

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292513** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/426* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.05

---

(54) **СПОСОБЫ ЗАМЕДЛЕНИЯ ПОТЕРИ ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

---

(31) 62/986171

(32) 2020.03.06

(33) US

(86) PCT/EP2021/055622

(87) WO 2021/176070 2021.09.10

(71) Заявитель:  
**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ  
ЛТД (СН)**

(72) Изобретатель:

**Бюрклен Мишель, Хеннесси Брайан,  
Краккер Хильке, Линшайд Филипп,  
Сидоренко Татьяна (СН)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к способам замедления потери объема головного мозга. В определенных аспектах раскрыты способы замедления потери объема головного мозга у пациента с рассеянным склерозом.

**A1**

**202292513**

**202292513**

**A1**

## СПОСОБЫ ЗАМЕДЛЕНИЯ ПОТЕРИ ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

## 5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам замедления потери объема головного мозга и, в частности, способам замедления потери объема головного мозга у пациента, имеющего рассеянный склероз (РС).

## 10 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] РС представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы, затрагивающее 2,5 миллиона человек во всем мире. Болезнь характеризуется демиелинизацией и потерей аксонов, что приводит к неврологическому нарушению и тяжелой инвалидности. Два основных подтипа РС — это рецидивирующие формы РС (РРС), на которые приходится 85% случаев РС и которые включают рецидивирующе-ремиттирующее заболевание (РРРС), клинически выделенный синдром и активное вторично-прогрессирующее заболевание; и первично-прогрессирующий РС (ППРС), который затрагивает лишь 15% пациентов с РС.

[0003] Атрофия головного мозга, измеренная с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) как потеря объема головного мозга, происходит естественным образом по мере старения, и рассчитанный на годовой основе процент изменения объема головного мозга (PBVC/y) составляет от около -0,2% до около -0,3% для здоровых субъектов, которые не имеют РС (De Stefano N, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:93–99. doi:10.1136/jnnp-2014-309903). Пациенты с РС, однако, имеют 25 PBVC/y по меньшей мере около -0,5% и могут терять объем головного мозга приблизительно в три-пять раз быстрее, чем здоровые субъекты, у которых нет РС, начиная с самых ранних, бессимптомных стадий заболевания. При РС, так же как и при других изнуряющих неврологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера или Паркинсона, атрофия ассоциируется как с нарушением когнитивных функций, так и с инвалидностью, и чем больше атрофия у пациента с РС, тем тяжелее и, вероятно, 30 будет становиться тяжелее его инвалидность. После потери ткань головного мозга не может быть восстановлена.

[0004] Несмотря на то что в настоящее время доступны способы лечения, которые демонстрируют многообещающее влияние на потерю объема головного мозга,

сохраняется неудовлетворенная потребность в новых продуктах с высокой эффективностью в предотвращении потери объема головного мозга и при этом безопасных и хорошо переносимых.

## 5 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0005]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту понесимода с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

10 **[0006]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающему оценку когнитивных расстройств или физических расстройств у пациента; и введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

15 **[0007]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно пациента, имеющего по существу аналогичные исходные характеристики заболевания

20 и получающего стандартное лечение, которое не включает понесимод.

**[0008]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к понесимоду для использования в способе замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, в котором понесимод вводят пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема

25 головного мозга.

**[0009]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к понесимоду для использования в способе замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающем оценку когнитивных расстройств или физических расстройств у пациента; и введение понесимода пациенту с

30 использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

**[0010]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к понесимоду для использования в способе замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, в котором понесимод вводят пациенту с

использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно популяции пациентов, имеющей по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное лечение, которое не включает понесимод.

5           **[0011]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к использованию понесимода в приготовлении лекарственного средства для замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, адаптированного для введения с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

10           **[0012]** В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к использованию понесимода в приготовлении лекарственного средства для замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, адаптированного для введения с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно популяции пациентов, имеющей по  
15           существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное лечение, которое не включает понесимод.

**[0013]** В определенных аспектах способы согласно настоящему изобретению применяют к человеку, страдающему от рассеянного склероза. В некоторых вариантах осуществления рассеянный склероз у пациента представляет собой рецидивирующий  
20           рассеянный склероз. В других вариантах осуществления рецидивирующий рассеянный склероз включает рецидивирующе-ремиттирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

25           **[0014]** На Фиг. 1 показан дизайн исследования, описанного в примере 1.

**[0015]** На Фиг. 2 показана частота сердечных сокращений на электрокардиограмме (ЭКГ) с 12 электродами и абсолютное изменение по сравнению с периодом до введения дозы в день 1 по часам (выборка для анализа: выборка для  
30           безопасности).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[0016]** В настоящем изобретении формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в

себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Таким образом, ссылка на «материал» подразумевает ссылку на по меньшей мере один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. д.

5           **[0017]** Когда значение указано как приблизительное с использованием описания «около» или «по существу», следует понимать, что конкретное значение формирует вариант осуществления. Как правило, использование термина «около» или «по существу» указывает на приближенные значения, которые могут меняться в зависимости от желаемых свойств, которые ожидают получать посредством раскрытого объекта изобретения, и их следует интерпретировать в определенном контексте, в котором их используют, на основании их назначения. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в обычном порядке. В некоторых случаях одним из способов определения степени значения слова «около» или «по существу», не имеющего ограничительного характера, может быть число значащих цифр, используемое для конкретного значения. В других случаях для определения целевого диапазона, применимого для термина «около» или «по существу» для каждого значения, могут использовать градации в серии значений. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают в себя каждое значение в пределах этого диапазона.

20           **[0018]** В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждую комбинацию из этого списка следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С», следует интерпретировать как включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

30           **[0019]** Следует понимать, что определенные элементы изобретения, которые для ясности приведены в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, могут также быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за исключением очевидно несовместимого или исключенного каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любыми другими вариантами осуществления, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости приведены в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации. Следует дополнительно

отметить, что формула изобретения может быть составлена с возможностью  
исключения любого необязательного элемента. Таким образом, данное утверждение  
призвано служить в качестве априорного основания для применения такой  
исключающей терминологии, как «исключительно», «только» и т. п., в связи с  
5 перечислением элементов формулы изобретения или применения «негативного»  
ограничения. Наконец, вариант осуществления может быть описан в рамках серии  
стадий или части более общей структуры, причем каждая указанная стадия также  
может рассматриваться сама по себе в качестве независимого варианта осуществления.

**[0020]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу  
10 замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом,  
включающему введение пациенту понесимода с использованием схемы, которая  
является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

**[0021]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу  
замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом,  
15 включающему оценку когнитивных расстройств или физических расстройств у  
пациента; и введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является  
эффективной для замедления потери объема головного мозга.

**[0022]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу  
замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом,  
20 включающему введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая  
является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно  
пациента, имеющего по существу аналогичные исходные характеристики и  
получающего стандартное лечение, которое не включает понесимод.

**[0023]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду  
25 для использования в способе замедления потери объема головного мозга у пациента,  
нуждающегося в этом, в котором понесимод вводят пациенту с использованием схемы,  
которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

**[0024]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду  
для использования в способе замедления потери объема головного мозга у пациента,  
30 нуждающегося в этом, включающем оценку когнитивных расстройств или физических  
расстройств у пациента; и введение понесимода пациенту с использованием схемы,  
которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

**[0025]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду  
для использования в способе замедления потери объема головного мозга у пациента,

нуждающегося в этом, в котором понесимод вводят пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно популяции пациентов, имеющей по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное лечение, которое не включает понесимод.

**[0026]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к использованию понесимода в приготовлении лекарственного средства для замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, адаптированного для введения с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

**[0027]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к использованию понесимода в приготовлении лекарственного средства для замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, адаптированного для введения с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно популяции пациентов, имеющей по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное лечение, которое не включает понесимод.

**[0028]** В некоторых аспектах способы согласно настоящему изобретению применяют к человеку, страдающему от рассеянного склероза. В некоторых вариантах осуществления рассеянный склероз у пациента представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз. В других вариантах осуществления рецидивирующий рассеянный склероз включает рецидивирующе-ремиттирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

**[0029]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. Например, терапевтический агент может представлять собой агент, который усиливает или нормализует снижение потери объема головного мозга у пациента. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент представляет собой терифлуномид, лефлуномид, метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат или 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат .

**[0030]** В некоторых аспектах когнитивные расстройства связаны с обработкой информации; памятью; вниманием/концентрацией; исполнительными функциями; функциями пространственного зрения; или беглостью речи. В определенных аспектах расстройства обработки информации включают расстройства, связанные с

информацией, собранной пятью органами чувств. В определенных аспектах расстройства памяти включают расстройства, связанные с приобретением, сохранением и извлечением новой информации. В определенных аспектах расстройства исполнительных функций включают расстройства, связанные с планированием и определением приоритетности. В определенных аспектах расстройства функций пространственного зрения включают расстройства, связанные со зрительным восприятием и конструктивными способностями. В определенных аспектах расстройства беглости речи включают расстройства, связанные с подбором слов.

**[0031]** В некоторых аспектах физические расстройства представляют собой нарушения зрения, слуха, речи, глотания, дыхания, мышечную слабость, нарушения зрительно-моторной координации, равновесия и походки. В определенных аспектах расстройства зрения включают двоение в глазах, размытость, боль и проблемы с контрастным зрением. В определенных аспектах расстройства слуха включают потерю слуха и глухоту. В определенных аспектах расстройства речи включают невнятность, плохую артикуляцию и трудности с контролем громкости. В определенных аспектах мышечная слабость включает боль, покалывание и онемение рук и ног.

**[0032]** С учетом замедления потери объема головного мозга в результате применения способов, раскрытых в настоящем документе, у лечащего врача есть дополнительные варианты лечения. Например, если оценка указывает на высокую степень когнитивных или физических расстройств, то, в отличие от других стандартных вариантов лечения, пациенту могут вводить понесимод. Кроме того, если у пациента, в настоящее время получающего стандартное лечение, наблюдается высокая степень когнитивных или физических расстройств, лечащий врач может перевести пациента на схему лечения понесимодом.

**[0033]** В некоторых аспектах схема эффективна для замедления потери объема головного мозга на по меньшей мере около 20% относительно пациента, имеющего по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающего стандартное лечение, которое не включает понесимод. Такой относительный анализ описан в примере 1. В некоторых аспектах относительное замедление потери объема головного мозга составляет по меньшей мере 25%, 30% или 35%.

**[0034]** В некоторых аспектах схема эффективна для замедления потери объема головного мозга на от около 20% до около 35% относительно пациента, имеющего по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающего стандартное лечение, которое не включает понесимод. В некоторых аспектах



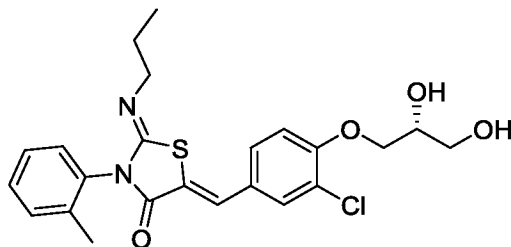
относительное замедление потери объема головного мозга составляет от около 20% до около 25%, от около 25% до около 30% или от около 30% до около 35%.

[0035] Обычно относительное замедление потери объема головного мозга, демонстрируемое при использовании способов, раскрытых в настоящем документе, проявляется после по меньшей мере приблизительно двухлетнего периода времени от начала лечения понесимодом и стандартного лечения. В других вариантах осуществления относительное замедление потери объема головного мозга, демонстрируемое при использовании способов, раскрытых в настоящем документе, проявляется после приблизительно трех-, четырех- или пятилетнего периода времени. В определенных вариантах осуществления схема с понесимодом эффективна для замедления потери объема головного мозга на от около 25% до около 30% относительно пациента, имеющего по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающего стандартное лечение, включающее терифлуномид, вводимый в количестве около 14 мг перорально один раз в день на протяжении по меньшей мере приблизительно двухлетнего временного периода.

[0036] В определенных аспектах пациент имеет нейродегенеративное заболевание, отличное от рассеянного склероза. В определенных аспектах пациент имеет болезнь Альцгеймера. В определенных аспектах пациент имеет болезнь Паркинсона.

[0037] В определенных аспектах потеря объема головного мозга включает потерю белого вещества или потерю серого вещества головного мозга.

[0038] Используемый в данном документе термин «понесимод» относится к соединению (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)-бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толил-тиазолидин-4-он, который имеет следующую структуру:



[0039] В некоторых вариантах осуществления «понесимод» также относится к фармацевтически приемлемым солям понесимода. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения, являющегося предметом изобретения, и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. К таким солям относятся

аддитивные соли неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от наличия в соединении, являющемся предметом изобретения, основных и/или кислотных групп. См., например, Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 и  
5 Pharmaceutical Salts and Co-crystals, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

**[0040]** Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает понесимод в любой форме, включая аморфную, а также кристаллические формы. Кроме того, следует понимать, что кристаллические формы понесимода охватывают все типы  
10 кристаллических форм, включая полиморфы, сольваты и гидраты, соли и сокристаллы (когда одна и та же молекула может быть скомбинирована с различными формователями сокристаллов), при условии что они подходят для фармацевтического введения. В некоторых вариантах осуществления понесимод находится в кристаллической форме А или кристаллической форме С, как описано в  
15 WO 2010/046835, включенном в настоящий документ в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления понесимод находится в кристаллической форме С.

**[0041]** Следует отметить, что количества понесимода, описанные в настоящем документе, приведены в расчете на свободное основание понесимода. Таким образом, эти количества относятся к количеству введенных молекул понесимода, исключая,  
20 например, растворитель (такой как в сольватах) или противоионы (такие как в фармацевтически приемлемых солях).

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления эффективная схема включает суточную дозу понесимода. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу понесимода вводят перорально.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления суточную дозу понесимода вводят один раз в день.

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления суточная доза понесимода составляет от около 15 до около 25 мг. В дополнительных вариантах осуществления суточная доза понесимода составляет около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около  
30 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг. В определенных вариантах осуществления суточная доза понесимода составляет около 20 мг.

**[0045]** В некоторых вариантах осуществления около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

**[0046]** В других вариантах осуществления эффективная схема включает повышение дозы с последующим введением суточной поддерживающей дозы понесимода. Повышение дозы представляет собой процедуру дозирования, в которой суточную дозу понесимода постепенно увеличивают в течение нескольких дней, завершая это введением поддерживающей дозы.

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления схема включает повышение дозы при инициировании способа согласно настоящему изобретению. В других вариантах осуществления схема включает повышение дозы при повторном инициировании способа после прекращения применения способа согласно настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин «при повторном инициировании способа после прекращения применения» означает прерывание введения понесимода за по меньшей мере один, по меньшей мере два или предпочтительно по меньшей мере 3 дня до повторного начала лечения. В некоторых вариантах осуществления схема включает стадию повышения дозы при инициировании способа или при повторном инициировании способа после прекращения применения.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению схема повышения дозы, описанная в патенте США № 10,220,023, включена в настоящий документ в виде ссылки. Например, в определенных аспектах повышение дозы включает введение перорально один раз в день около 2 мг понесимода в дни 1 и 2; около 3 мг понесимода в дни 3 и 4; около 4 мг понесимода в дни 5 и 6; около 5 мг понесимода в день 7; около 6 мг понесимода в день 8; около 7 мг понесимода в день 9; около 8 мг понесимода в день 10; около 9 мг понесимода в день 11; и около 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14.

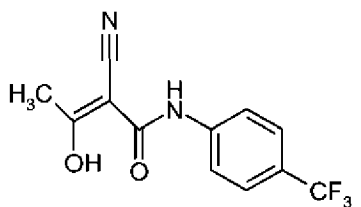
**[0049]** В других вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению повышение дозы включает введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; 9 мг понесимода в день 11; и 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14.

**[0050]** В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 20 мг один раз в день.

**[0051]** В некоторых вариантах осуществления схема включает стадию повышения дозы при инициировании способа или при повторном инициировании способа после прекращения применения, включающую введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5

и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

**[0052]** Используемый в настоящем документе термин «терифлуноמיד»  
5 относится к соединению *Z*)-2-циано-3-гидрокси-бут-2-еновой кислоты-(4'-трифторметилфенил)-амиду, которое имеет следующую структуру:



**[0053]** В некоторых вариантах осуществления «терифлуноמיד» также относится  
к фармацевтически приемлемым солям терифлуномида. Термин «фармацевтически  
10 приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую  
активность соединения, являющегося предметом изобретения, и проявляют  
минимальные нежелательные токсикологические эффекты. К таким солям относятся  
аддитивные соли неорганических или органических кислот и/или оснований, в  
зависимости от наличия в соединении, являющемся предметом изобретения, основных  
15 и/или кислотных групп. См., например, Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties,  
Selection and Use, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 и  
Pharmaceutical Salts and Co-crystals, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing,  
2012.

**[0054]** Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает терифлуноמיד  
20 в любой форме, включая аморфную, а также кристаллические формы. Кроме того,  
следует понимать, что кристаллические формы терифлуномида охватывают все типы  
кристаллических форм, включая полиморфы, сольваты и гидраты, соли и сокристаллы  
(когда одна и та же молекула может быть скомбинирована с различными  
формирователями сокристаллов), при условии что они подходят для  
25 фармацевтического введения.

**[0055]** Следует отметить, что количества терифлуномида, описанные в  
настоящем документе, приведены в расчете на свободное основание терифлуномида.  
Таким образом, эти количества относятся к количеству введенных молекул  
терифлуномида, исключая, например, растворитель (такой как в сольватах) или  
30 противоионы (такие как в фармацевтически приемлемых солях).

**[0056]** Для лечения рассеянного склероза можно использовать лефлуномид (например, 5-метил-N-(4-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-карбоксамид).

Лефлуномид *in vivo* метаболизируется до активного метаболита терифлуномида, который отвечает за активность лефлуномида *in vivo*. Лефлуномид может быть получен в соответствии с процедурами, известными в данной области, например, как описано в US 4,284,786.

**[0057]** Диметилфумарат (например, DMF) описан в WO 00/030622 как используемый для лечения аутоиммунных заболеваний, а Tecfidera® был одобрен для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. Диметилфумарат может быть получен в соответствии с процедурами, известными в данной области, например, как описано в EP 0312697 A2.

**[0058]** Было показано, что метилфумарат (например, монометилфумарат, или MMF) является фармакологически активным метаболитом диметилфумарата. Метилфумарат может быть получен в соответствии с процедурами, известными в данной области, например, как описано в EP 0312697 A2.

**[0059]** (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат (например, XR23829) представляет собой пролекарство, которое быстро преобразуется в монометилфумарат. В настоящее время проводятся клинические исследования XR23829 для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и его получение описаны в WO 2010/022177.

**[0060]** 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат (например, ALKS 8700) представляет собой пролекарство, которое быстро преобразуется в монометилфумарат. В настоящее время проводятся клинические исследования ALKS 8700 для лечения рассеянного склероза. 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и его получение описаны в WO 2014/152494.

**[0061]** Используемый в настоящем документе термин «стандартное лечение» относится к лечению, предписанному врачом и, в частности, к предписанному лечению РС. В некоторых вариантах осуществления стандартное лечение частично, целиком или по существу состоит из введения препаратов для лечения РС, одобренных регулирующим органом. В некоторых вариантах осуществления стандартное лечение — это интерферон (IFN)  $\beta$ -1a 30 мкг внутримышечно (в/м) один раз в неделю (Avonex®), IFN  $\beta$ -1a 22 или 44 мкг подкожно (п/к) 3 раза в неделю (Rebif®), IFN  $\beta$ -1b 250 мкг п/к через день (Betaferon®, Extavia®), пегилированный IFN  $\beta$ -1a 125 мкг п/к

каждые 2 недели (Plegridy®), глатирамера ацетат 20 мг п/к один раз в день или 40 мг п/к 3 раза в неделю (Coraone®), глатирамера ацетат 20 мг п/к один раз в день (Glatopa®), натализумаб 300 мг внутривенно (в/в) каждые 4 недели (Tysabri®), митоксантрон в/в каждые 3 месяца (Novantrone®), концентрат алемтузумаба для приготовления раствора для инфузии, 12 мг алемтузумаба в 1,2 мл (10 мг/мл) (Lemtrada®), финголимод 0,5 мг перорально один раз в день (Gilenya®), терифлуномид 7 мг, 14 мг один раз в день (Aubagio®), диметилфумарат (BG-12), желудочно-стойкие твердые капсулы 120/240 мг два раза в день (Tecfidera®) или кладрибин от 40 до 100 мг перорально в течение недельного курса лечения (Mavenclad®).

10        **[0062]** В некоторых вариантах осуществления стандартное лечение включает модулятор рецептора S1P, который не является понесимодом.

**[0063]** В других вариантах осуществления стандартное лечение включает терифлуномид. В некоторых вариантах осуществления стандартное лечение включает введение около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.

15        **[0064]** Что касается исходных характеристик заболевания, исходные показатели относятся к периоду времени до начала лечения понесимодом и/или стандартного лечения. Этот период времени обычно составляет до около 45 дней до начала лечения понесимодом и/или стандартного лечения, включая, например, до около 40 дней, до около 35 дней, до около 30 дней, до около 25 дней, до около 20 дней, до около 15 дней  
20        или до около 10 дней до начала лечения понесимодом. Примеры исходных характеристик заболевания описаны в примере 1.

**[0065]** Нижеследующий пример приведен для иллюстрации некоторых концепций, описанных в настоящем изобретении. Несмотря на то что пример считается обеспечивающим вариант осуществления, его не следует считать ограничивающим  
25        более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

## **ПРИМЕР 1.**

### **Дизайн исследования**

30        **[0066]** Провели проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое по активному препарату в параллельных группах исследование превосходства для сравнения эффективности и безопасности понесимода и терифлуномида у субъектов с потерей объема головного мозга. Исследование

планировали для сравнения эффективности, безопасности и переносимости понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг у взрослых субъектов с потерей объема головного мозга.

**[0067]** Рандомизация: Субъекты были рандомизированы в пропорции 1 : 1 в группу понесимода 20 мг или терифлуномида 14 мг и разделены по признаку предшествующего лечения препаратами, модифицирующими течение РС (DMT) в течение последних двух лет до рандомизации («да», «нет») и исходному баллу по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) ( $EDSS \leq 3,5$ ,  $EDSS > 3,5$ ).

**[0068]** Критерии включения

**[0069]** В это исследование были включены взрослые субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет с установленным диагнозом «РС», что было определено с помощью диагностических критериев Мак-Дональда в редакции 2010 г. [Polman CH, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol. 2011;69(2):292–302], с рецидивирующим течением после проявления (т. е. рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом [ВПРС] с наложенными рецидивами). Испытание включало максимум 15% субъектов с ВПРС с наложенными рецидивами.

**[0070]** Субъекты имели активное заболевание, подтвержденное одним или более приступами РС после проявления в период от 12 до 1 месяца до исходной оценки по EDSS, или двумя или более приступами РС после проявления в течение от 24 до 1 месяца до исходной оценки по EDSS, или одним или более очагом (-ами) поражения головного мозга с усилением контраста после введения гадолиния (Gd+) на МРТ, выполненной в течение 6 месяцев до исходной оценки по EDSS. Включенные в исследование субъекты с оценкой по EDSS до 5,5 включительно могли самостоятельно передвигаться. Субъекты не проходили лечение (т. е. не получали терапии, модифицирующей течение РС, в любое время в прошлом) или ранее не получали интерферон (IFN)  $\beta$ -1a, IFN  $\beta$ -1b, глатирамера ацетат, диметилфумарат или натализумаб.

**[0071]** Критерии исключения:

**[0072]** Субъекты с существенными медицинскими диагнозами или получающие терапию при таких диагнозах (например, сердечно-сосудистых, легочных, иммунологических, печеночных, офтальмологических, глазных), либо женщины в период лактации или беременности не соответствовали критериям для включения в исследование.

**[0073]** Субъекты с противопоказаниями для МРТ или с клинически значимыми медицинскими или хирургическими диагнозами, которые, по мнению исследователя, подвергли бы субъекта риску при участии в исследовании, не соответствовали критериям для включения в исследование.

5 **[0074]** Продолжительность исследования/лечения:

**[0075]** Для отдельного субъекта максимальная продолжительность исследования составляла приблизительно 118 недель, включая 6 недель скрининга, 108 недель лечения и 4 недели последующего наблюдения для оценки безопасности. Субъекты, преждевременно прекращавшие лечение, могли участвовать в периоде наблюдения после лечения (РТОР) на срок до 108 недель.

**[0076]** Исследование состояло из следующих периодов:

**[0077]** Период перед рандомизацией — до 45 дней перед рандомизацией.

**[0078]** Период лечения: Период двойного слепого лечения длился 108 недель. Он состоял из визита рандомизации, визитов на второй, четвертой и 12-й неделях после рандомизации и последующих визитов каждые 12 недель.

**[0079]** Окончание лечения (ЕОТ):

**[0080]** Визит ЕОТ проводили на неделе 108 (или ранее в случае преждевременного прекращения лечения исследуемым лекарственным средством). Во всех случаях визит ЕОТ происходил через один день после последней дозы исследуемого лекарственного средства, но не позднее чем через 7 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

**[0081]** Субъекты, завершившие лечение до недели 108, имели право на участие в расширенном исследовании, которое проводилось по отдельному протоколу. Субъекты, которые досрочно прекратили принимать исследуемое лекарственное средство по какой-либо причине, не соответствовали критериям для участия в расширенном исследовании.

**[0082]** Субъекты, которые преждевременно прекратили принимать исследуемое лекарственное средство, впоследствии проходили лечение в соответствии с местным стандартом по усмотрению исследователя и находились под наблюдением в период после лечения.

**[0083]** Период последующего наблюдения (FU) для оценки безопасности после лечения:

**[0084]** Терифлуномид медленно выводится из плазмы. После последней дозы исследуемого лекарственного средства для всех субъектов использовали процедуру



ускоренного выведения. После последней дозы исследуемого лекарственного средства было обязательно последующее наблюдение для оценки безопасности.

**[0085]** Все субъекты приняли участие в периоде FU для оценки безопасности:

**[0086]** Для субъектов, которые приняли участие в расширенном исследовании, период FU начинался после последней дозы исследуемого лекарственного средства и заканчивался визитом FU для оценки безопасности (FU1) через 14–22 дня после последней дозы исследуемого лекарственного средства или, при сокращенном периоде, FU2 через 23–37 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства (если во время FU1 соблюдение процедуры ускоренного выведения терифлуномида было оценено как недостаточное).

**[0087]** Для субъектов, которые не принимали участия в расширенном исследовании, период FU для оценки безопасности длился 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства и включал два визита FU для оценки безопасности (FU1, FU2) через 14–22 и 30–37 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства соответственно.

**[0088]** РТОР:

**[0089]** Субъекты, которые преждевременно прекращали исследуемое лечение, принимали участие в периоде РТОР, который продолжался до 108 недель после рандомизации (т. е. до запланированного периода ЕОТ). Он состоял из сокращенного графика оценок во время первоначально запланированных визитов раз в 12 недель.

**[0090]** Конец исследования (EOS)

**[0091]** EOS наступал по завершении лечения, FU для оценки безопасности и, при необходимости, РТОР.

**[0092]** Для субъектов, которые завершили 108-недельный период лечения и приняли участие в расширенном исследовании, визит EOS соответствовал визиту FU (FU1), проводимому через 14–22 дня после последней дозы исследуемого лекарственного средства, или, при сокращенном периоде, визиту FU2, проводимому через 23–37 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства (если это необходимо для соблюдения требований к процедуре ускоренного выведения терифлуномида).

**[0093]** Для всех прочих субъектов визит EOS соответствовал визиту FU через 30 дней (FU2) или последнему визиту РТОР (т. е. визиту на неделе 108 РТОР) в зависимости от того, что было последним.

**[0094]** Исследуемое лечение:

[0095] Период лечения состоял из периода повышения дозы (дни с 1 по 14) и поддерживающего периода (дни с 15 до ЕОТ).

5 [0096] Во время начальной фазы исследования исследуемые лекарственные средства в период повышения дозы вводили с двойной имитацией. Понесимод (или соответствующее плацебо) был представлен в виде таблетки, а терифлуномид 14 мг (или соответствующее плацебо) был представлен в виде капсулы (т. е. ежедневное введение одной таблетки и одной капсулы). На более поздней фазе имитацию (таблетка и капсула) заменяли ежедневным введением одной капсулы, содержащей либо понесимод, либо терифлуномид.

10 [0097] В течение поддерживающего периода исследуемое лечение состояло из ежедневного введения одной капсулы, содержащей понесимод 20 мг или терифлуномид 14 мг.

[0098] Чтобы уменьшить эффект от первой дозы понесимода, схему повышения дозы применяли с дня 1 до дня 14:

15 [0099] Дни 1 и 2; 2 мг.

[00100] Дни 3 и 4; 3 мг.

[00101] Дни 5 и 6; 4 мг.

[00102] День 7; 5 мг.

[00103] День 8; 6 мг.

20 [00104] День 9; 7 мг.

[00105] День 10; 8 мг.

[00106] День 11; 9 мг.

[00107] Дни 12, 13 и 14; 10 мг.

[00108] Дни с 15 до ЕОТ; 20 мг.

25 [00109] Выборка для основного анализа эффективности: Полная выборка для анализа (FAS) включала всех рандомизированных субъектов. Субъектов оценивали в соответствии с лечением, для которого они были рандомизированы.

[00110] Переменная эффективности / временная точка: Конечная точка представляла собой потерю объема головного мозга до EOS. Были включены все доступные данные до EOS, независимо от прекращения лечения (подход ИТТ).

[00111] На Фиг. 1 показано схематическое представление дизайна исследования.

[00112] Статистические методы

[00113] Полная выборка для анализа (FAS) включала всех рандомизированных субъектов. Для максимально возможного соблюдения принципа анализа в зависимости

от назначенного лечения субъектов оценивали в соответствии с типом лечения, для которого они были рандомизированы.

5 [00114] Выборка пациентов, выполнивших требования протокола (PPS), содержит всех субъектов, включенных в FAS, без каких-либо существенных отклонений от протокола, которые влияют на оценку конечной точки, происходивших до или во время рандомизации.

10 [00115] Выборка для оценки безопасности (SAF) включала всех рандомизированных субъектов, которые получали по меньшей мере одну дозу в рамках исследуемого лечения. Субъектов анализировали на основании фактического лечения, а не рандомизированного лечения.

### Цель

[00116] Определить, является ли понесимод более эффективным, чем терифлуномид, с точки зрения снижения потери объема головного мозга.

### Результаты

15 [00117] **Распределение и исходные характеристики.** В исследование было рандомизировано в общей сложности 1133 субъекта, 567 — в группу понесимода 20 мг и 566 — в группу терифлуномида 14 мг. Общее лечение и случаи прекращения введения исследуемого лекарственного средства были сбалансированы по обеим группам лечения, 83% субъектов завершили лечение. Средний возраст составлял 20 36,7 года, 64,9% субъектов были женского пола. Большинство субъектов были отобраны в Европе, 50,6% — в странах ЕС. Средний исходный уровень по EDSS составлял 2,6, а средняя продолжительность заболевания — 7,6 года. Средняя частота возникновения рецидива за 12 месяцев до исследования составила 1,3, и 42,6% субъектов имели  $\geq 1$  очага поражения Gd+ T1. Группы лечения, как правило, были 25 сбалансированы с точки зрения демографических данных и исходных характеристик заболевания.

[00118] 1. Информация о субъектах и лечении

30 [00119] Всего отбор проходили 1468 субъектов. Из них были рандомизированы 1133 субъекта (567 — в группу понесимода 20 мг и 566 — в группу терифлуномида 14 мг) из 162 регионов в 28 странах, и 1131 субъект получил по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Распределение субъектов обобщено в таблице 1, а изложение сущности причин (основной причины) для прекращения лечения показано в таблице 2. Общее лечение и прекращение исследования были сбалансированы по обеим группам лечения. В общей сложности 6,5% и 2,5% субъектов

прекратили лечение из-за нежелательных явлений (НЯ) или связанных с переносимостью причин в группе понесимода 20 мг и группе терифлуномида 14 мг соответственно, в то время как 1,9% и 4,3% прекратили лечение по связанным с эффективностью причинам. В ходе исследования было зарегистрировано

5 2 смертельных случая — оба в группе терифлуномида 14 мг.

**[00120] 1.1 Распределение и информация о прекращении лечения**

<b>Таблица 1. Распределение субъектов</b>						
<b>Выборка для анализа: субъекты, прошедшие скрининг</b>						
	Понесимод 20 мг N = 567 n (%)		Терифлуноמיד 14 мг N = 566 n (%)		Всего N = 1133 n (%)	
Субъекты, прошедшие скрининг					1468	
Субъекты, повторно прошедшие скрининг					110	
Рандомизированные субъекты	567	(100)	566	(100)	1133	(100)
Субъекты, рандомизированные после повторного скрининга	47	(8,3)	36	(6,4)	83	(7,3)
Субъекты, проходившие лечение	565	(99,6)	566	(100)	1131	(99,8)
Субъекты, завершившие лечение по протоколу	471	(83,1)	473	(83,6)	944	(83,3)
Субъекты, завершившие участие в исследовании по протоколу	490	(86,4)	495	(87,5)	985	(86,9)
Субъекты, завершившие лечение и участие в исследовании по протоколу	465	(82,0)	465	(82,2)	930	(82,1)
Субъекты, оставшиеся в исследовании по окончании последующего наблюдения для оценки безопасности (РТОР)	67	(11,8)	62	(11,0)	129	(11,4)
Процентные доли основаны на количестве рандомизированных субъектов Последующее наблюдение для оценки безопасности длится до EOT + 30 дней. РТОР = период наблюдения после лечения. Выходные данные: T_DS_02_SC, произведено birdwi1 2019-07-04T15:02 (CET), дата извлечения данных: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа: val_csr/program_output/T_DISP02.sas						

<b>Таблица 2. Причины преждевременного прекращения лечения</b>					
<b>Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности</b>					
	Понесимод 20 мг N = 565 n (%)		Терифлуномид 14 мг N = 566 n (%)		Всего N = 1131 n (%)
Субъекты, которые преждевременно прекратили исследуемое лечение	94	(16,6)	93	(16,4)	187 (16,5)
Причины преждевременного прекращения исследуемого лечения					
Решение субъекта	39	(6,9)	49	(8,7)	88 (7,8)
В связи с эффективностью	7	(1,2)	14	(2,5)	21 (1,9)
В связи с переносимостью	8	(1,4)	5	(0,9)	13 (1,1)
Другие	19	(3,4)	26	(4,6)	45 (4,0)
Неизвестно	5	(0,9)	4	(0,7)	9 (0,8)
Решение врача	40	(7,1)	23	(4,1)	63 (5,6)
Нежелательное явление	29	(5,1)	9	(1,6)	38 (3,4)
Отсутствие эффективности / результата лечения	4	(0,7)	10	(1,8)	14 (1,2)
Другие	7	(1,2)	4	(0,7)	11 (1,0)
Предварительно заданные критерии прекращения исследуемого лечения	12	(2,1)	16	(2,8)	28 (2,5)
Невозможность последующего наблюдения	2	(0,4)	3	(0,5)	5 (0,4)
Летальный исход	0		2	(0,4)	2 (0,2)
Причина не указана	1	(0,2)	0		1 (0,1)
Выходные данные: T_DS_05_S, произведено birdwi1 2019-07-04T15:02 (CET), дата извлечения данных: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа: val_csr/program_output/DS05.sas					

**[00121]** 1.2 Демографические и исходные характеристики

**[00122]** При рандомизации проводилась стратификация по признаку

предшествующего лечения DMT за последние два года до рандомизации («да»: 39,5%; «нет»: 60,5%) и оценке по EDSS на исходном уровне ( $\leq 3,5$ : 83,3%;  $> 3,5$  16,7%).

Средний возраст составлял 36,7 года, а большинство субъектов (64,9%) были женского пола. Большинство субъектов были отобраны в Европе, 50,6% — в странах ЕС.

Средний исходный балл по EDSS составлял 2,6, средняя продолжительность заболевания составляла 7,6 года, и у 97,4% субъектов был PPPC. Средняя частота

возникновения рецидива за 12 месяцев до исследования составляла 1,3, 42,6%

субъектов имели  $\geq 1$  очага поражения Gd+ T1, выявленного на МРТ головного мозга.

Группы лечения, как правило, были сбалансированы с точки зрения демографических данных и исходных характеристик заболевания (таблицы 3 и 4).

<b>Таблица 3. Демографические характеристики</b>						
<b>Выборка для анализа: полная выборка для анализа</b>						
	Понесимод 20 мг N = 567		Терифлуноמיד 14 мг N = 566		Всего N = 1133	
<b>Пол [n (%)]</b>						
n	567		566		1133	
Мужчины	204	(36,0)	194	(34,3)	398	(35,1)
Женщины	363	(64,0)	372	(65,7)	735	(64,9)
<b>Возраст (лет)</b>						
n	567		566		1133	
Среднее	36,7		36,8		36,7	
Стандартное отклонение (CO)	8,74		8,74		8,74	
Медиана	36,0		37,0		37,0	
Q1, Q3	30,0,	44,0	30,0,	44,0	30,0,	44,0
Мин., макс.	18,	55	18,	55	18,	55
<b>Раса [n (%)]</b>						
n	567		566		1133	
Европеоиды	551	(97,2)	553	(97,7)	1104	(97,4)
Американские индейцы или аборигены Аляски	0		1	(0,2)	1	(0,1)
Темнокожие или афроамериканцы	3	(0,5)	2	(0,4)	5	(0,4)
Другие	5	(0,9)	2	(0,4)	7	(0,6)
Не применимо	8	(1,4)	8	(1,4)	16	(1,4)
<b>Географический регион / страна регистрации [n (%)]</b>						
Европейский союз (ЕС) + Великобритания	289	(51,0)	284	(50,2)	573	(50,6)
Европа кроме ЕС + Россия	233	(41,1)	239	(42,2)	472	(41,7)
Северная Америка	32	(5,6)	24	(4,2)	56	(4,9)
Другие страны	13	(2,3)	19	(3,4)	32	(2,8)
Выходные данные: T_DM_01_F (изменено по сравнению с оригиналом), произведено birdwi1 2019-07-04T15:02 (CET), дата извлечения данных: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа: val_csr/program_output/DM01.sas						

<b>Таблица 4. Исходные характеристики заболевания</b>						
<b>Выборка для анализа: полная выборка для анализа</b>						
	Понесимод 20 мг N = 567		Терифлуномид 14 мг N = 566		Всего N = 1133	
<b>Исходный уровень по EDSS</b>						
N	567		566		1133	
Среднее	2,57		2,56		2,56	
CO	1,174		1,229		1,201	
Медиана	2,50		2,50		2,50	
Q1, Q3	1,50,	3,50	1,50,	3,50	1,50,	3,50
Мин., макс.	0,0,	5,5	0,0,	5,5	0,0,	5,5
<b>Любое DMT(a), проводимое в течение 2 лет до рандомизации (eCRF) [n (%)]</b>						
N	567		566		1133	
Да	213	(37,6)	211	(37,3)	424	(37,4)
Нет	354	(62,4)	355	(62,7)	709	(62,6)
<b>Время с обнаружения первых симптомов на момент рандомизации (лет)</b>						
N	567		566		1133	
Среднее	7,63		7,65		7,64	
CO	6,781		6,782		6,779	
Медиана	5,84		5,70		5,77	
Q1, Q3	2,40,	10,97	2,24,	11,03	2,32,	11,01
Мин., макс.	0,2,	40,8	0,2,	30,8	0,2,	40,8
<b>Количество рецидивов за последний год до включения в исследование</b>						
N	567		565		1132	
Среднее	1,2		1,3		1,3	
CO	0,61		0,65		0,63	
Медиана	1,0		1,0		1,0	
Q1, Q3	1,0,	1,0	1,0,	2,0	1,0,	1,0
Мин., макс.	0,	4	0,	5	0,	5
<b>Подтип рассеянного склероза [n (%)]</b>						
N	567		566		1133	
РРРС	552	(97,4)	552	(97,5)	1104	(97,4)
ВПРС	15	(2,6)	14	(2,5)	29	(2,6)
<b>Наличие очагов поражения Gd+ T1 на исходном уровне (по данным центрального эксперта) [n (%)]</b>						
N	567		564		1131	
Да	226	(39,9)	256	(45,4)	482	(42,6)
Нет	341	(60,1)	308	(54,6)	649	(57,4)
<b>Объем поражений T2 на</b>						

исходном уровне [ммЗ] (по данным центрального эксперта)						
N	565		563		1128	
Среднее	8301,4		9489,2		8894,3	
СО	10 346,28		11 265,42		10 826,32	
Медиана	4841,3		5651,0		5171,7	
Q1, Q3	1679,6,	11 004,4	2022,9,	12 978,7	1851,3,	11 754,1
Мин., макс.	0,	86 053	0,	82 776	0,	86 053
Высокоактивное заболевание [n (%)]						
N	567		566		1133	
Да	202	(35,6)	200	(35,3)	402	(35,5)
Нет	365	(64,4)	366	(64,7)	731	(64,5)
(a) DMT = лечение препаратами, модифицирующими течение РС. РРРС = рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, ВПРС = вторично-прогрессирующий рассеянный склероз. Выходные данные: T_SC_01_F (изменено по сравнению с оригиналом), произведено birdwi1 2019-07-04T15:02 (CET), дата извлечения данных: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа: val_csr/program_output/SC01.sas						

**[00123]** 1.3 Продолжительность воздействия

**[00124]** В среднем воздействие лечения (независимо от перерывов) составляло 96,7 недели в группе понесимода 20 мг и 97,5 недели в группе терифлуномида 14 мг.

5 Совокупное воздействие в группе понесимода 20 мг составляло 1045 субъекто-лет, а в группе терифлуномида 14 мг — 1057 субъекто-лет.



<b>Таблица 5. Воздействие исследуемого лечения</b>				
<b>Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности</b>				
	Понесимод 20 мг N = 565		Терифлуномид 14 мг N = 566	
Воздействие лечения независимо от перерывов (недели)				
N	564		566	
Среднее	96,69		97,45	
СО	29,018		27,022	
Медиана	108,00		108,00	
Q1, Q3	107,29	108,71	107,29	108,57
Мин., макс.	0,3	111,3	0,1	113,0
Воздействие лечения независимо от перерывов				
N	564		566	
Совокупное воздействие (лет)	1045,2		1057,1	
Показатель воздействия лечения основан на журнале исследуемого лекарственного средства. Длительность лечения представлена только для субъектов с доступной датой окончания лечения. Перерывы установлены на основании журнала учета исследуемого лекарственного средства и количества принятых капсул. Выходные данные: T_EX_01_S(изменено по сравнению с оригиналом), произведено birdwi1 2019-07-04T15:02 (CET), дата извлечения данных: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа: val_csr/program_output/EX01.sas				

**[00125]** 2. Анализ конечной точки

**[00126]** Конечный показатель эффективности. Понесимод 20 мг обеспечивал уменьшение потери объема головного мозга (BVL) до EOS на около 27% по сравнению с терифлуномидом 14 мг (BVL = -0,91% для понесимода 20 мг в сравнении с -1,25% для терифлуномида 14 мг (разность — 0,34%,  $p < 0,0001$ ). Результаты конечной точки надежны, аналогичные результаты наблюдаются с использованием смешанной модели с линейным временным эффектом или с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями (MMRM). Продольные измерения объема головного мозга были получены в результате сканирований МРТ с помощью методологии структурной оценки изображения с использованием нормализации атрофии (SIENA).

**[00127]** При использовании смешанной модели с линейным временным эффектом (с поправкой на факторы стратификации, наличие/отсутствие очагов поражения GD+ T1 на исходном уровне и нормализованный объем мозга на исходном уровне) процентное изменение среднего значения LS от исходного уровня до недели 108 в объеме головного мозга составляло -0,91% в группе понесимода 20 мг ( $n = 436$ ) и -1,25% в группе терифлуномида 14 мг ( $n = 434$ ). Разница средних значений LS

(понесимод 20 мг — терифлуномид 14 мг) составляла 0,34% (CL 95%: 0,17, 0,50;  $p < 0,0001$ ). Результаты обобщены в таблице 6.

5 Таблица 6. Процент изменения объема головного мозга от исходного уровня до недели 108 — смешанная модель с линейным временным эффектом

	Понесимод 20 мг (N = 567)	Терифлуномид 14 мг (N = 566)	Понесимод 20 мг — терифлуномид 14 мг
Кол-во субъектов	436	434	
Неделя 60			
Среднее LS	-0,45	-0,53	0,08
CL 95%	-0,56, -0,34	-0,64, -0,41	-0,08, 0,23
P-значение			0,3424
Неделя 108			
Среднее LS	-0,91	-1,25	0,34
CL 95%	-1,03, -0,79	-1,36, -1,13	0,17, 0,50
P-значение			< 0,0001

CL = доверительный интервал, среднее LS = среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов.

10 Статистическая модель: модель со смешанными эффектами; фиксированные эффекты: лечение, время (дни) как непрерывная переменная, взаимодействие факторов «лечение» и «время»; случайные эффекты: субъект.

Ковариаты: страты по EDSS ( $\leq 3,5$ ,  $> 3,5$ ),

15 страты по DMТ в течение последних 2 лет до рандомизации (да, нет), по очагам поражения Gd + T1 на исходном уровне (да, нет) и

по исходному объему головного мозга. Среди субъектов предполагается временная ковариационная структура «пространственная мощность».

Включает результаты всех доступных сканирований (плановых, преждевременных до ЕОТ и незапланированных визитов).

20 Выходные данные: T\_MRI\_BV\_03\_F, произведено milotje1 2019-09-17T-13:36 (CET), дата извлечения данных

Дата: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа:

val\_csr/program\_output/LAYBETW005a\_BV\_time.sas

25 **[00128]** Результаты анализа с использованием модели ANOVA с повторными измерениями (MMRM) соответствовали результатам, описанным выше в отношении смешанной модели с линейным временным эффектом. Результаты обобщены в таблице 7.

Таблица 7. Процент изменения объема головного мозга от исходного уровня до недели 108 — модель ANOVA с повторными измерениями (MMRM)

	Понесимод 20 мг (N = 567)	Терифлуномид 14 мг (N = 566)	Понесимод 20 мг — терифлуномид 14 мг
Кол-во субъектов	418	414	
Неделя 60			
Среднее LS	-0,43	-0,55	0,13
CL 95%	-0,53, -0,32	-0,66, -0,45	-0,02, 0,27
P-значение			0,0969
Неделя 108			
Среднее LS	-0,92	-1,26	0,34
CL 95%	-1,06, -0,79	-1,39, -1,12	0,15, 0,53
P-значение			0,0005

- 5 CL = доверительный интервал, среднее LS = среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов.  
Статистическая модель: модель смешанных эффектов с повторными измерениями (MMRM) с неструктурированной ковариационной матрицей; фиксированные эффекты: лечение, визит, взаимодействие факторов
- 10 «лечение» и «визит».  
Ковариаты: страты по EDSS на исходном уровне ( $\leq 3,5$ ,  $> 3,5$ ), страты по терапии, модифицирующей течение заболевания, в течение последних 2 лет до рандомизации (да, нет), по очагам поражения Gd + T1 на исходном уровне (да, нет) и по исходному объему головного мозга.
- 15 Выходные данные: T\_MRI\_BV\_04\_F, произведено milotje1 2019-09-17T-13:36 (CET), дата извлечения данных  
Дата: 2019-06-27, дата SDTM: 2019-07-03 Программа:  
val\_csr/program\_output/LAYBETW005a\_BV.sas
- 20 [00129] 3. Безопасность  
[00130] 3.1 Обобщенная информация обо всех нежелательных явлениях  
[00131] Обзор НЯ, возникавших в ходе лечения (НЯВЛ), представлен в таблице 8.

<b>Таблица 8. Обзор НЯ, возникших в ходе лечения</b>				
<b>Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности</b>				
Характеристика	Понесимод 20 мг N = 565		Терифлуноמיד 14 мг N = 566	
	n (%)		n (%)	
Субъектов с по меньшей мере одним				
НЯ	502	(88,8)	499	(88,2)
Тяжелым НЯ	39	(6,9)	26	(4,6)
НЯ, вызванным лекарственным средством	278	(49,2)	238	(42,0)
НЯ, приводящим к прекращению введения исследуемого лекарственного средства	49	(8,7)	34	(6,0)
Серьезным НЯ	49	(8,7)	46	(8,1)
НЯ со смертельным исходом	0		2	(0,4)
<b>ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ:</b> T_AE_01_S, произведено JCD 04 июля 2019 г. 17:38 (СЕТ), дата извлечения данных: 27 июня 2019 г., дата SDTM: 03 июля 2019 г. Программа : T_AE_01_S.sas				

**[00132]** В целом доля субъектов, которые испытывали по меньшей мере одно НЯВЛ, была сходной в обеих группах лечения (88,8% и 88,2% субъектов в группах понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг соответственно).

5 **[00133]** Наиболее распространенными НЯВЛ в группе понесимода 20 мг были повышение аланинаминотрансферазы (ALT) (19,5%), назофарингит (19,3%), головная боль (11,5%) и инфекция верхних дыхательных путей (10,6%). Наиболее распространеными НЯВЛ в группе понесимода 20 мг были повышение ALT (19,5% по сравнению с 9,4% в группе терифлуномида), назофарингит (19,3% по сравнению с 16,8%), головная боль (11,5% по сравнению с 12,7%) и инфекции верхних дыхательных путей (10,6% по сравнению с 10,4%).

15 **[00134]** НЯВЛ, приводившие к преждевременному прекращению лечения, регистрировали у 8,7% субъектов в группе понесимода 20 мг по сравнению с 6,0% субъектов в группе терифлуномида 14 мг [см. таблицу 9]. Несмотря на то что число явлений было низким, разница в типе НЯ, приводивших к прекращению лечения, в основном была обусловлена ожидаемыми эффектами препаратов данного класса в дыхательной системе и макулярным отеком. В ходе исследования никакие инфекции не приводили к полному прекращению исследуемого лечения.

**Таблица 9. Возникшие в ходе лечения НЯ, приводившие к преждевременному прекращению введения исследуемого лекарственного средства, по системно-органному классу (СОК)**

**Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности**

Системно-органный класс	Понесимод 20 мг N = 565  n (%)	Терифлуноמיד 14 мг N = 566  n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним НЯ	49(8,7)	34(6,0)
Лабораторные исследования	12(2,1)	10(1,8)
Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения	7(1,2)	0
Заболевания зрения	5(0,9)	0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4(0,7)	4(0,7)
Заболевания кровеносной и лимфатической системы	3(0,5)	2(0,4)
Общие заболевания и реакции в месте введения	3(0,5)	2(0,4)
Заболевания печени и желчевыводящих путей	3(0,5)	2(0,4)
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	3(0,5)	3(0,5)
Заболевания кровеносных сосудов	3(0,5)	0
Заболевания нервной системы	2(0,4)	4(0,7)
Социальные обстоятельства	2(0,4)	1(0,2)
Заболевания сердца	1(0,2)	2(0,4)
Заболевания скелетно-мышечной и соединительнотканной систем	1(0,2)	1(0,2)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)	1(0,2)	1(0,2)
Заболевания психики	1(0,2)	1(0,2)
Заболевания кожи и подкожной ткани	1(0,2)	2(0,4)
Заболевания репродуктивной системы и молочных желез	0	1(0,2)
Хирургические и медицинские процедуры	0	1(0,2)

Системно-органные классы основаны на MedDRA версии 21.0. СОК отсортированы в порядке убывания частоты в группе понесимода.  
Изменено по сравнению с выходными данными T\_AE\_18\_S, произведено AGB  
04 июля 2019 г. 17:38 (СЕТ), дата извлечения данных: 27 июня 2019 г., дата SDTM:  
03 июля 2019 г., программа : T\_AE\_03\_S to T\_AE\_23\_1R.sas

**[00135]** В ходе исследования было зарегистрировано две смерти, одна — в связи с недостаточностью коронарной артерии и одна — в связи с рассеянным склерозом. Обе смерти произошли у субъектов, получавших терифлуноמיד 14 мг.

[00136] Доля субъектов, которые испытывали по меньшей мере одно серьезное нежелательное явление (СНЯ), была сходной в обеих группах лечения (8,7% и 8,1% субъектов в группах понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг соответственно).

5 [00137] Обзор НЯ, представляющих особый интерес (НЯОИ), относящихся к ожидаемым рискам от понесимода, представлен в таблице 10. Наиболее распространенные НЯОИ были зарегистрированы для категории заболеваний печени и желчевыводящих путей / аномалии ферментов печени (25,7% по сравнению с 14,5% в группах понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг соответственно), а затем — для категории гипертензии (10,1% по сравнению с 9,0%) и явлений со стороны легких (8,0% по сравнению с 2,7%).

10

<b>Таблица 10. Возникавшие в ходе лечения НЯОИ по категориям: Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности</b>				
Категория НЯОИ	Понесимод 20 мг N = 565		Терифлуномид 14 мг N = 566	
	n (%)		n (%)	
Заболевания печени и желчевыводящих путей / аномалии ферментов печени	145	(25,7)	82	(14,5)
Гипертензия	57	(10,1)	51	(9,0)
Явления со стороны легких	45	(8,0)	15	(2,7)
Влияние на частоту сердечных сокращений и ритм (включая гипотензию)	29	(5,1)	24	(4,2)
Герпетическая инфекция	27	(4,8)	27	(4,8)
Инфекция	9	(1,6)	5	(0,9)
Судорожный приступ	8	(1,4)	1	(0,2)
Макулярный отек	6	(1,1)	1	(0,2)
Злокачественные новообразования кожи	5	(0,9)	1	(0,2)
Незлокачественные новообразования кожи	1	(0,2)	1	(0,2)
Категории отсортированы в порядке убывания частоты в группе понесимода 20 мг. НЯОИ — нежелательные явления, представляющие особый интерес. НЯОИ в виде инфекции определяют как НЯ в СОК инфекций и инвазий только в том случае, если о них сообщают как о серьезных или тяжелых. Изменено по сравнению с выходными данными T_AE_31_S, T_AE_38_S, T_AE_39_S, T_AE_41_S, T_AE_42_S, T_AE_43_S, T_AE_44_S, T_AE_45_S, T_AE_46_S, T_AE_48_S. Все произведено JCD 04 июля 2019 г. 17:38.				

15 [00138] Доля субъектов, которые сталкивались с увеличением ALT > 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (xULN), была выше в группе понесимода (17,3%) по сравнению с группой терифлуномида (8,3%), тогда как увеличение ALT > 8xULN чаще встречалось в группе терифлуномида (2,1%) по сравнению с группой понесимода (0,7%). На основании анализа отдельных случаев большинство повышений уровня

ALT / аспаргатаминотрансферазы (AST)  $\geq 3 \times \text{ULN}$  представляло собой однократный временный бессимптомный эпизод, разрешавшийся по мере продолжения лечения или после прекращения лечения согласно протоколу. Все, кроме одного, случаи повышения билирубина  $\geq 2 \times \text{ULN}$  происходили у субъектов, у которых эпизоды повышения билирубина отмечались до лечения. Один случай потенциального соответствия закону Хая произошел у субъекта с уже существовавшим повышением трансаминазы (ALT  $> 5 \times \text{ULN}$ ), и это явление полностью разрешилось в течение 2 недель после прекращения лечения.

**[00139]** Частота возникавших в ходе лечения НЯОИ в виде влияния на сердечные сокращения и ритм (включая гипотензию) в день 1 была выше в группе понесимода 20 мг (2,1%), чем в группе терифлуномида 14 мг (0,4%). См. таблицу 10А. Однако в группе понесимода общая частота возникновения НЯОИ при введении первой дозы в день 1 была низкой (2,1%). Ни одно из этих явлений не было серьезным и не привело к полному прекращению исследуемого лечения. Показаниям для выписки в течение 4 часов после введения дозы соответствовали ок. 99% субъектов.

Атриовентрикулярную блокаду (АВ-блокаду) 2-й степени и выше не наблюдали. Эффект изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на ЭКГ: надир через 2 часа после введения дозы (сипонимод — 3–4 часа, финголимод — около 6 часов). Низкая частота выпадающих низких значений ЧСС (ЧСС после введения дозы  $\leq 40$  уд/мин), все 3 из них — с ЧСС до лечения  $< 55$  уд/мин, что является известным фактором риска развития брадикардии после введения модуляторов рецепторов S1P.

**[00140]** Для понесимода 20 мг среднее снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с частотой до введения дозы достигало максимума в -8,7 уд/мин в течение 2 часов после введения дозы по сравнению с -1,7 уд/мин для терифлуномида 14 мг (Фиг. 2). В группе понесимода 20 мг было 3 субъекта с бессимптомной ЧСС  $\leq 40$  уд/мин после введения дозы (в группе терифлуномида 14 мг — ни одного); у всех этих субъектов ЧСС до лечения составляла  $< 55$  уд/мин, что требовало контроля после введения дозы в соответствии с нормативным порядком для сипонимода [Mayzent® USPI].

<b>Таблица 10А. Возникавшие в ходе лечения НЯОИ, по предпочтительным терминам (ПТ): влияние на частоту сердечных сокращений и ритм (включая гипотензию) в день 1</b>		
<b>Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности</b>		
Предпочтительный термин	Понесимод 20 мг N = 565  n (%)	Терифлуномид 14 мг N = 566  n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним НЯ	12(2,1)	2(0,4)
Брадикардия	4(0,7)	0
Атриовентрикулярная блокада первой степени	3(0,5)	0
Дефект внутрижелудочковой проводимости	2(0,4)	0
Блокада ножки пучка Гиса слева	1(0,2)	0
Блокада ножки пучка Гиса справа	1(0,2)	0
Синусовая аритмия	1(0,2)	0
Синусовая брадикардия	1(0,2)	0
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	0	1(0,2)
Предобморочное состояние	0	1(0,2)
<p>Предпочтительные термины основаны на MedDRA версии 21.0.                      Предпочтительные термины отсортированы в порядке убывания частоты в группе понесимода.                      НЯОИ — нежелательные явления, представляющие особый интерес  <b>ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ:</b> T_AE_32_S, произведено JCD 04 июля 2019 г. 17:38 (CET), дата извлечения данных:                      27 июня 2019 г., дата SDTM: 03 июля 2019 г., программа :                      T_AE_32_S and T_AE_33_1R.sas</p>		

**[00141] Выводы**

Это исследование демонстрирует превосходящую эффективность понесимода по сравнению с терифлуномидом в замедлении потери объема головного мозга.



## ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.  
5
2. Способ замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающий  
оценку когнитивных расстройств или физических расстройств у пациента; и  
10 введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.
3. Способ замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно  
15 популяции пациентов, имеющей по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное лечение, которое не включает понесимод.
4. Способ по любому из пп. 1–3, причем пациент имеет рассеянный склероз (РС).  
20
5. Способ по п. 4, причем рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.
6. Способ по п. 5, причем рецидивирующий рассеянный склероз включает  
25 рецидивирующе-ремиттирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.
7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.  
30
8. Способ по любому из пп. 1–6, в котором схема включает стадию повышения дозы при иницировании способа или при повторном иницировании способа после прекращения применения, включающую введение перорально один раз в день 2 мг

понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

5

9. Способ по любому из пп. 1–8, причем потеря объема головного мозга включает потерю белого вещества или потерю серого вещества головного мозга.

10

10. Способ по любому из пп. 1–9, дополнительно включающий стадию введения дополнительного терапевтического агента в комбинации с понесимодом.

15

11. Способ по п. 9, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой терифлуномид, лефлуномид, метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат или 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат.

20

12. Способ по п. 2, причем когнитивные расстройства связаны с обработкой информации; памятью; вниманием/концентрацией; исполнительными функциями; функциями пространственного зрения; или беглостью речи.

25

13. Способ по п. 2, причем физические расстройства связаны со зрением, слухом, речью, глотанием, дыханием, мышечной слабостью, зрительно-моторной координацией, равновесием или походкой.

30

14. Способ по п. 3, причем относительное замедление потери объема головного мозга составляет по меньшей мере около 20%.

15. Способ по любому из п. 3 или 14, причем относительное замедление потери объема головного мозга проявляется после по меньшей мере приблизительно двухлетнего периода времени от начала лечения.

16. Способ по любому из пп. 3 или 14–15, причем стандартное лечение включает терифлуномид.

17. Способ по п. 16, причем стандартное лечение включает введение около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.
18. Понесимод для применения в способе замедления потери объема головного  
5 мозга у пациента, нуждающегося в этом, причем понесимод вводят пациенту с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.
19. Понесимод для использования в способе замедления потери объема головного  
10 мозга у пациента, нуждающегося в этом, включающем  
оценку когнитивных расстройств или физических расстройств у пациента; и  
введение понесимода пациенту с использованием схемы, которая является  
эффективной для замедления потери объема головного мозга.
- 15 20. Понесимод для использования в способе замедления потери объема головного  
мозга у пациента, нуждающегося в этом, в котором понесимод вводят пациенту с  
использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема  
головного мозга относительно популяции пациентов, имеющей по существу  
аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное  
20 лечение, которое не включает понесимод.
21. Понесимод для использования по любому из пп. 18–20, причем пациент  
имеет РС.
- 25 22. Понесимод для использования по п. 21, причем рассеянный склероз  
представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.
23. Понесимод для использования по п. 22, причем рецидивирующий рассеянный  
склероз включает рецидивирующе-ремиттирующее заболевание, клинически  
30 выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.
24. Понесимод для использования по любому из пп. 18–23, причем около 20 мг  
понесимода вводят перорально один раз в день.

25. Понесимод для использования по любому из пп. 18–23, причем схема включает стадию повышения дозы при инициировании способа или при повторном инициировании способа после прекращения применения, включающую введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.
26. Понесимод для использования по любому из пп. 18–25, причем потеря объема головного мозга включает потерю белого вещества или потерю серого вещества головного мозга.
27. Понесимод для использования по любому из пп. 18–26, дополнительно включающего стадию введения дополнительного терапевтического агента в комбинации с понесимодом.
28. Понесимод для использования по п. 27, причем дополнительный терапевтический агент представляет собой терифлуноид, лефлуноид, метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат или 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат.
29. Понесимод для использования по п. 19, причем когнитивные расстройства связаны с обработкой информации; памятью; вниманием/концентрацией; исполнительными функциями; функциями пространственного зрения; или беглостью речи.
30. Понесимод для использования по п. 19, причем физические расстройства связаны со зрением, слухом, речью, глотанием, дыханием, мышечной слабостью, зрительно-моторной координацией, равновесием или походкой.
31. Понесимод для использования по п. 20, причем относительное замедление потери объема головного мозга составляет по меньшей мере около 20%.

32. Понесимод для использования по любому из п. 20 или 31, причем относительное замедление потери объема головного мозга проявляется после по меньшей мере приблизительно двухлетнего периода времени от начала лечения.

5

33. Понесимод для использования по любому из пп. 20 или 31–32, причем стандартное лечение включает терифлуномид.

10

34. Понесимод для использования по п. 33, причем стандартное лечение включает введение около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.

35. Использование понесимода в приготовлении лекарственного средства для замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, адаптированного для введения с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга.

15

36. Использование понесимода в приготовлении лекарственного средства для замедления потери объема головного мозга у пациента, нуждающегося в этом, адаптированного для введения с использованием схемы, которая является эффективной для замедления потери объема головного мозга относительно популяции пациентов, имеющей по существу аналогичные исходные характеристики заболевания и получающей стандартное лечение, которое не включает понесимод.

20

37. Использование понесимода по п. 35 или 36, причем пациент имеет рассеянный склероз (РС).

25

38. Использование понесимода по п. 37, причем рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

30

39. Использование понесимода по п. 38, причем рецидивирующий рассеянный склероз включает рецидивирующе-ремиттирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

40. Использование понесимода по любому из пп. 35–39, причем около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

41. Использование понесимода по любому из пп. 35–49, причем схема включает стадию повышения дозы при инициировании использования лекарственного средства или при повторном инициировании использования лекарственного средства после прекращения применения, включающую введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

42. Использование понесимода по любому из пп. 35–41, причем потеря объема головного мозга включает потерю белого вещества или потерю серого вещества головного мозга.

43. Использование понесимода по любому из пп. 35–42, дополнительно включающее стадию введения дополнительного терапевтического агента в комбинации с понесимодом.

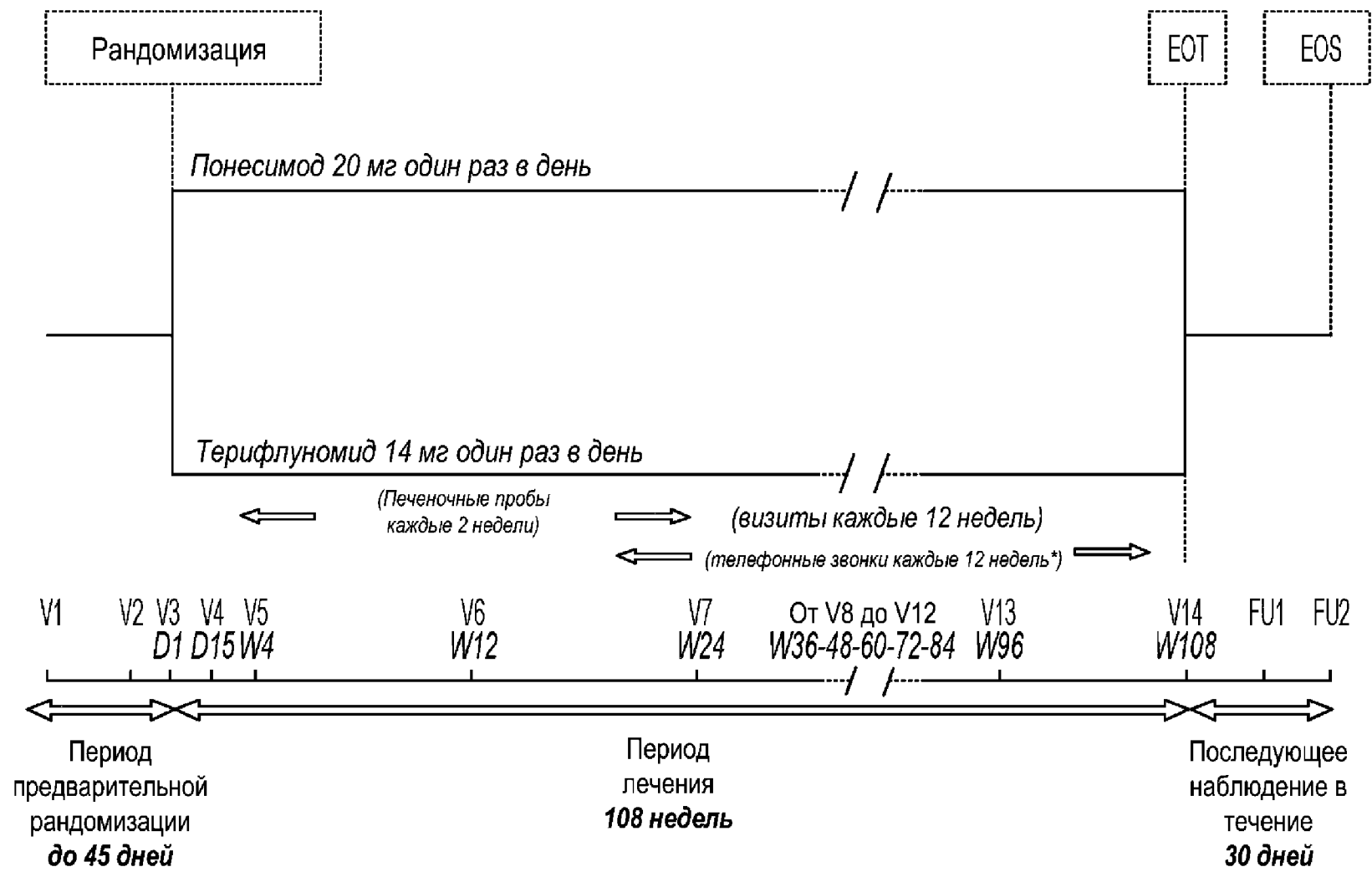
44. Использование понесимода по п. 43, причем дополнительный терапевтический агент представляет собой терифлуномид, лефлуномид, метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат или 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил-метил(2E)бут-2-ен-1,4-диоат.

45. Использование понесимода по п. 36, причем относительное замедление потери объема головного мозга составляет по меньшей мере около 20%.

46. Использование понесимода по любому из п. 36 или 45, причем относительное замедление потери объема головного мозга проявляется после по меньшей мере приблизительно двухлетнего периода времени от начала лечения.

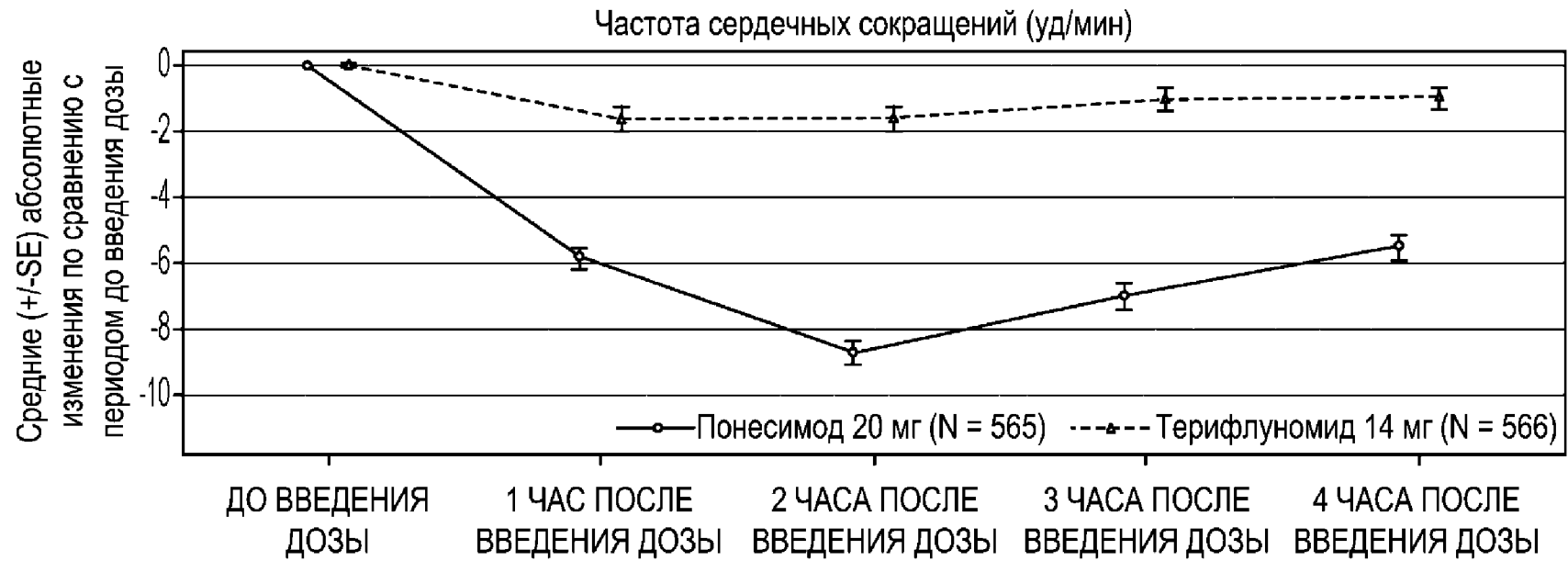
47. Использование понесимода по любому из пп. 36 или 45–46, причем стандартное лечение включает терифлуномид.

48. Использование понесимода по п. 47, причем стандартное лечение включает введение около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.



ФИГ.1





	Визит				
Число субъектов	ДО ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ	1 ЧАС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ	2 ЧАСА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ	3 ЧАСА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ	4 ЧАСА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ
Понесимод 20 мг	562	561	561	560	561
Терифлуномид 14 мг	565	563	561	562	561

ФИГ. 2