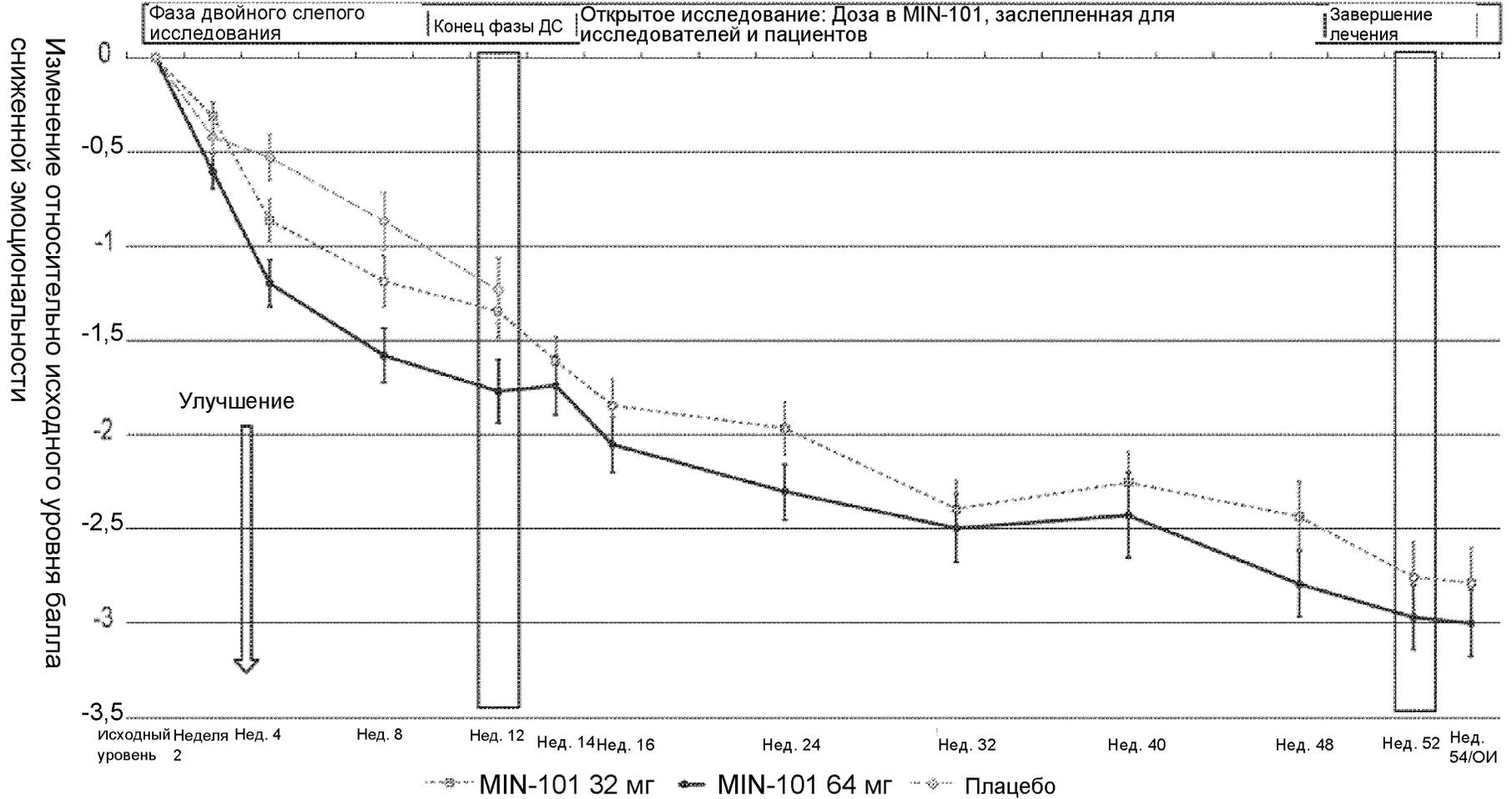


¹Исходный уровень в исследовании определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1

ФИГ. 5

Исследование 2 - балл сниженной эмоциональности

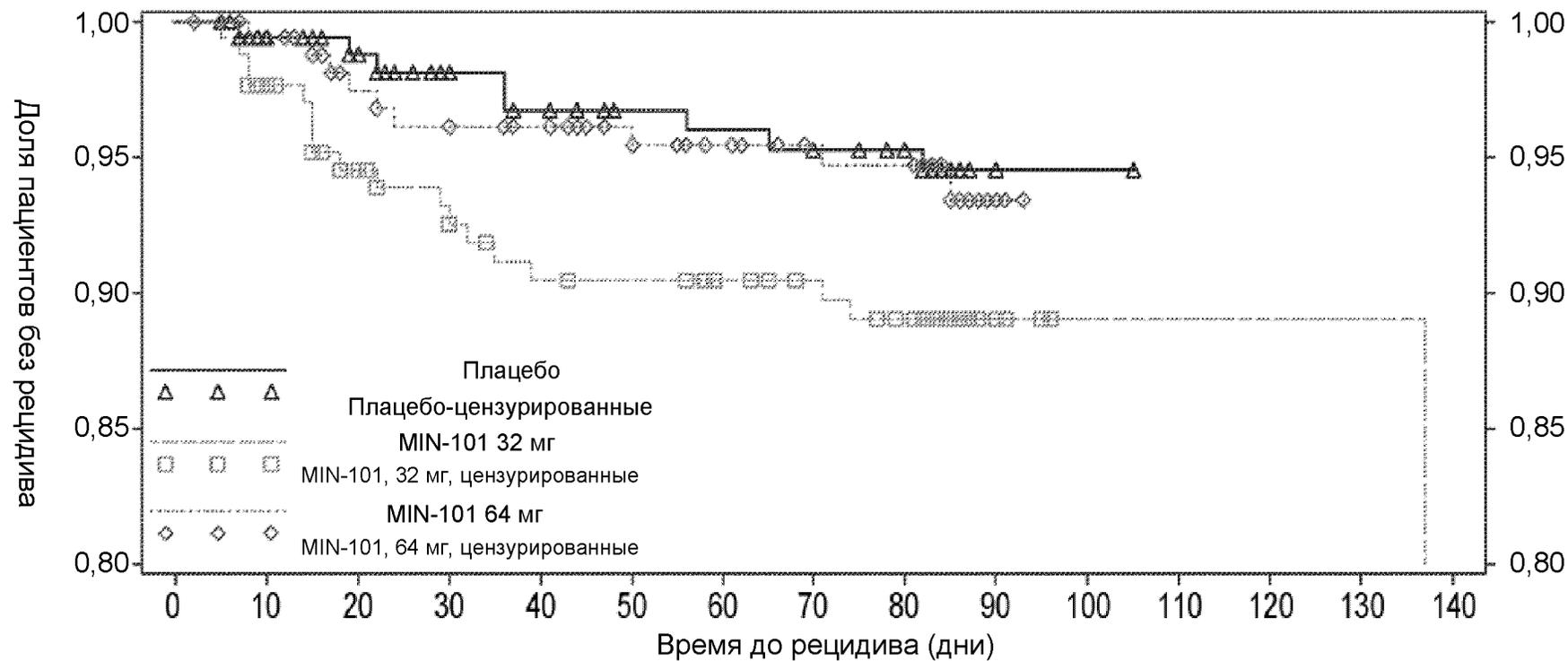
Среднее значение \pm SEM изменения относительно исходного уровня в исследовании¹ балла сниженной эмоциональности по визитам



¹ Исходный уровень в исследовании определяли как последнюю пригодную оценку, проведенную до введения исследуемого лекарственного средства в день 1

ФИГ. 6

Исследование MIN-101C07 - время до рецидива в периоде двойного слепого исследования, популяция ITT

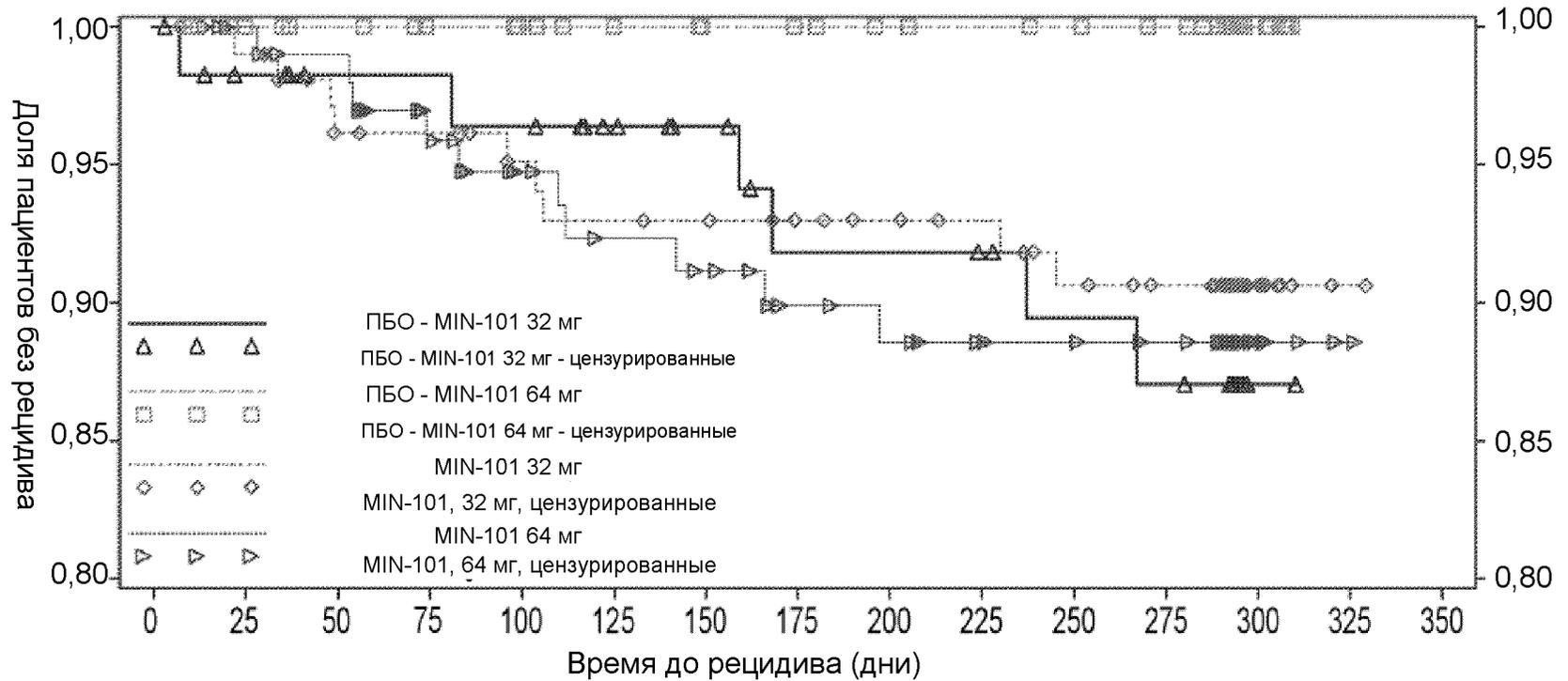


N имеющих риск (кумулятивные события)

Плацебо	172 (0)	161 (1)	154 (2)	142 (3)	137 (5)	133 (5)	132 (6)	131 (7)	128 (7)	3 (8)	1 (8)	0 (8)	0 (8)	0 (8)	0 (8)
MIN-101 32 мг	170 (0)	161 (4)	146 (9)	139 (12)	133 (15)	132 (15)	129 (15)	125 (15)	121 (17)	7 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (18)
MIN-101 64 мг	171 (0)	161 (1)	148 (4)	145 (6)	141 (6)	136 (7)	131 (7)	127 (7)	126 (8)	4 (9)	0 (9)	0 (9)	0 (9)	0 (9)	0 (9)

ФИГ. 7

Исследование MIN-101C07 — время до рецидива в периоде открытого исследования, популяция ITT

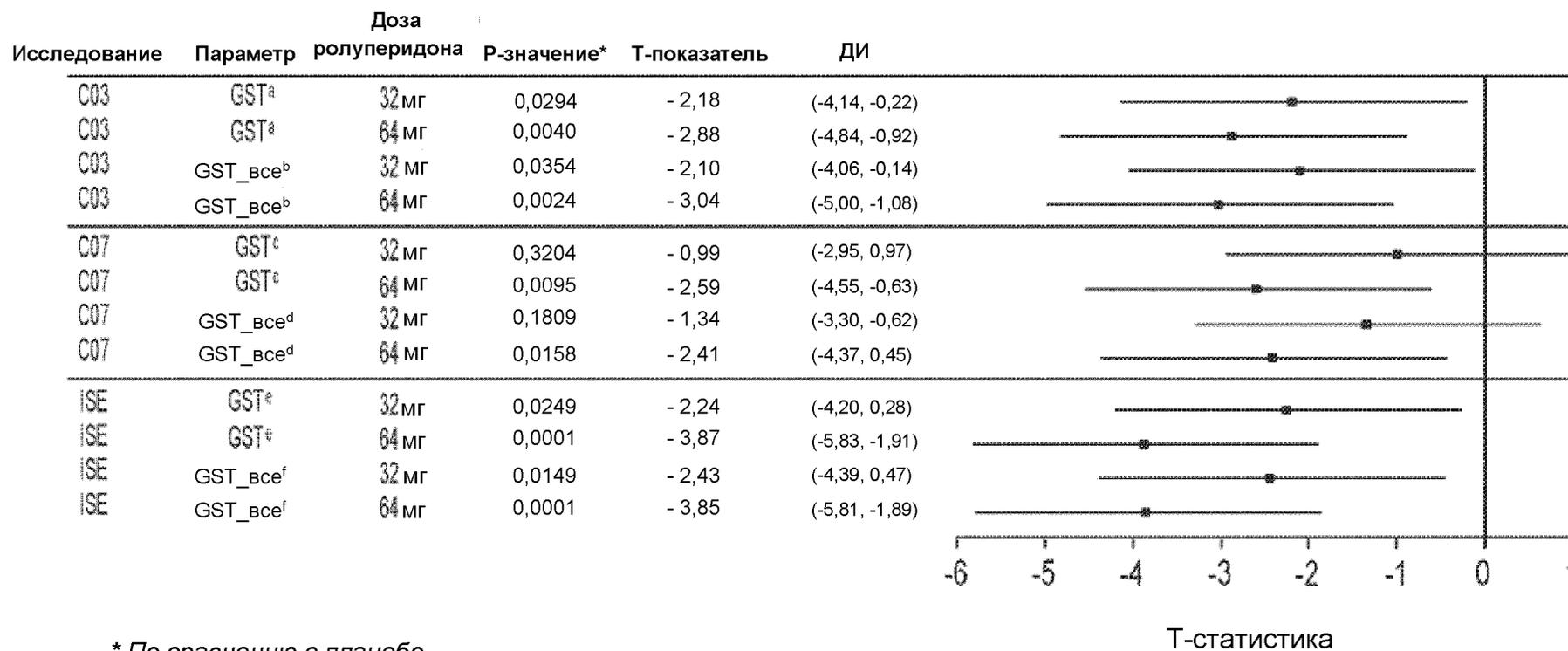


N имеющих риск (кумулятивные события)

ПБО - MIN-101 32 мг	59 (0)	55 (1)	52 (1)	52 (1)	51 (2)	47 (2)	44 (2)	40 (4)	40 (4)	39 (4)	37 (5)	36 (6)	1 (6)	0 (6)	0 (6)
ПБО - MIN-101 64 мг	63 (0)	59 (0)	56 (0)	52 (0)	50 (0)	48 (0)	45 (0)	44 (0)	42 (0)	41 (0)	40 (0)	38 (0)	5 (0)	0 (0)	0 (0)
MIN-101 32 мг	107 (0)	105 (1)	97 (4)	95 (4)	90 (5)	88 (7)	87 (7)	83 (7)	81 (7)	79 (7)	75 (9)	72 (9)	10 (9)	1 (9)	0 (9)
MIN-101 64 мг	104 (0)	101 (0)	98 (1)	87 (4)	80 (5)	76 (7)	74 (8)	69 (9)	67 (10)	64 (10)	63 (10)	60 (10)	8 (10)	1 (10)	0 (10)

ФИГ. 8

Глобальные статистические критерии для исследований MIN-101C03, MIN-101C07 и объединенной популяции ITT (ISE)



* По сравнению с плацебо

a PSM и CGI-S

b PSM, CGI-S и общий балл PANSS

c NSFS и общий балл PSP

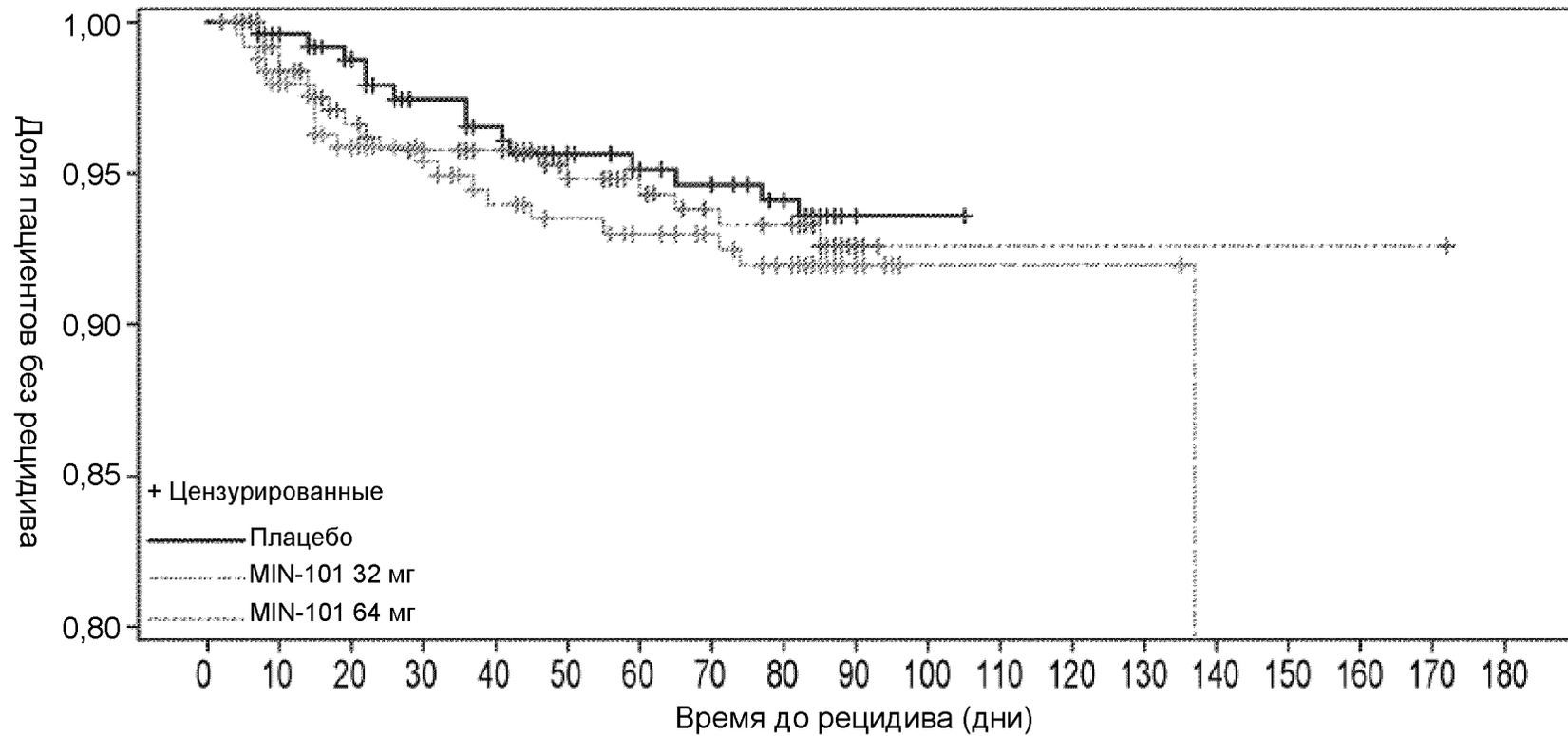
d NSFS, общий балл PSP, CGI-S и общий балл PANSS

e PSM и CGI-S из исследования C03, а также NSFS и общий балл PSP из исследования MIN-101C07

f PSM (MIN-101C03), NSFS (MIN-101C07), общий балл PSP (MIN-101C07), CGI-S (MIN-101C03 и MIN-101C07),
общий балл PANSS (MIN-101C03 и MIN-101C07)

ФИГ. 9

График Каплана-Майера времени до рецидива — период двойного слепого исследования, объединенная популяция ИТТ

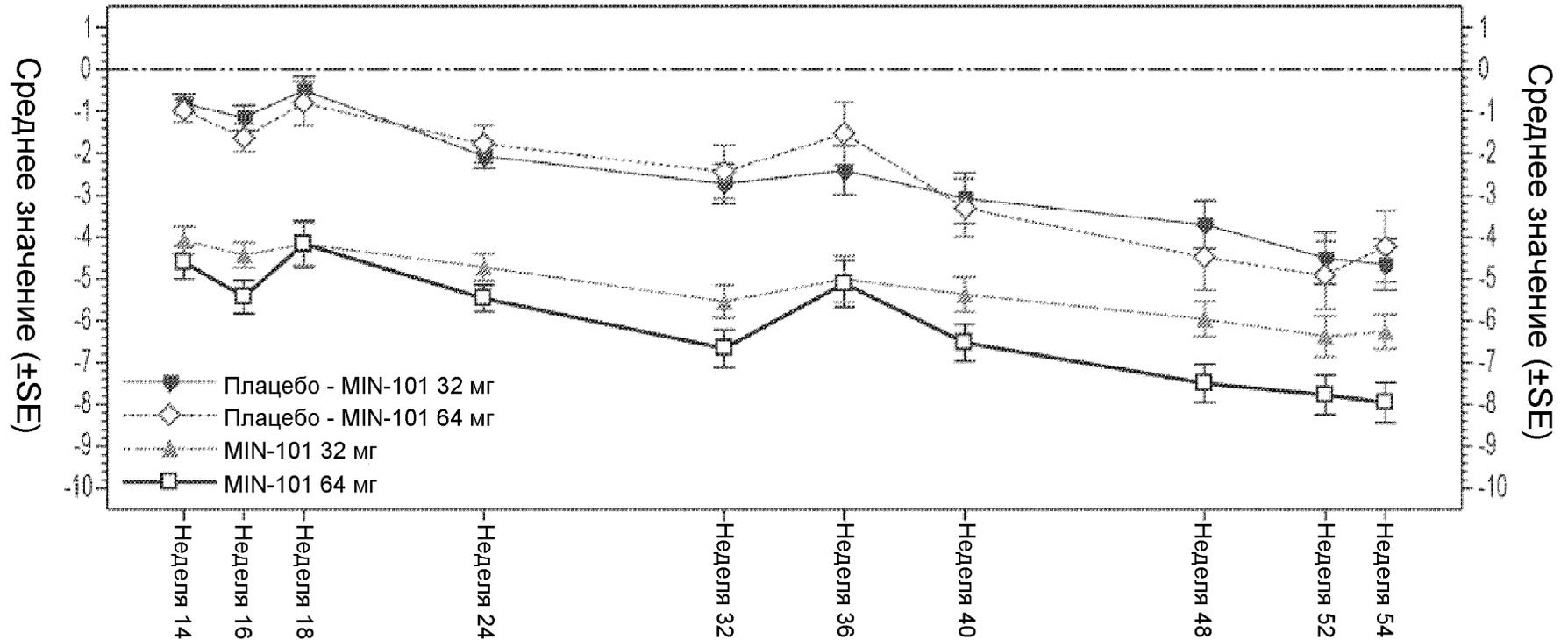


N имеющих риск (кумулятивные события)

Плацебо	255 (0)	242 (1)	231 (3)	213 (6)	207 (8)	198 (10)	190 (11)	187 (12)	182 (13)	3 (14)	1 (14)	0 (14)							
MIN-101 32 мг	248 (0)	235 (5)	218 (10)	207 (11)	197 (14)	192 (15)	185 (16)	180 (16)	173 (18)	10 (18)	2 (18)	2 (18)	2 (18)	2 (18)	0 (19)				
MIN-101 64 мг	254 (0)	240 (4)	219 (8)	213 (10)	207 (10)	198 (12)	191 (13)	185 (14)	183 (15)	5 (16)	1 (16)	1 (16)	1 (16)	1 (16)	1 (16)	1 (16)	1 (16)	1 (16)	0 (16)

ФИГ. 10

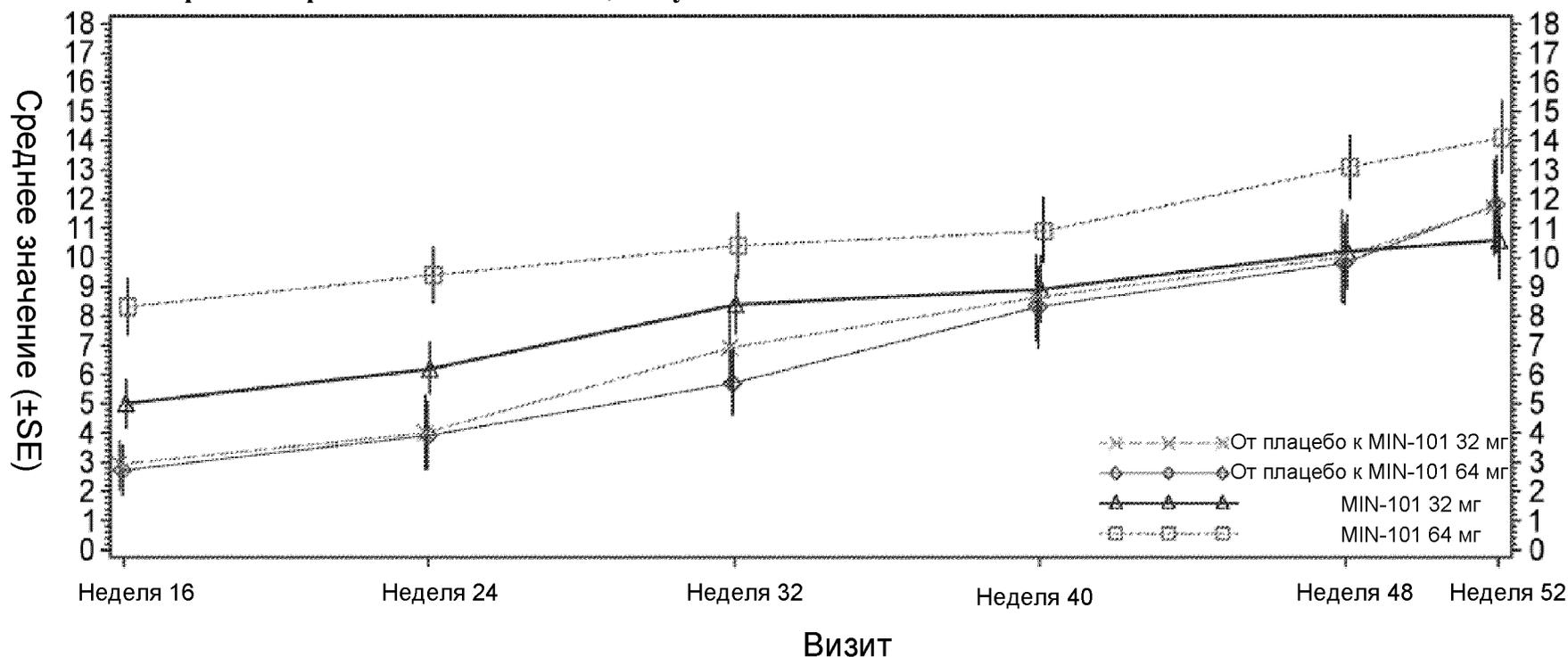
График изменения относительно активного исходного уровня балла NSFS в периоде открытого исследования, объединенная популяция ИТТ



	Визит для анализа									
	14	16	18	24	32	36	40	48	52	54
Плацебо-										
MIN-101 32 мг	54	51	24	72	41	17	39	34	34	35
Плацебо-										
MIN-101 64 мг	60	54	16	65	47	13	43	37	34	32
MIN-101 32 мг	101	103	47	123	84	32	76	69	66	70
MIN-101 64 мг	90	97	54	120	72	38	62	57	55	55

ФИГ. 11

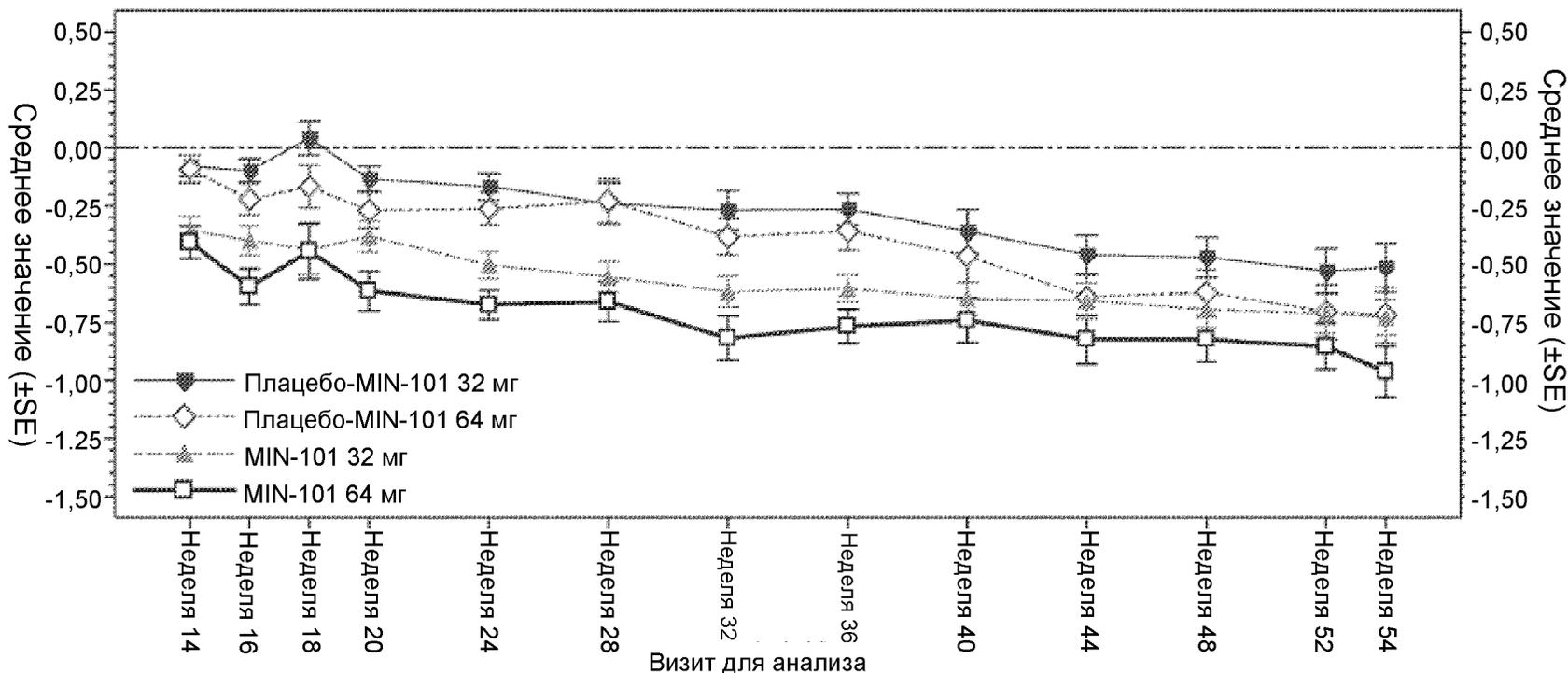
Исследование MIN-101C07 - график изменения относительно активного исходного уровня общего балла PSP – период открытого исследования, популяция ITT



От плацебо к MIN-101 32 мг	N= 50	50	42	40	36	35
От плацебо к MIN-101 64 мг	N= 53	49	46	41	38	34
MIN-101 32 мг	N= 101	91	87	78	72	67
MIN-101 64 мг	N= 95	80	74	66	59	57

ФИГ. 12

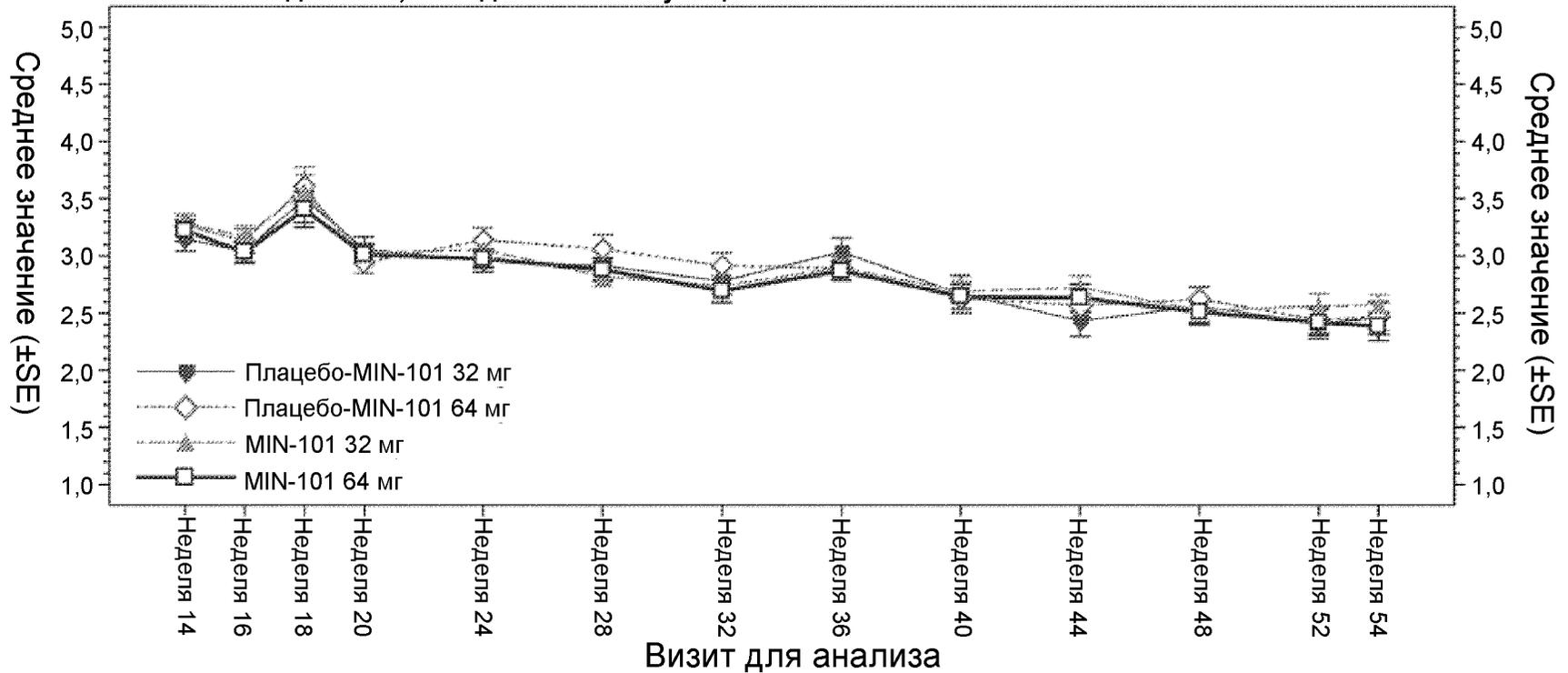
График изменения относительно активного исходного уровня балла CGI-S в периоде открытого исследования, объединенная популяция ИТТ



	Неделя 14	Неделя 16	Неделя 18	Неделя 20	Неделя 24	Неделя 28	Неделя 32	Неделя 36	Неделя 40	Неделя 44	Неделя 48	Неделя 52	Неделя 54
Плацебо - MIN-101 32 мг	64	51	24	52	72	46	41	57	39	37	34	34	35
Плацебо - MIN-101 64 мг	66	54	18	52	65	48	47	56	43	39	37	34	32
MIN-101 32 мг	110	103	48	92	123	83	84	109	77	76	69	66	70
MIN-101 64 мг	101	97	54	91	120	74	72	99	62	57	57	55	55

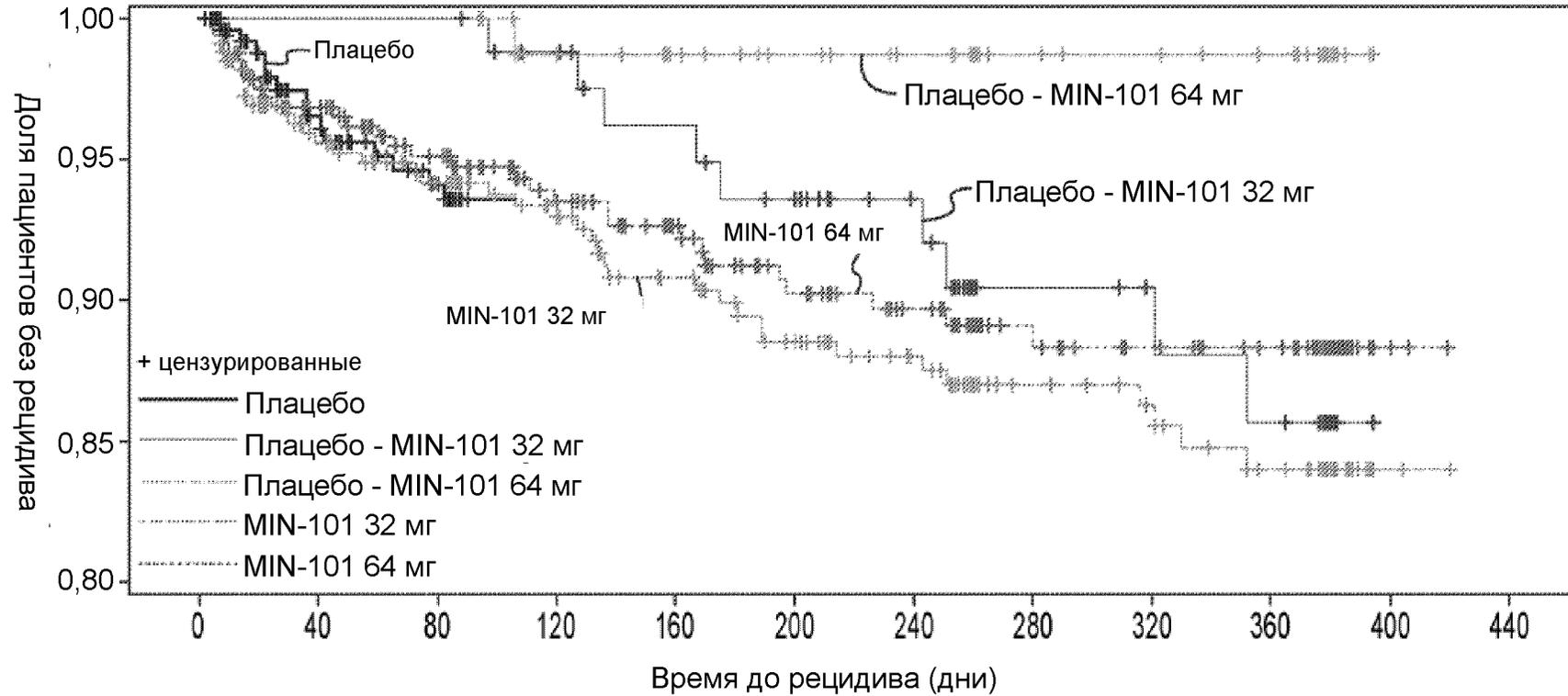
ФИГ. 13

График изменения относительно активного исходного уровня балла CGI-I в периоде открытого исследования, объединенная популяция ITT



	Неделя 14	Неделя 16	Неделя 18	Неделя 20	Неделя 24	Неделя 28	Неделя 32	Неделя 36	Неделя 40	Неделя 44	Неделя 48	Неделя 52	Неделя 54
Плацебо - MIN-101 32 мг	54	51	24	52	72	46	41	57	39	37	34	34	35
Плацебо - MIN-101 64 мг	60	54	18	52	65	48	47	56	43	39	37	34	32
MIN-101 32 мг	101	103	48	92	123	83	84	109	77	76	69	66	70
MIN-101 64 мг	90	97	54	91	120	74	72	99	62	57	57	55	55

ФИГ. 14



N имеющих риск (кумулятивные события)

Плацебо	255 (0)	207 (8)	182 (13)	0 (14)								
Плацебо-MIN-101 32 мг	84 (0)	84 (0)	84 (0)	80 (1)	74 (3)	70 (5)	60 (5)	40 (7)	38 (7)	36 (9)	0 (9)	
Плацебо-MIN-101 64 мг	82 (0)	82 (0)	82 (0)	74 (1)	68 (1)	62 (1)	58 (1)	43 (1)	41 (1)	38 (1)	0 (1)	
MIN-101 32 мг	332 (0)	281 (14)	257 (18)	227 (21)	205 (26)	190 (31)	175 (32)	121 (34)	116 (35)	108 (38)	2 (38)	0 (38)
MIN-101 64 мг	336 (0)	289 (10)	265 (15)	224 (19)	202 (21)	179 (26)	165 (27)	111 (29)	104 (29)	98 (29)	3 (29)	0 (29)