

КРАТКИЙ ОТЧЕТ О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Название исследования: Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Исследуемый препарат: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия)

Изучаемое показание: COVID-19.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное.

Спонсор исследования: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

Протокол исследования: № FAV052020

Дата и версия протокола: версия 3.0 от 15.06.2020 г.

Фаза клинической разработки: III фаза

Даты проведения исследования:

21.05.2020 г. – 12.08.2020 г.

Ответственное лицо со стороны Спонсора: Генеральный директор управляющей организации ООО «ПРОМОМЕД ДМ», Смагин Максим Юрьевич

Дата подготовки отчета: 17.08.2020 г.

Данное исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполняется в соответствии с рекомендациями ICH E6 «Надлежащая клиническая практика» и Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией.

2. КРАТКИЙ ОБЗОР (СИНОПСИС)

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		
Протокол №: FAV052020 Название исследования: Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19		
Исследователи, Исследовательский центр: Исследование проводилось в пяти исследовательских центрах на территории РФ. Подробная информация представлена в разделе 6.		
Публикация: Список научных статей и публикаций, значимых для данного исследования, представлен в разделе 15.		
Исследуемый период: 21.05.2020 г. – 12.08.2020 г.	Фаза разработки препарата: III	
Цель исследования: Оценить эффективность и безопасность препарата АРЕПЛИВИР в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Задачи исследования: <ul style="list-style-type: none"> • Оценить эффективность препарата АРЕПЛИВИР в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19. • Оценить безопасность препарата АРЕПЛИВИР в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19. 		
Методология: открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР у пациентов, госпитализированных с COVID-19.		
Количество пациентов (запланированное и проанализированное): В исследовании было рандомизировано 200 пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма». С учетом возможного исключения пациентов на этапе скрининга, максимальное число пациентов, подписавших Форму информированного согласия Информационного листка пациента и вовлеченных в скрининг, могло составить не более 230 человек. Пациенты, у которых был получен отрицательный результат теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного		

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		
<p>на этапе скрининга, исключались из исследования. При необходимости мог быть осуществлен дополнительный набор пациентов в исследование до рандомизации не менее 200 пациентов с положительным результатом теста на наличие РНК SARS-CoV-2. Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не соответствовавшие критериям невключения, рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1:</p> <p>1-я группа (n=100) получала исследуемый препарат АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:</p> <p>в 1-й день терапии – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки; 2–14 дни терапии – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки.</p> <p>Препарат принимали внутрь, целиком, не разжевывая, запивая стаканом воды, каждые 12 ч. Курс лечения – 14 дней.</p> <p>Прием исследуемого препарата осуществлялся в условиях стационара под контролем врача-исследователя. Исследуемый препарат не выдавался пациенту на руки.</p> <p>2-я группа (n=100) получала стандартную терапию, назначенную в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными в ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), (версия 6 от 28.04.2020, или актуальная на момент включения пациентов) по решению врача-исследователя и с учетом наличия препаратов в центре. По полученным данным преимущественно в ходе исследования пациенты получали стандартную терапию по схеме гидроксихлорохин + азитромицин; 8 пациентов получали терапию гидроксихлорохином; 2 пациента получали лопинавир+ритонавир, 1 пациент - лопинавир+ритонавир в комбинации с гидроксихлорохином и 2 пациента – азитромицин. Прием стандартной терапии осуществлялся в условиях стационара.</p> <p>Выписка из стационара производилась в соответствии с локальной практикой исследовательского центра с соблюдением действующего санитарно-эпидемиологического режима.</p>		
<p>Диагноз и основные критерии для включения:</p> <p>Исследование проводилось с участием пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированных с COVID-19.</p> <p>Критерии включения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Подписание и датирование пациентом Формы информированного согласия Информационного листка пациента (ИЛП). 2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия ИЛП. 3. Отсутствие затруднений при пероральном приеме лекарственных препаратов 		

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

(например, нарушение глотания).

4. Пациент с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная)¹, среднетяжелая форма*», установленным в соответствии с ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), (версия 6 от 28.04.2020).

**Среднетяжелая форма: лихорадка выше 38°C, ЧДД более 22/мин, одышка при физических нагрузках, пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких), SpO2 <95%, СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.*

5. Пациент должен быть госпитализирован не более чем за 48 ч до начала приема исследуемой терапии.
6. Положительный результат анализа, выполненного методом ПЦР, на наличие РНК SARS-CoV-2 на этапе скрининга (*могут быть учтены результаты, полученные в течение 7 дней до скрининга. Допустимо включение пациента на основании данных КТ легких и клинических симптомов заболевания, до получения результатов анализа на наличие РНК SARS-CoV-2*).
7. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 1 месяца для женщин и 3-х месяцев для мужчин после его окончания. В исследовании могут принять участие:
- женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: барьерный метод (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок)) или двойной барьерный метод контрацепции (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок) плюс спермицид (пенка/гель/пленка/ крем/суппозиторий)). В исследовании также могут принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 1 года).
 - или*
 - мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

¹ Положительный результат анализа, выполненного методом ПЦР, на наличие РНК SARS-CoV-2. Допустимо включение пациента на основании данных КТ легких и клинических симптомов заболевания, до получения результатов анализа на наличие РНК SARS-CoV-2.

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		
Критерии не включения: <ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенная чувствительность фавипиравирu и/или другим компонентам исследуемого препарата. 2. Невозможность проведения процедуры КТ (например, гипсовая повязка или металлические конструкции в области исследования). 3. Потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии. 4. Потребность в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. 5. Нарушение функции печени (АСТ и/или АЛТ \geq 2 ВГН и/или общий билирубин \geq 1,5 ВГН) на момент скрининга. 6. Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, менее 45 мл/мин) на момент скрининга. 7. Положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С. 8. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). 9. Синдром мальабсорбции или другое клинически значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое может повлиять на всасывание исследуемого препарата (не поддающаяся коррекции рвота, диарея, язвенный колит и другие). 10. Наличие в анамнезе злокачественных новообразований. 11. Алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга. 12. Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга. 13. Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании). 14. Любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании. 15. Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя). 16. Беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность. 17. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3-х месяцев до включения в исследование. 		

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье Том: Страницы:	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой		
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		
18. Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.		

Диагноз и основные критерии для включения:

Исследование проводилось с участием пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированных с COVID-19.

Критерии включения:

8. Подписание и датирование пациентом Формы информированного согласия Информационного листка пациента (ИЛП).
9. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия ИЛП.
10. Отсутствие затруднений при пероральном приеме лекарственных препаратов (например, нарушение глотания).
11. Пациент с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная)², среднетяжелая форма*», установленным в соответствии с ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), (версия 6 от 28.04.2020).
**Среднетяжелая форма: лихорадка выше 38°C, ЧДД более 22/мин, одышка при физических нагрузках, пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких), SpO2 <95%, СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.*
12. Пациент должен быть госпитализирован не более чем за 48 ч до начала приема исследуемой терапии.
13. Положительный результат анализа, выполненного методом ПЦР, на наличие РНК SARS-CoV-2 на этапе скрининга (могут быть учтены результаты, полученные в течение 7 дней до скрининга. Допустимо включение пациента на основании данных КТ легких и клинических симптомов заболевания, до получения результатов анализа на наличие РНК SARS-CoV-2).
14. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 1 месяца для женщин и 3-х месяцев для мужчин после его окончания. В исследовании могут принять участие:
 - женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: барьерный метод (презерватив или

² Положительный результат анализа, выполненного методом ПЦР, на наличие РНК SARS-CoV-2. Допустимо включение пациента на основании данных КТ легких и клинических симптомов заболевания, до получения результатов анализа на наличие РНК SARS-CoV-2.

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье Том: Страницы:	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой		
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок)) или двойной барьерный метод контрацепции (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок) плюс спермицид (пенка/гель/пленка/крем/суппозиторий)). В исследовании также могут принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 1 года).

или

- мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии не включения:

19. Повышенная чувствительность фавипиравирu и/или другим компонентам исследуемого препарата.
20. Невозможность проведения процедуры КТ (например, гипсовая повязка или металлические конструкции в области исследования).
21. Потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии.
22. Потребность в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.
23. Нарушение функции печени (АСТ и/или АЛТ \geq 2 ВГН и/или общий билирубин \geq 1,5 ВГН) на момент скрининга.
24. Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, менее 45 мл/мин) на момент скрининга.
25. Положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С.
26. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).
27. Синдром мальабсорбции или другое клинически значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое может повлиять на всасывание исследуемого препарата (не поддающаяся коррекции рвота, диарея, язвенный колит и другие).
28. Наличие в анамнезе злокачественных новообразований.
29. Алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга.
30. Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга.
31. Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье Том: Страницы:	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой		
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

- пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании).
32. Любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании.
 33. Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя).
 34. Беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность.
 35. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3-х месяцев до включения в исследование.
 36. Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

Исследуемый лекарственный препарат, доза и способ применения, номер серии:

Исследуемый лекарственный препарат:

АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), серия 010520 (срок годности до 06.2022 г.).

Пациенты **1-й группы** получали исследуемый препарат АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

в 1-й день терапии – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки;

2–14 дни терапии – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки.

Препарат принимали внутрь, целиком, не разжевывая, запивая стаканом воды, каждые 12 ч.

Курс лечения – 14 дней.

Прием исследуемого препарата осуществлялся в условиях стационара под контролем врача-исследователя. Исследуемый препарат не выдавался пациенту на руки.

Продолжительность исследования:

Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 31 дня, из которых период скрининга – не более 2 дней.

Визиты:

Визит 0 (скрининг, не более 2-х дней);

Визит 1 (рандомизация, день 1)*;

Визит 2 (день 5);

Визит 3 (день 10);

Визит 4 (день 15)**;

Визит 5 (день 21±1)***;

Визит 6 (завершение исследования, день 28±1)***.

* *Визит 1 мог совпасть с Визитом 0.*

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

*** Если выписка из стационара осуществлялась ранее, Визит проводился на момент выписки (для пациентов группы 2).*

**** Если выписка из стационара осуществлялась ранее, то очный визит в исследовательский центр проводить было не нужно. Отслеживались летальные исходы и серьезные нежелательные явления (СНЯ) посредством телефонного контакта с пациентом.*

Выписка из стационара производилась в соответствии с локальной практикой исследовательского центра с соблюдением действующего санитарно-эпидемиологического режима.

Критерии оценки эффективности:

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим точкам:

Первичный критерий эффективности:

- Время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения.
- Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории на Визите 3.

Вторичные критерии эффективности:

- Частота пациентов с элиминацией* COVID-19 по данным ПЦР-анализа к Визиту 3.
- Время (в днях) до исчезновения лихорадки (температура тела < 37,2 °С в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов).
- Оценка степени поражения легких по данным КТ к Визитам 4, 5 и 6.
- Частота случаев перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.
- Частота случаев применения неинвазивной вентиляции легких.
- Частота случаев применения искусственной вентиляции легких.
- Частота пациентов со смертельным исходом.

** Элиминация вируса определялась как два отрицательных результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, полученных с интервалом 24 ч.*

Критерии оценки безопасности:

- Общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- Частота нежелательных реакций;
- Частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата/стандартной терапии;

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

- Доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ;
- Доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Статистические методы:

Обоснование размера выборки

В исследовании было рандомизировано 200 пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма». С учетом возможного исключения пациентов на этапе скрининга, максимальное число пациентов, подписавших Форму информированного согласия Информационного листка пациента и вовлеченных в скрининг, могло составить не более 230 человек. Пациенты, у которых был получен отрицательный результат теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга, исключались из исследования. При необходимости мог быть осуществлен дополнительный набор пациентов в исследование до рандомизации не менее 200 пациентов с положительным результатом теста на наличие РНК SARS-CoV-2. На первом этапе включалось по 40 пациентов в каждую группу и определялся наиболее чувствительный критерий эффективности из двух выбранных, либо мог быть проведен дополнительный анализ с целью выбора критерия из вторичных. При 40 пациентах в каждой из групп чувствительность исследования для оценки 15% превосходства по частотному показателю при ориентировочном ответе в группе препарата 80% превысит 45%.

Two Independent Proportions (Null Case) Power Analysis

Numeric Results of Tests Based on the Difference: P1 - P2

H0: P1 - P2 ≥ 0. H1: P1 - P2 = D1 < 0. Test Statistic: Z test with pooled variance

	Sample	Sample	Prop H1	Prop				
or	Size	Size	Grp 1 or	Grp 2				
	Diff	Diff	Trtmnt	Control	if H0	if		
H1	Target	Grp 1 Actual	N2	P1	P2	D0	D1	Alpha
	Power	N1						
	Alpha	Beta						
0,1500	0,4553	40	40	0,6500	0,8000	0,0000	-	
	0,0500	0,0509	0,5447					

Указанная статистическая мощность (45%) приемлема для поисковых этапов исследований с целью дальнейшего выбора длительности для контроля конечной точки и выбора конечной точки на втором, подтверждающем этапе.

В случае изменения запланированных конечных точек на втором этапе могла быть отдельной поправкой введена поправка на множественность сравнений и пересчитана необходимая численность.

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

Суммарное планируемое количество пациентов до момента завершения первого этапа составляло по 100 пациентов в каждой из групп.

Ориентировочный расчет до этапов получения данных первого этапа следующий. С учетом имеющихся данных работы китайских исследователей допускается 15% превосходство терапии фавипиравиром над стандартной терапией без него в отношении частоты улучшения на 2 и более категории по категориальной шкале к 10 дню терапии. Заложенное более высокое значение ответа на стандартную терапию 70%, связано с более длительным сроком относительно результатов китайского исследования (10 дней вместо 7 дней).

An RCT enrolling patients within 12 days of symptom onset found that favipiravir was superior to arbidol in terms of the clinical recovery rate at day 7 in patients with mild illness (62 [56%] of 111 with arbidol vs 70 [71%] of 98 with favipiravir), but not in those with critical illness (0 vs 1 [6%]). (Chen C. Huang J. Cheng Z. et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020; (published online April 15.) (preprint).

Tests for Two Proportions

Numeric Results for Testing Two Proportions using the Z-Test with Unpooled Variance

H0: $P_1 - P_2 \geq 0$ vs. H1: $P_1 - P_2 = D1 < 0$.

Target	Actual	Diff						
Power	Power*	N1	N2	N	P1	P2	D1	Alpha
0,80	0,80170	107	107	214	0,6500	0,8000	-0,1500	0,0500

* Power was computed using the normal approximation method.

Таким образом минимальная численность, необходимая для клинического исследования – 200 пациентов, рандомизированных по 100 пациентов в каждую из двух групп.

Статистический анализ

Цель статистического анализа состояла в доказательстве превосходства применения препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), над применением стандартной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Результаты статистического анализа, описательной статистики и иллюстративные таблицы, графики, списки представлены в отчете по клиническому исследованию.

Общие методы анализа

Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH 9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и другими применимыми требованиями и законами.

Статистическая обработка данных проводилась сотрудниками, не связанными с ведением

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

пациентов, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки полученных результатов. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22).

Описательная статистика представлялась для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности.

Непрерывные (количественные) данные представлялись с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центили), минимума и максимума.

Порядковые, категориальные и качественные данные представлялись в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95 % ДИ (если не указано иное).

Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий *Шapiro-Уилка*, критерий *Колмогорова-Смирнова*). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности могли быть использованы непараметрические методы оценки.

Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались, как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относилась к уровню значимости 0,05.

Анализ демографии и других исходных данных

Демографические данные (возраст, пол), данные исходного состояния представлялись наряду с резюме в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов), или при помощи среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центили), минимума и максимума, в зависимости от типа переменной.

Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде проводилось тестирование нулевых гипотез (об отсутствии различий между группами) при помощи *t-критерия Стьюдента* (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), *критерия Манна-Уитни* (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или *точный критерий Фишера* и *критерия χ^2* (для качественных признаков).

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

В случае нахождения статистически значимых различий между группами производилась оценка величины различий между группами исследования при помощи доверительных интервалов.

Анализ первичного параметра эффективности

Первичные конечные точки эффективности:

Одним из первичных параметров эффективности являлось время (в днях) до улучшения клинического статуса пациента по категориальной порядковой шкале клинического улучшения.

- Время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения.

Для сравнения между группами по основному показателю эффективности использовался ***t-критерий Стьюдента*** для независимых выборок. В том случае, если необходимые исходные допущения о нормальном характере распределения данного показателя не выполнялись, использовался непараметрический ***критерий Манна-Уитни***. Также в качестве описательных методов исследования данного параметра эффективности могли быть использованы ***метод Каплан-Мейера*** и построение ***таблиц дожития***. Для сравнительной оценки времени (в днях) до улучшения клинического статуса пациента между исследуемыми группами могли быть использованы ***критерий Гехана-Вилкоксона, критерий Кокса-Ментела*** или ***Лог-ранговый критерий***.

Доказательством гипотезы превосходства являлось установление между группой терапии препаратом АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии статистически значимой разницы по времени (в днях) до улучшения клинического статуса пациента.

Следующим первичным параметром эффективности являлась доля пациентов, которые достигли улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3.

- Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории на Визите 3.

Для анализа данного параметра использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта ***точного теста Фишера*** (или двустороннего варианта ***критерия χ^2*** («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более). Доля пациентов, которые достигли улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3, представлялась с двусторонним 95% доверительным интервалом по группам лечения. Тестирование гипотезы проводилось при 5%-ном уровне значимости. Представлена разница в долях

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

между группами лечения и 95% двусторонний доверительный интервал для разницы в долях, рассчитанный по *методу Ньюкомба-Вилсона*.

Доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) являлось установление статистически значимого различия в долях пациентов, которые достигли улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3, между группами терапии препаратом АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии.

Анализ первичного параметра эффективности проводился в популяции ITT (основной анализ), и в популяции PP (дополнительный анализ). Представлены сводные данные по всем показателям эффективности.

Анализ вторичных параметров эффективности

Следующие параметры эффективности в протоколе представлены качественными величинами:

- Частота пациентов с элиминацией* COVID-19 по данным ПЦР-анализа к Визиту 3.
- Частота случаев перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.
- Частота случаев применения неинвазивной вентиляции легких.
- Частота случаев применения искусственной вентиляции легких.
- Частота пациентов со смертельным исходом.
- Оценка степени поражения легких по данным КТ к Визитам 4, 5 и 6.**

* Элиминация вируса определялась как два отрицательных результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, полученных с интервалом 24 ч.

**Для оценки изменений степени поражения легких по данным КТ использовалась «эмпирическая» визуальная шкала.

Для анализа данных параметров использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта ***точного теста Фишера*** (или двустороннего варианта ***критерия χ^2*** («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более).

Также в протоколе представлена следующая конечная точка:

- Время (в днях) до исчезновения лихорадки (температура тела < 37,2 °С в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов).

Для вторичного параметра эффективности «время (в днях) до исчезновения лихорадки (температура тела < 37,2 °С в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

препаратов)» сравнение между группами проводилось при помощи *t-критерия Стьюдента* либо критерия *Манна-Уитни* (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Также в качестве описательных методов исследования могли быть использованы *метод Каплан-Мейера* и построение *таблиц дожития*. Для сравнительной оценки времени (в днях) до исчезновения лихорадки в исследуемых группах могли быть использованы *критерий Гехана-Вилкоксона, критерий Кокса-Ментела* или *Лог-ранговый критерий*.

Анализ вторичных параметров эффективности проводился в популяции ИТТ (основной анализ), и в популяции РР (дополнительный анализ).

В случае развития острого респираторного дистресс-синдрома и необходимости перевода пациента на искусственную вентиляцию легких, прием исследуемого препарата отменялся, однако пациент не исключался из исследования. Наблюдение за пациентом проводилось до Визита 6, полученные данные учитывались для оценки эффективности в популяции ИТТ.

Анализ безопасности

Критерии безопасности

Оценка безопасности включала следующие параметры:

- Общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- Частота нежелательных реакций;
- Частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата/стандартной терапии;
- Доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ;
- Доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Для всех показателей безопасности проводились межгрупповые сравнения. Сравнение групп по частотным показателям проводилось с помощью *точного критерия Фишера* либо *критерия χ^2* («хи-квадрат»), в зависимости от ожидаемого значения в ячейках таблицы сопряженности. Для количественных результатов лабораторных исследований сравнение между группами на соответствующих визитах проводилось при помощи *t-критерия Стьюдента* либо критерия *Манна-Уитни* (в зависимости от характера распределения количественных показателей).

Анализ всех параметров безопасности проводился в популяции безопасности.

В случае развития острого респираторного дистресс-синдрома и необходимости перевода пациента на искусственную вентиляцию легких, прием исследуемого препарата

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Том: Страницы:	
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		

отменялся, однако пациент не исключался из исследования. Наблюдение за пациентом проводилось до Визита 6, полученные данные учитывались для оценки эффективности в популяции ИТТ.

Применяемый уровень значимости клинического исследования

Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались, как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относилась к уровню значимости 0,05.

Критерии прекращения клинического исследования

Статистические критерии прекращения исследования в настоящем протоколе не предусмотрены.

Учет отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

В случае отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных, применялись надлежащие методы статистического анализа. Пациенты, которые не смогли завершить курс терапии согласно протоколу, включались в анализ основной конечной точки методом last observation carried forward (LOCF). Это означает, что показатели, принятые за критерии эффективности лечения, оценивались у данных пациентов на момент выбывания из исследования.

Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Все отклонения от финальной версии плана статистического анализа описаны и обоснованы в отчете по клиническому исследованию.

Анализ популяции

В статистический анализ входят следующие популяции пациентов:

1. ***Популяция безопасности:*** пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования и для которых есть оценка состояния и/или НЯ хотя бы для одной временной точки после применения.
2. ***Популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat, ИТТ):*** пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата в исследовании и для которых есть данные как минимум для одного визита после исходного (визита 0).
3. ***Популяция пациентов, завершившая исследование согласно Протоколу (Per protocol, PP):*** пациенты, завершившие исследование в соответствии с Протоколом исследования.

В случае развития острого респираторного дистресс-синдрома и необходимости перевода пациента на искусственную вентиляцию легких, прием исследуемого препарата отменялся, однако пациент не исключался из исследования. Наблюдение за пациентом

Наименование Спонсора: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье Том: Страницы:	(Только для использования национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата: АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой		
Наименование активного ингредиента: Фавипиравир		
проводилось до Визита 6, полученные данные учитывались для оценки эффективности в популяции ИТТ.		

3. Содержание отчета

1. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ	
2. КРАТКИЙ ОБЗОР (СИНОПСИС)	2
3. Содержание отчета.....	17
4. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ.....	18
<i>Статистическая обработка данных и написание отчета:</i>	19
ИНФОРМАЦИЯ О СУБЪЕКТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
5.1. Распределение субъектов по группам.....	20
6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	20
6.1. Данные, подлежащие анализу	20
6.2. Демографические и другие исходные характеристики	21
6.3. Измерение приверженности лечению	21
6.4. Результаты определения эффективности	22
6.4.1. Статистические (аналитические) результаты	22
6.4.2.1. Исследование превосходства	30
6.4.2.2. Изучение подгрупп	30
7. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ	30
7.1. Краткое резюме по нежелательным явлениям	31
7.1.2. Представление данных о нежелательных явлениях	31
7.3. Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления	33
7.4. Оценка лабораторных показателей	33
7.5. Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения	33

7.5.1. Электрокардиографическое исследование 34

8.1. Общее заключение 34

4. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ

Перечень сокращений

AUC	Площадь под кривой (Area Under the Curve)
CC ₅₀	Значение 50% цитотоксической концентрации
C _{max}	Максимальная концентрация
COVID-19	Новая коронавирусная инфекция (Coronavirus disease 2019)
CYP	Цитохром P450 (Cytochrome P450)
СРБ	С-реактивный белок
EC ₅₀	Значение 50% максимальной эффективной концентрации
GCP	Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice)
ICH	Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для применения у человека (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IL	Интерлейкин (Interleukin)
ITT	Популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat)
IWRS	Интерактивная on-line система рандомизации (Interactive web randomization system)
LPV	Лопинавир
NOAEL	Максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого неблагоприятного воздействия (No-observed-adverse-effect level)
pH	Водородный показатель
RTV	Ритонавир
SD	Стандартное отклонение (Standard Deviation)
SI	Индекс селективности (Selectivity Index)
SpO ₂	Уровень насыщенности крови кислородом
T _{1/2}	Период полувыведения
TNF	Фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor)
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВГН	Верхняя граница нормы
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВМР	Временные методические рекомендации МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ-УФ	Высокоэффективная жидкостная хроматография в ультрафиолетовом свете
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИИК	Индивидуальный идентификационный код
ИЛП	Информационный листок пациента
КНР	Китайская Народная Республика
КТ	Компьютерная томография
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛЭК	Локальный этический комитет
МЗ	Министерство здравоохранения
МНН	Международное непатентованное наименование
ННР	Непредвиденная нежелательная реакция
НПВС	Нестероидный противовоспалительный препарат

НЯ	Нежелательные явления
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ПТВ	Протромбиновое время
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
САД	Систолическое артериальное давление
СННР	Серьезная непредвиденная нежелательная реакция
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
СОП	Стандартная операционная процедура
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ТОРС	Тяжелый острый респираторный синдром
ФЗ	Федеральный закон
ЦНС	Центральная нервная система
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЩФ	Щелочная фосфатаза
э-ИРК	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭКГ	Электрокардиография

Статистическая обработка данных и написание отчета:

Отчет подготовлен компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС» в сотрудничестве с главными исследователями.

ИНФОРМАЦИЯ О СУБЪЕКТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Распределение субъектов по группам

В настоящее исследование было рандомизировано 200 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированных с COVID-19. Пациенты рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1:

Все пациенты, вошедшие в исследование, соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения. В соответствии с Протоколом клинического исследования было допустимо включение пациента на основании данных КТ легких и клинических симптомов заболевания, до получения результатов анализа на наличие РНК SARS-CoV-2. Пациенты с рандомизационными номерами 002, 003, 008 и 012, 096, 137 были исключены из исследования в связи с отрицательными результатами теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга.

6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

6.1. Данные, подлежащие анализу

Пациенты с рандомизационными номерами 080 и 079 были исключены из исследования по причине соответствия критерию исключения № 2 «Необходимость назначения запрещенной сопутствующей терапии». Пациент с рандомизационным номером 061 был исключен из исследования по причине соответствия критерию исключения № 1 (развитие СНЯ). Пациент с рандомизационным номером 133 был исключен из исследования по причине соответствия критерию исключения № 4 (нарушения протокола исследования, которое по мнению врача-исследователя является значительным и не позволяет продолжать участие в исследовании). Пациенты с рандомизационными номерами 002, 003, 008 и 012, 096, 137 были исключены из исследования в связи с отрицательными результатами теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга.

Таким образом, популяция ИТТ при анализе первичных конечных точек составила 200 пациентов (*100 пациентов в группе АРЕПЛИВИРА + 100 пациентов в группе стандартной терапии*), популяция РР – 196 пациентов (*96 пациентов в группе АРЕПЛИВИРА + 100 пациентов в группе стандартной терапии*). Поскольку пациенты, у которых был получен отрицательный результат теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга, по условиям Протокола исключались из исследования, осуществлялся дополнительный набор пациентов в исследование до рандомизации не менее 200 пациентов с положительным результатом теста на наличие РНК SARS-CoV-2. Пациенты, исключенные из исследования в связи с отрицательными результатами теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга, были включены в популяцию безопасности. Таким образом популяция безопасности в данном исследовании составила 206 пациентов (*104 пациента в группе АРЕПЛИВИРА + 102 пациента в группе стандартной терапии*).

Представленные результаты основаны на анализе индивидуальных регистрационных карт пациентов, получавших терапию препаратом АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) или стандартную терапию в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными во Временных методических рекомендациях (ВМР) МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

6.2. Демографические и другие исходные характеристики

Средний возраст пациентов в популяции составил $49,68 \pm 13,09$ лет (от 20 до 80 лет), средний вес тела оказался равным $79,83 \pm 13,24$ кг (от 53 до 140 кг), рост – $171,41 \pm 7,75$ см (от 154 до 194 см). Средний возраст пациентов в группе препарата АРЕПЛИВИР составил $49,38 \pm 13,18$ лет (от 20 до 80 лет), средний вес тела оказался равным $78,59 \pm 12,24$ кг (от 55 до 120 кг), рост – $171,20 \pm 7,83$ см (от 154 до 186 см), САД - $125,88 \pm 10,9$ мм.рт.ст., ДАД - $77,9 \pm 7,9$ мм.рт.ст., ЧДД - $22,0 \pm 1,9$ дв/мин, ЧСС - $84,3 \pm 0,0$ уд/мин. Средний возраст пациентов в группе стандартной терапии $49,98 \pm 13,06$ лет (от 20 до 79 лет), средний вес тела оказался равным $81,10 \pm 14,13$ кг (от 53 до 140 кг), рост – $171,62 \pm 7,70$ см (от 155 до 194 см), САД – $129,6 \pm 10,9$ мм.рт.ст., ДАД – $79,6 \pm 8,5$ мм.рт.ст., $21,8 \pm 1,96$ дв/мин, ЧСС $84,1 \pm 9,2$ уд/мин. В группу исследуемого препарата АРЕПЛИВИР, было включено 53 пациента мужского пола (50,96%) и 51 пациент женского пола (49,04%), в группу стандартной терапии – 47 пациентов мужского пола (46,08%) и 55 пациентов женского пола (53,92%). В группе исследуемого препарата АРЕПЛИВИР частота пациентов с сопутствующими заболеваниями составила 52 (50,00%), в группе стандартной терапии – 49 (48,04%). Среди основных из них были артериальная гипертензия (n=57), другие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемический инсульт и инфаркт в анамнезе (n =12), сахарный диабет 2 типа (n =18), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 15 человек, хронические заболевания легких, включая астму и легочный саркоидоз (n =10) и др. Таким образом, в исследование были включены и пациенты с высоким риском развития жизне-угрожающих состояний и ухудшения прогноза.

В результате сравнительного анализа демографических, антропометрических данных пациентов, показателей жизненно важных функций, наличия сопутствующих заболеваний не выявлено достоверных межгрупповых различий, что свидетельствует об однородности групп по данным показателям. При анализе лабораторных показателей (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) и данных электрокардиографического исследования также не было выявлено достоверных межгрупповых различий. Все отклонения показателей от нормальных значений у пациентов обеих групп были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые, в связи с чем статистические различия можно расценить как клинически не значимые в рамках данного исследования.

6.3. Измерение приверженности лечению

Все пациенты получали исследуемый препарат в условиях стационара. В ходе исследования врач-исследователь контролировал состояние пациента, что позволяло обеспечить безопасность участия пациента в исследовании и оценить эффективность и безопасность терапии.

Комплаентность пациента (для пациентов группы 1) рассчитывалась по формуле: $K = n/x \times 100\%$

K – комплаентность.

n – фактическое количество принятых таблеток на момент оценки.

x – должное количество принятых таблеток на момент оценки.

Комплаентность пациентов, участвовавших в исследовании, составила от 89 до 100%.

Пациент с рандомизационным номером 133 был исключен из исследования, в связи с чем комплаентность пациента составила 64%.

6.4. Результаты определения эффективности

6.4.1. Статистические (аналитические) результаты

Оценка эффективности по первичным конечным точкам

В популяции ITT медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса составила 9 дней (6-10 дней) в группе АРЕПЛИВИРА и 12 дней (7-12 дней) в группе стандартной терапии. **В популяции PP** медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса составила 8 дней (6-10 дней) в группе АРЕПЛИВИРА и 12 дней (7-12 дней) в группе стандартной терапии. Для сравнительного анализа для обеих популяций в исследуемых группах применялся лог-ранговый тест. В результате сравнительного анализа *были выявлены значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента ($p < 0,0001$)*, таким образом, гипотеза превосходства препарата АРЕПЛИВИР над стандартной терапией может считаться доказанной.

Выявленные различия показывают, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, улучшение состояния наступало быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию.

В соответствии с протоколом исследования необходимо было оценить частоту улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории на Визите 3.

В популяции ITT в *группе препарата АРЕПЛИВИР доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более категории составила 27%, в группе стандартной терапии – 15%.*

В популяции PP *В группе препарата АРЕПЛИВИР доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более категории составила 28%, в группе стандартной терапии – 15%.* 95% двусторонний доверительный интервал для разницы в долях был рассчитан по методу Ньюкомба-Вилсона. Разница долей между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии ($p_a - p_b$) составила 0,12 (12%), 95% ДИ для разницы долей между группами в популяциях ITT и PP составил - 95% ДИ [-0,0004;0,2367] и 95% ДИ [0,0087;0,2504], соответственно.

В результате сравнительного анализа по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории *были выявлены значимые различия между исследуемыми группами ($p = 0,0372$ для популяции ITT и $p = 0,0252$ для PP)*, таким образом, гипотеза превосходства препарата АРЕПЛИВИР над стандартной терапией может считаться доказанной.

В результате сравнительного анализа было показано, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, значительно чаще наблюдалось существенное улучшение состояния (на 2 и более категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения) на 10 день терапии.

Кроме представленных выше расчетов был проведен анализ состояния пациентов по категориальной порядковой шкале на момент начала и окончания терапии.

Категория по шкале определялась следующим образом:

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован: - легкое течение заболевания	Госпитализирован, кислородная терапия отсутствует	3
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
- тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция	6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

В результате сравнительного анализа было показано, что *на момент начала терапии группы были однородны по показателю состоянию пациентов. На момент завершения терапии у 44% пациентов, получавших АРЕПЛИВИР, наблюдалось отсутствие клинических признаков заболевания, в то время как в группе стандартной терапии этот показатель составил всего 10%. На момент завершения терапии 90% пациентов в группе исследуемого препарата достигли категории ниже или равной 2 по шкале клинического улучшения, то есть были выписаны из стационара ($p < 0,0001$).*

Межгрупповой сравнительный анализ клинического статуса:

Перем.	U критерий Манна-Уитни (клин.статус (ITT) в Арепливир) По перем. Наименование препарата Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05000$								
	Сум.ранг Арепливир	Сум.ранг Стандартная терапия	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	N Арепливир	N Стандартная терапия
Клинический статус (начало лечения)	9959,50	10140,5	4909,50	-0,2199	0,82594	-0,3234	0,74635	100	100
Клинический статус (окончание лечения)	7723,50	12376,5	2673,50	-5,68332	0,00000	-5,8967	0,00000	100	100

Проведенный внутригрупповой анализ клинического статуса пациентов также продемонстрировал значимые различия между началом и окончанием лечения препаратом АРЕПЛИВИР, что свидетельствует о наличии выраженной положительной динамики клинического статуса в группе препарата АРЕПЛИВИР ($p < 0,0001$).

Помимо представленных выше расчетов, дополнительно был проведен сравнительный анализ первичных критериев эффективности с учетом стратификации по массе тела внутри группы препарата АРЕПЛИВИР

Пациенты группы исследуемого препарата АРЕПЛИВИР были разделены по стратам в соответствии с массой тела:

Страта 1 – пациенты с массой тела менее 75 кг,

Страта 2 – пациенты с массой тела 75 кг - 90 кг,

Страта 3 – пациенты с массой тела более 90 кг.

Проведен анализ данных популяции ITT и популяции PP.

Время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения.

Расчет для популяции ITT

Описательные статистики для страт:

Страта	Описательные стат. для кажд. страты (ITT Арепливир)					
	Медиана	Среднее	Стд.От.	N неценз	N цен.	Общее N
1	8,000000	8,94872	5,59110	37	2	39
2	9,000000	9,46809	5,71364	42	5	47
3	9,000000	14,07143	10,10304	10	4	14
Итого	9,000000	9,91000	6,59368	89	11	100

В результате сравнительного анализа значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента между стратами по массе тела выявлены не были ($p=0,227$).

Расчет для популяции PP

Описательные статистики:

Страта	Описательные стат. для кажд. страты (PP Арепливир)					
	Медиана	Среднее	Стд.От.	N неценз	N цен.	Общее N
1	8,000000	8,42105	4,577451	37	1	38
2	9,000000	9,51111	5,837271	42	3	45
3	9,000000	12,92308	9,517191	10	3	13
Итого	8,500000	9,54167	6,119712	89	7	96

В результате сравнительного анализа значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента между стратами по массе тела выявлены не были ($p=0,289$).

Таким образом, в результате проведенного анализа было показано, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, улучшение состояния наступало быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию, вне зависимости от массы тела.

Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории на Визите 3.

Расчет для популяции ИТТ

Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3 в стратах по массе тела:

Улучшение клинического статуса на 2 и более категории	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (улучшение состояния (ИТТ) в Арепливир)			
	Страта по массе тела 1	Страта по массе тела 2	Страта по массе тела 3	Всего по стр.
нет	28	33	12	73
столбц. %	71,79%	70,21%	85,71%	
да	11	14	2	27
столбц. %	28,21%	29,79%	14,29%	
Всего	39	47	14	100

В результате сравнительного анализа по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории *значимые различия между стратами выявлены не были (p=0,506)*.

Расчет для популяции РР

Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3 в стратах по массе тела:

Улучшение клинического статуса на 2 и более категории	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (улучшение состояния (РР) в Арепливир)			
	Страта по массе тела 1	Страта по массе тела 2	Страта по массе тела 3	Всего по стр.
нет	27	31	11	69
столбц. %	71,05%	68,89%	84,62%	
да	11	14	2	27
столбц. %	28,95%	31,11%	15,38%	
Всего	38	45	13	96

В результате сравнительного анализа по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории *значимые различия между стратами выявлены не были (p=0,534)*.

Таким образом, в результате проведенного анализа показано, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, значительно чаще по сравнению со стандартной терапией наблюдалось существенное улучшение состояния (на 2 и более категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения) на 10 день терапии вне зависимости от массы тела.

Таким образом в результате проведенного анализа было доказано, что выбранная схема терапии является эффективной вне зависимости от массы тела, может считаться клинически обоснованной, курс терапии является необходимым и достаточным для достижения требуемой эффективности терапии.

Оценка эффективности по вторичным конечным точкам

Проведен анализ популяции ITT и популяции PP.

Частота пациентов с элиминацией COVID-19 по данным ПЦР-анализа к Визиту 3.

В соответствии с протоколом оценивалась частота пациентов с элиминацией COVID-19 по данным ПЦР-анализа к Визиту 3. Элиминация вируса определяется как два отрицательных результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, полученных с интервалом 24 ч.

В популяции ITT в группе препарата АРЕПЛИВИР доля пациентов с элиминацией COVID-19 составила 97%, в группе стандартной терапии – 80%. В популяции PP этот показатель составил 98% для группы АРЕПЛИВИРА и 80% для стандартной терапии.

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с элиминацией COVID-19 по данным ПЦР-анализа к Визиту 3 **были выявлены значимые различия между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии ($p=0,00016$ и $p=0,00007$ для популяций ITT и PP соответственно).**

Таким образом, излечение (элиминация вируса COVID-19) по данным ПЦР-анализа к 10 дню терапии достоверно чаще (больше, чем на 15%) наступало в группе пациентов, получавших исследуемый препарат АРЕПЛИВИР, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию заболевания.

Время (в днях) до исчезновения лихорадки (температура тела $< 37,2$ °C в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов).

В соответствии с протоколом оценивалось время (в днях) до исчезновения лихорадки (температура тела $< 37,2$ °C в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов).

В популяциях ITT и PP медиана времени (в днях) до исчезновения лихорадки составила 4 дня (2-5,68 дней) в группе АРЕПЛИВИРА и 5 дней (3-7 дней) в группе стандартной терапии.

Кроме того, был проведен расчет частоты пациентов со снижением температуры тела ниже $37,2$ °C к 3 дню терапии.

Статист.	Статистики: Температура ниже 37,2, День 3(2) x Наименование препарата(2) (температура в Арепливири)		
	Chi-квadrat	ст.св.	p
Пирсона Chi-квadrat	10,17282	сс=1	p=,00143
М-П Chi-квadrat	10,26120	сс=1	p=,00136

В результате сравнительного анализа были обнаружены значимые различия по частоте снижения температуры тела ниже $37,2$ °C к 3 дню терапии между исследуемыми группами ($p=0,0014$).

Таким образом было показано, что при применении препарата АРЕПЛИВИР наблюдается выраженная положительная динамика по показателю температуры тела. Терапия препаратом позволяет достигнуть снижения лихорадки уже на 3 день лечения ($p=0,0014$), что способствует снижению потребности в применении жаропонижающих средств, а следовательно, снижению риска развития НЯ со стороны печени и ЖКТ и лекарственной нагрузки в целом. Снижение температуры тела ниже $37,2$ °C к 3 дню терапии наблюдалось у 60% пациентов в группе препарата АРЕПЛИВИР, в то время как в группе, получавшей стандартную терапию только у 37% пациентов.

Оценка степени поражения легких по данным КТ к Визитам 4, 5 и 6.

В соответствии с протоколом проводилась оценка степени поражения легких проводилась с использованием следующей шкалы:

0 - КТ-0 - Отсутствие характерных проявлений;

1 - КТ-1 - Минимальный объем/распространенность менее 25% объема легких;

2 - КТ-2 - Средний объем/распространенность 25 – 50% объема легких;

3 - КТ-3 - Значительный объем/распространенность 50 – 75% объема легких;

4 - КТ-4 - Критический объем/распространенность более 75% объема легких.

К Визиту 4 были получены данные 199 пациентов (ПТ), данные 195 пациентов (РР).

К Визиту 5 были получены данные 10 пациентов (ПТ), данные 6 пациентов (РР). Согласно Протоколу клинического исследования,

Визиты 5 и 6 могли быть проведены посредством телефонного контакта с пациентом, в таком случае процедура КТ на данных визитах не выполнялась.

Получения ПТ

Описательная статистика оценки степени поражения легких по данным КТ в группе препарата АРЕПЛИВИР на Визитах 4 и 5:

Переменная	Наименование препарата=Арепливир													
	Описательные статистики (Таблица данных в Арепливир)		Доверит. -95,000%		Доверит. 95,000%		Медиана	Минимум	Максим.	Нижняя Квартиль	Верхняя Квартиль	Размах	Квартиль Размах	Ст.откл.
Визит 4, КТ легких	99	1,383833	1,260602	1,507072	1,000000	0,000000	3,000000	1,000000	1,000000	2,000000	3,000000	1,000000	0,617881	
Визит 5, КТ легких	4	2,250000	0,726520	3,773480	2,500000	1,000000	3,000000	1,500000	3,000000	2,000000	2,000000	1,500000	0,957427	

Описательная статистика оценки степени поражения легких по данным КТ в группе стандартной терапии на Визитах 4 и 5:

Переменная	Наименование препарата=Стандартная терапия													
	Описательные статистики (Таблица данных в Арепливир)		Доверит. -95,000%		Доверит. 95,000%		Медиана	Минимум	Максим.	Нижняя Квартиль	Верхняя Квартиль	Размах	Квартиль Размах	Ст.откл.
Визит 4, КТ легких	100	1,450000	1,325861	1,574139	1,000000	0,00	3,000000	1,000000	1,000000	2,000000	3,000000	1,000000	0,625631	
Визит 5, КТ легких	6	1,000000	-0,327443	2,327443	0,500000	0,00	3,000000	0,000000	2,000000	3,000000	2,000000	2,000000	1,264911	

Также проведен анализ частот пациентов с наличием улучшения по данным КТ к Визиту 4.

Частота пациентов с улучшением по данным КТ к Визиту 4:

2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты (КТ легких (ГТ) в Арепливир)				Всего по стр.
Улучшение состояния легких, Визит 4	Наименование препарата Арепливир	Наименование препарата Стандартная терапия		
Да	57	54		111
столбц. %	58%	54%		
нет	42	46		88
столбц. %	42%	46%		
Всего	99	100		199

Таким образом, в группе АРЕПЛИВИРА к окончанию терапии улучшение состояния легких (снижение объема поражения по данным КТ) в группе АРЕПЛИВИРА в популяции ГТ достигли 58% пациентов и 60% в популяции РР. Стоит отметить, что по данным сравнительного анализа частот по шкале оценки изменений в легких по данным КТ в группе АРЕПЛИВИРА уже к моменту завершения терапии у более чем 60% пациентов наблюдалась минимальная степень поражения легких вплоть до отсутствия характерных проявлений заболевания.

Дополнительно был проведен анализ данных пульсоксиметрии с измерением SpO₂

В результате анализа показателя SpO₂ были выявлены значимые различия между визитами, что свидетельствует о наличии положительной динамики показателя SpO₂ в группе препарата АРЕПЛИВИР ($p < 0,0001$) вплоть до достижения нормальных значений (SpO₂ > 96%). В результате сравнительного анализа показателя SpO₂ значимые различия между исследуемыми группами не были выявлены. Однако стоит отметить, что нормализация среднего значения показателя SpO₂ (SpO₂ > 96%) в группе препарата АРЕПЛИВИР происходила

уже

на

5-й день терапии. В группе стандартной терапии такие результаты достигнуты не были.

Частота случаев перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.

За время исследования у 200 пациентов наблюдалось 2 случая (2%) перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии в группе препарата АРЕПЛИВИР. По оценке врачей-исследователей состояние пациентов было связано с наличием сопутствующих заболеваний, которые способствовали более тяжелому течению заболевания, а именно: сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертиреоз.

В результате сравнительного анализа по частоте случаев перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии **значимые различия между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии выявлены не были** (Критерий Хи-квадрат, $p=0,1552$; Точный критерий Фишера, $p=0,4975$).

Частота случаев применения неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, частота пациентов со смертельным исходом.

В ходе исследования не было зарегистрировано случаев применения НВЛ или ИВЛ, а также случаев со смертельным исходом, связанных с терапией исследуемым препаратом/стандартной терапией, в связи с чем оценка частоты пациентов по данным конечным точкам не проводилась.

6.4.2.1. Исследование превосходства

Данное исследование являлось исследованием превосходства терапии с использованием препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) над стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

В результате проведенного анализа данных были выявлены значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента, а также в долях пациентов, которые достигли улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3. ***Таким образом гипотеза превосходства препарата АРЕПЛИВИР над стандартной терапией может считаться доказанной.***

6.4.2.2. Изучение подгрупп

Дополнительно был проведен сравнительный анализ первичных критериев эффективности с учетом стратификации по массе тела внутри группы препарата АРЕПЛИВИР. В результате сравнительного анализа значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента и по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории между стратами по массе тела выявлены не были ($p=0,227$; $p=0,506$). ***Таким образом в результате проведенного анализа было доказано, что выбранная схема терапии является эффективной вне зависимости от массы тела, может считаться клинически обоснованной, курс терапии является необходимым и достаточным для достижения требуемой эффективности терапии.***

7. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Оценку безопасности проводили на статистическом анализе конечных точек безопасности. Анализ всех параметров безопасности проводился в популяции безопасности.

Поскольку пациенты, у которых был получен отрицательный результат теста на

наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга, по условиям Протокола исключались из исследования, осуществлялся дополнительный набор пациентов в исследование до рандомизации не менее 200 пациентов с положительным результатом теста на наличие РНК SARS-CoV-2. Пациенты, исключенные из исследования в связи с отрицательными результатами теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга, были включены в популяцию безопасности. Таким образом популяция безопасности в данном исследовании составила 206 пациентов (*104 пациента в группе АРЕПЛИВИРА + 102 пациента в группе стандартной терапии*).

7.1. Краткое резюме по нежелательным явлениям

Частота пациентов группы исследуемого препарата АРЕПЛИВИР с зарегистрированными случаями НЯ составила 24,04% (25/104), СНЯ – 2,89% (3/104). Всего у 25 пациентов группы исследуемого препарата АРЕПЛИВИР отмечалось 36 НЯ, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 3 пациентов в ходе проведения исследования, а также у 1 пациента на этапе скрининга, до приема исследуемого препарата.

Частота пациентов группы стандартной терапии с зарегистрированными случаями НЯ составила 27,45% (28/102), случаев СНЯ не наблюдалось. Всего у 28 пациентов группы стандартной терапии отмечалось 48 НЯ.

Среди зарегистрированных НЯ 96,43% (81/84) были легкой степени тяжести, 2,38% (2/84) – средней степени тяжести, 1,19% (1/84) – тяжелые. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом/стандартной терапией была оценена как «не связано» в 45,24% (38/84) случаев, как «возможная» – в 28,57% (24/84) случаев, как «вероятная» – в 13,10% (11/84) случаев, как «сомнительная» – в 1,19% (1/84) случаев, как «не классифицируемая» – в 11,90% (10/84) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что «выздоровление без последствий» отмечалось в 27,38% (23/84) случаев, исход «неизвестно» – в 44,05% (37/84) случаев, «улучшение состояния» – в 17,86% (15/84) случаев, «стабилизация состояния» – в 10,71% (9/84) случаев.

Причинно-следственная связь СНЯ с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 50,00% (2/4) случаев, как «возможная» – в 25,00% (1/4) случаев, как «сомнительная» – в 25,00% (1/4) случаев. По оценке врачей-исследователей состояние пациентов было связано с наличием сопутствующих заболеваний, которые способствовали более тяжелому течению заболевания, а именно: сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертиреоз.

В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено межгрупповых различий. В результате сравнительного анализа по наличию СНЯ не было выявлено значимых различий между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии. СНЯ, очевидно связанных с приемом исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

Таким образом, можно утверждать, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии.

7.1.2. Представление данных о нежелательных явлениях

Описательные характеристики по нежелательным явлениям представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Описание общего числа НЯ, зарегистрированных у пациентов в исследуемых группах

Описание НЯ / СНЯ (РТ МедДРА)	Абсолютное значение, количество НЯ / СНЯ			Относительное значение, % от общего числа НЯ / СНЯ		
	Всего (n=206)	АРЕПЛИВИР (n=104)	Стандартная терапия (n=102)	Всего (n=206)	АРЕПЛИВИР (n=104)	Стандартная терапия (n=102)
Гипергликемия	1		1	1,15	0,00	2,08
Головная боль	1		1	1,15	0,00	2,08
Головокружение	2		2	2,30	0,00	4,17
Диарея	1		1	1,15	0,00	2,08
Дыхательная недостаточность	2	1	1	2,30	2,56	2,08
Наличие лейкоцитов в моче	3		3	3,45	0,00	6,25
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	37	18	19	42,53	46,15	39,58
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	26	13	13	29,89	33,33	27,08
Повышение уровня глюкозы в крови	1		1	1,15	0,00	2,08
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	1	1		1,15	2,56	0,00
Повышение уровня трансаминаз	2		1	2,30	2,56	2,08
Повышение уровня тромболитов	1	1	1	1,15	0,00	2,08
Сахарный диабет	2		2	2,30	0,00	4,17
Сыпь	3	1	2	3,45	2,56	4,17
Эритема	1	1		1,15	2,56	0,00
СНЯ: Дыхательная недостаточность	1	1		1,15	2,56	0,00
СНЯ: Синдром полиорганной недостаточности	1	1		1,15	2,56	0,00
СНЯ: Стеноз аортального клапана	1	1		1,15	2,56	0,00
ИТОГО	87	39	48	100	100	100

Таким образом, можно утверждать, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии.

7.3. Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 1 пациента на этапе скрининга, до приема препарата, а также у 3 пациентов в группе исследуемого препарата АРЕПЛИВИР. Частота пациентов группы исследуемого препарата АРЕПЛИВИР с зарегистрированными случаями СНЯ составила 2,89% (3/104).

В результате сравнительного анализа по наличию СНЯ не было выявлено значимых различий между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии.

Причинно-следственная связь СНЯ с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 50,00% (2/4) случаев, как «возможная» – в 25,00% (1/4) случаев, как «сомнительная» – в 25,00% (1/4) случаев.

По оценке врачей-исследователей состояние пациентов было связано с наличием сопутствующих заболеваний, которые способствовали более тяжелому течению заболевания, а именно: сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертиреоз.

СНЯ, очевидно связанных с приемом исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

Таким образом, можно утверждать, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с таковым для стандартной терапии.

7.4. Оценка лабораторных показателей

При анализе результатов клинического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи все отклонения показателей от нормальных значений у пациентов обеих групп были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые или связанные с течением основного заболевания, статистические различия расцениваются как клинически не значимые в рамках данного исследования. Таким образом, терапия препаратом АРЕПЛИВИР не оказывает негативного влияния на лабораторные показатели, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Стоит отметить, *что у пациентов группы АРЕПЛИВИР наблюдается выраженная положительная динамика по показателю СОЭ (снижение к Визиту 4), что потенциально говорит о наступлении периода реконвалесценции у пациентов. Также у пациентов, получающих терапию препаратом АРЕПЛИВИР, наблюдается выраженная положительная динамика по показателю С-реактивный белок (снижение к Визиту 4), что свидетельствует об эффективности проводимой терапии в отношении снижения воспалительного процесса в организме.*

7.5. Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения

В результате сравнительного анализа жизненно важных показателей у пациентов на визитах 1-6 не было выявлено межгрупповых различий.

Таким образом, в результате проведенного анализа было показано, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР не оказывает негативного влияния на показатели жизненно важных функций, что свидетельствует о ее безопасности.

7.5.1. Электрокардиографическое исследование

При сравнительном анализе частот пациентов с отклонениями показателей ЭКГ от нормы не было выявлено различий между исследуемыми группами пациентов. Обнаруженные отклонения от нормы наблюдались у пациентов и до включения в исследование, были связаны с наличием сопутствующих заболеваний и не имеют связи с приемом исследуемого препарата.

Таблица 2. Сравнение частот пациентов с отклонениями показателей ЭКГ от нормы на Визите 4

Визит 4, Электрокардиография, Интерпретация	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (ЭКГ in Арепливир)		
	Наименование препарата Арепливир	Наименование препарата Стандартная терапия	Row Totals
норма	74	62	136
Column %	73,27%	62,63%	
отклонения КНЗ	27	37	64
Column %	26,73%	37,37%	
Totals	101	99	200

Statistic	Statistics: Визит 4, Электрокардиография, Интерпретация(2) x Наименование препарата(2) (ЭКГ in Арепливир)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	2,601584	df=1	p=,10676
M-L Chi-square	2,609122	df=1	p=,10625

По результатам проведенного анализа было показано, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР не оказывает негативного влияния на показатели ЭКГ, что свидетельствует о ее безопасности.

8.1. Общее заключение

Проведенное клиническое исследование «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19» продемонстрировало превосходство терапии препаратом АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) над стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Оценку безопасности проводили на статистическом анализе конечных точек безопасности. Анализ всех параметров безопасности проводился в популяции безопасности. Частота пациентов группы исследуемого препарата АРЕПЛИВИР с зарегистрированными случаями НЯ составила 24,04% (25/104), СНЯ – 2,89% (3/104). Всего у 25 пациентов группы исследуемого препарата АРЕПЛИВИР отмечалось 36 НЯ, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 3 пациентов в ходе проведения исследования, а также у 1 пациента на этапе скрининга, до приема исследуемого препарата. Причинно-следственная связь СНЯ с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 50,00% (2/4) случаев, как «возможная» – в 25,00% (1/4) случаев, как «сомнительная» – в 25,00% (1/4) случаев. По оценке врачей-исследователей состояние пациентов было связано с наличием сопутствующих заболеваний, которые способствовали

более тяжелому течению заболевания, а именно: сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертиреоз. Частота пациентов группы стандартной терапии с зарегистрированными случаями НЯ составила 27,45% (28/102), случаев СНЯ не наблюдалось. Всего у 28 пациентов группы стандартной терапии отмечалось 48 НЯ.

В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено межгрупповых различий. В результате сравнительного анализа по наличию СНЯ не было выявлено значимых различий между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии. СНЯ, очевидно связанных с приемом исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

Таким образом, можно утверждать, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии.

Оценка эффективности исследуемых препаратов была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек. В соответствии с протоколом исследования необходимо было оценить Время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения. Медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса составила 9 дней в группе АРЕПЛИВИРА и 12 дней в группе стандартной терапии. В результате сравнительного анализа данных как в популяции ИТТ, так и в популяции РР были выявлены значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента ($p < 0,0001$). Выявленные различия показывают, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, улучшение состояния наступало значительно быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию.

В соответствии с протоколом исследования необходимо было оценить частоту улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории на Визите 3. В группе препарата АРЕПЛИВИР доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более категории составила 27%, в группе стандартной терапии – 15%. В результате сравнительного анализа по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории были выявлены значимые различия между исследуемыми группами как в популяции ИТТ ($p = 0,0372$), так и в популяции РР ($p = 0,0252$). В результате сравнительного анализа было показано, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, значительно чаще наблюдалось существенное улучшение состояния (на 2 и более категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения) вплоть до выздоровления на 10 день терапии, причем на момент завершения терапии 90% пациентов в группе исследуемого препарата достигли категории ниже или равной 2 по шкале клинического улучшения, то есть были выписаны из стационара.

Таким образом было подтверждено преимущество применения препарата АРЕПЛИВИР по сравнению со стандартной терапией по обеим первичным конечным точкам. Причем данные дополнительных расчетов доказали эффективность терапии препаратом АРЕПЛИВИР вне зависимости от массы тела.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ первичных критериев эффективности с учетом стратификации по массе тела внутри группы препарата АРЕПЛИВИР. В результате сравнительного анализа значимые различия по времени до

улучшения клинического статуса пациента и по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории между стратами по массе тела выявлены не были ($p=0,227$; $p=0,506$). *Таким образом в результате проведенного анализа было доказано, что выбранная схема терапии является эффективной вне зависимости от массы тела, может считаться клинически обоснованной, курс терапии является необходимым и достаточным для достижения требуемой эффективности терапии.*

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с элиминацией COVID-19 по данным ПЦР-анализа к Визиту 3, в группе препарата АРЕПЛИВИР доля пациентов с элиминацией COVID-19 составила 97%, в группе стандартной терапии – 80%. Были выявлены значимые различия между группой препарата АРЕПЛИВИР и группой стандартной терапии ($p=0,00016$). *Таким образом, излечение (элиминация вируса COVID-19) по данным ПЦР-анализа к 10 дню терапии достоверно чаще (больше, чем на 15%) наступало в группе пациентов, получавших исследуемый препарат АРЕПЛИВИР, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию заболевания.*

Так как выявлены статистически значимые различия по времени (в днях) до улучшения клинического статуса пациента, а также в долях пациентов, которые достигли улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визиту 3, *гипотеза превосходства препарата АРЕПЛИВИР над стандартной терапией может считаться доказанной.*

Таким образом, по результатам клинического исследования «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19» было продемонстрировано превосходство терапии препаратом АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) над стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Были показаны значимые преимущества терапии исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР в отношении улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, скорости выздоровления, улучшения состояния легких по данным КТ, достижения элиминации вируса, а также продемонстрирован благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата при применении у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

У пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом АРЕПЛИВИР, улучшение состояния наступало быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию (9 дней в группе АРЕПЛИВИРА и 12 дней в группе стандартной терапии), кроме того значительно чаще наблюдалось существенное улучшение состояния вплоть до выздоровления уже на 10 день терапии.

На момент завершения терапии у 44% пациентов, получавших АРЕПЛИВИР, наблюдалось отсутствие клинических признаков заболевания, в то время как в группе стандартной терапии этот показатель составил всего 10%. На момент завершения терапии 90% пациентов в группе исследуемого препарата достигли категории ниже или равной 2 по шкале клинического улучшения, то есть были выписаны из стационара. Была показана выраженная положительная динамика клинического статуса пациентов к окончанию лечения.

По данным проведенного ПЦР-анализа к 10 дню терапии элиминация вируса COVID-19 достоверно чаще (больше, чем на 15%) наступала в группе пациентов,

получавших исследуемый препарат АРЕПЛИВИР, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию заболевания. В группе препарата АРЕПЛИВИР элиминация вируса была достигнута у 97% пациентов.

Было показано положительное влияние исследуемого препарата на состояние легких по данным КТ. К окончанию терапии 58% пациентов в группе АРЕПЛИВИРА в популяции ИТТ и 60% пациентов в популяции РР достигли улучшения состояния легких (снижение объема поражения по данным КТ), в том числе до полного исчезновения симптомов заболевания.

В результате проведенного анализа данных пульсоксиметрии с измерением SpO_2 была установлена положительная динамика показателя SpO_2 у пациентов, получавших исследуемый препарат АРЕПЛИВИР, вплоть до достижения нормальных значений, как в популяции ИТТ, так и в популяции РР ($p < 0,0001$), было показано, что уровень насыщения крови кислородом постепенно возрастал к Визиту 4. Причем в популяции РР нормализация показателя SpO_2 ($SpO_2 > 96\%$) была отмечена уже на 5-й день терапии.

Кроме того, при применении препарата АРЕПЛИВИР наблюдалась выраженная положительная динамика по показателю температуры тела. Уже на 3 день лечения терапия препаратом достоверно чаще позволяла достигнуть снижения лихорадки, чем применение стандартной терапии, что способствует снижению потребности в применении жаропонижающих средств, а следовательно, снижению риска развития НЯ со стороны печени и ЖКТ и лекарственной нагрузки в целом. Снижение температуры тела ниже $37,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ к 3 дню терапии наблюдалось у 60% пациентов в группе препарата АРЕПЛИВИР, в то время как в группе, получавшей стандартную терапию только у 37% пациентов.

В ходе проведения исследования у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей, таких как СОЭ и С-реактивный белок, что свидетельствует о снижении воспалительных процессов в организме и наступления периода реконвалесценции.

Помимо убедительного доказательства эффективности препарата в лечении пациентов с COVID-19, результаты исследования также позволяют утверждать, что терапия препаратом АРЕПЛИВИР характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев применения НВЛ или ИВЛ, а также случаев со смертельным исходом, связанных с терапией исследуемым препаратом.

Выбранная схема терапии может считаться клинически обоснованной, курс терапии является необходимым и достаточным для достижения требуемой эффективности терапии.