

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044062**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.20

(21) Номер заявки
201991283

(22) Дата подачи заявки
2017.11.28

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

(31) **62/427,365**

(32) **2016.11.29**

(33) **US**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/US2017/063417**

(87) **WO 2018/102294 2018.06.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Стехман-Брин Кэтрин, Дэвис Джон
(US)**

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

(56) LINDA WILLIAMS ET AL.: "Fasinumab (REGN475), an antinerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of acute sciatic pain: results of a proof-of-concept study", JOURNAL OF PAIN RESEARCH, 1 August 2014 (2014-08-01), page 523, XP55441930, DOI: 10.2147/JPR.S65974, abstract

KIVITZ ALAN J. ET AL.: "Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain", PAIN, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 154, no. 7, 14 March 2013 (2013-03-14), pages 1009-1021, XP028561837, ISSN: 0304-3959, DOI: 10.1016/J.PAIN.2013.03.006, abstract

STEVEN P. COHEN ET AL.: "Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence", JOURNAL OF PAIN RESEARCH, 1 June 2016 (2016-06-01), page 373, XP055441926, DOI: 10.2147/JPR.S89061, abstract; table 1, page 376, right-hand column, paragraph 2 - page 377, right-hand column, paragraph 1

TISEO PAUL J. ET AL.: "Fasinumab (REGN475), an antibody against nerve growth factor for the treatment of pain: Results from a double-blind, placebo-controlled exploratory study in osteoarthritis of the knee", PAIN, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 155, no. 7, 29 March 2014 (2014-03-29), pages 1245-1252, XP029006342, ISSN: 0304-3959, DOI: 10.1016/J.PAIN.2014.03.018, abstract

(57) В изобретении раскрыта фармацевтическая композиция для предотвращения опиоидной зависимости у пациента. Композиция может быть использована у пациента, страдающего от боли в пояснице (LBP) от умеренной до сильной. Композиция полезна для пациента, у которого диагностирована боль в пояснице, и содержит терапевтически эффективное количество антитела, которое специфически связывается с фактором роста нервов (NGF), или его антигенсвязывающего фрагмента; и используется в отсутствие опиоида для облегчения боли и предотвращает опиоидную зависимость у пациента.

B1

044062

044062

B1

Область техники

Изобретение относится к лечению или предотвращению боли в пояснице (LBP) у пациентов, у которых в анамнезе было неадекватное облегчение боли в результате стандартной анальгетической терапии или ее непереносимость. Более конкретно, изобретение относится к введению антагонистов NGF, в частности, антитела к фактору роста нервов (NGF) для уменьшения хронической боли в пояснице у пациента, нуждающегося в этом.

Уровень техники

Многие пациенты с острой и хронической болью не получают адекватного обезболивания, несмотря на широкое разнообразие анальгетических лекарственных средств, доступных в настоящее время, либо потому, что лекарственные средства не эффективны для всех пациентов, либо потому, что их применение ограничено токсичностью или непереносимостью. Ограничения доступных в настоящее время анальгетических методов лечения включают неблагоприятные эффекты центральной нервной системы, тошноту и рвоту, запоры, желудочно-кишечные кровотечения и изъязвления, сердечно-сосудистые патологии, почечную токсичность и возможность злоупотребления. Неадекватное обезболивание оказывает глубокое влияние на качество жизни миллионов людей во всем мире, что влечет за собой значительные расходы для общества, в том числе расходы на здравоохранение и снижение производительности.

Нейротрофины представляют собой семейство пептидных факторов роста, которые играют роль в развитии, дифференцировке, выживании и гибели нейронных и не нейронных клеток (Chao, M. et al., (2006), ClinSci (Lond); 110: 167). Фактор роста нервов (NGF) был первым нейротрофином, который был идентифицирован, и его роль в развитии и выживании как периферических, так и центральных нейронов во время развития нервной системы хорошо охарактеризована (Smeyne, R.J., et al., (1994).) Nature 368: 166-169; Crowley C. et al. (1994), 76: 1001-1011). У взрослых NGF не требуется в качестве фактора выживания, но действует как медиатор боли, который сенситизирует нейроны (Pezet, S. et al., (2006), Ann Rev Neurosci 29: 507-518). Активность фактора роста нервов опосредуется через 2 различных мембраносвязанных рецептора, высокоаффинную тирозинкиназу типа 1 (TrkA) и низкоаффинные нейротрофиновые рецепторы p75.

Было показано, что введение NGF вызывает боль как у грызунов (Lewin, G.R., et al., (1994), Eur. J. Neurosci 6: 1903-1912), так и у людей (McArthur, J.C., et al., (2000), Neurology 54: 1080-1088), в то время как было показано, что антагонисты NGF предотвращают гипералгезию и аллодинию на животных моделях невропатической и хронической воспалительной боли (Ramer, M.S. et al., Eur J Neurosci 11: 837-846). Люди с мутациями в TrkA (наследственная сенсорная и вегетативная невропатия IV) или NGF (наследственная сенсорная и вегетативная невропатия V) были идентифицированы с потерей глубокого восприятия боли (Indo, Y. et al., (1996), Nature Genetics, 13: 485-488), Einarsdottir E. et al., (2004), Human Molecular Genetics 13: 799-805). Кроме того, известно, что NGF повышен в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом и другими типами артрита (Aloe, L. et al., (1992), Arthritis Rheum 35: 351-355; Halliday, D.A., (1998), Neurochem Res 23: 919-922), и подвергается положительной регуляции в поврежденных и воспаленных тканях в условиях, таких как цистит, простатит, и хроническая головная боль (Lowe, E.M., et al., (1997), J. Urol. 79: 572-577; Miller, L.J., et al., (2002), Urology 59: 603-608; Sarchielli, P. et al., (2001), Neurology 57: 132-134).

Существует неудовлетворенная потребность в агентах, которые облегчают боль у людей, у которых в анамнезе было неадекватное облегчение боли в результате стандартной анальгетической терапии или ее непереносимость. Фасинумаб является полностью человеческим высокоаффинным моноклональным антителом, направленным против NGF. Благодаря селективной блокировке NGF, фасинумаб обладает потенциалом быть эффективным в модулировании боли, связанной с NGF, без некоторых побочных эффектов других анальгетических препаратов, таких как опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID).

Краткое изложение сущности изобретения

Раскрыта фармацевтическая композиция для предотвращения опиоидной зависимости у пациента. Композиция может быть использована для лечения пациента, страдающего от умеренной до сильной боли в пояснице (LBP). Композиция полезна для пациента, у которого диагностирована боль в пояснице, и содержит терапевтически эффективное количество антитела, которое специфически связывается с фактором роста нервов (NGF), или его антигенсвязывающий фрагмент; и используется в отсутствие опиоида для облегчения боли и предотвращения опиоидной зависимости у пациента.

В одном аспекте изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три последовательности (HCDR) области, определяющей комплементарность тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2, HCDR3), содержащие SEQ ID NO: 4, 6 и 8, соответственно, и три последовательности (LCDR), определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR1, LCDR2, LCDR3), содержащие SEQ ID NO: 12, 14 и 16, соответственно.

В другом аспекте изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пару аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 2/10 варибельной области тяжелой цепи (HCVR)/варибельной области легкой цепи (LCVR).

Еще в одном аспекте изобретения у пациента диагностирована хроническая нерадикалярная боль в спине.

Аспектом изобретения является применение фармацевтической композиции для лечения пациента, страдающего от умеренной до сильной боли в пояснице (LBP), где боль в пояснице неадекватно контролируется стандартной анальгетической терапией, причем фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество антитела, которое специфически связывается с фактором роста нервов (NGF), или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три области, определяющие комплементарность тяжелой цепи (HCDR), и три области, определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 2/10: варибельной области тяжелой цепи (HCVR)/варибельной области легкой цепи (LCVR).

В другом аспекте изобретения применение относится к пациенту, страдающему от боли в пояснице, где боль в пояснице представляет собой хроническую нерадикальную боль в спине.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где пациент, который в анамнезе демонстрирует неадекватное облегчение боли в результате стандартной анальгетической терапии или является устойчивым, неадекватно реагирующим или не переносит стандартную анальгетическую терапию.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, при котором пациент не желает принимать стандартную анальгетическую терапию или не имеет доступа к стандартной анальгетической терапии.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где ситуация, в которой стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна для введения пациенту из-за рисков для безопасности и здоровья пациента и/или в сочетании с субоптимальной эффективностью.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где ситуация, в которой стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна для введения пациенту из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из медицинских противопоказаний, повышенной чувствительности к стандартной анальгетической терапии или вспомогательных веществ, применения сопутствующего лекарственного средства, запрещенного для использования со стандартной анальгетической терапией, повышенного риска повреждения почек, повышенного риска повреждения печени, повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения, повышенного риска аллергической реакции и повышенного риска развития лекарственной зависимости.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где стандартная анальгетическая терапия выбрана из группы, состоящей из парацетамола/ацетаминофена, нестероидного противовоспалительного средства (NSAID) и опиоида.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где опиоид выбран из группы, состоящей из гидрокодона, оксикодона, перкоцета, морфина, меперидина, гидроморфона, фентанила и метадона.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с NGF, вводят пациенту в дозе примерно 6 мг или в дозе примерно 9 мг с частотой примерно каждые 4 недели (Q4W) или каждые 8 недель (Q8W).

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с NGF, вводят пациенту в дозе примерно 6 мг с частотой примерно каждые 4 недели (Q4W).

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с NGF, готовят в дозе примерно 9 мг для введения с частотой примерно каждые 8 недель (Q8W).

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно (SC) или внутривенно (IV).

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело представляет собой фасинумаб.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело содержит три последовательности (HCDR) области, определяющей комплементарность тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2, HCDR3), содержащие SEQ ID NO: 4, 6 и 8, соответственно, и три последовательности (LCDR), определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR1, LCDR2, LCDR3), содержащие SEQ ID NO: 12, 14 и 16, соответственно.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело содержит HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело содержит LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где у пациента после введения фармацевтической композиции диагностируется улучшение одного или более связанных с болью параметров, выбранных из группы, состоящей из: (а) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в среднесуточной балльной оценке интенсивности боли в пояснице (LBPI)

по цифровой рейтинговой шкале (NRS); (b) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке по анкете инвалидности Роланда Морриса (RMDQ); (c) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке боли в пояснице (LBP) по шкале глобальной оценки состояния пациента (PGA); и (d) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 2, 4, 8 и 12 в среднесуточной балльной оценке LBPI NRS.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где улучшение связанного с болью параметра дополнительно включает e) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые являются респондерами, как определено уменьшением на 30% или уменьшением на 50% одного или более из следующего: i) среднесуточная балльная оценка LBPI NRS; ii) общая балльная оценка RMDQ и iii) балльная оценка LBP по PGA.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где улучшение связанного с болью параметра дополнительно включает f) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки сна по шкале Исследования медицинских результатов (MOR); g) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки подшкалы краткой формы обследования состояния здоровья (SF-36); h) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в EQ-5D-5L; и i) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые используют лекарственные средства неотложной терапии для LBP.

Аспектом изобретения является применение композиции для улучшения одного или более связанных с болью параметров у пациента, страдающего от умеренной до сильной боли в пояснице (LBP), где пациент выбран на основании проявления в анамнезе неадекватного облегчения боли в результате стандартной анальгетической терапии или непереносимости стандартной анальгетической терапии и/или когда стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна, причем применение включает в себя последовательное введение пациенту одной начальной дозы фармацевтической композиции, содержащей антитело NGF, которое специфически связывается с NGF, или его антигенсвязывающий фрагмент, за которым следуют одна или более вторичных доз фармацевтической композиции, содержащей антитело NGF или антигенсвязывающий фрагмент, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три области, определяющие комплементарность тяжелой цепи (HCDR), и три области, определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR), содержащихся в паре инокислотных последовательностей SEQ ID NO: 2/10 варибельной области тяжелой цепи (HCVR)/варибельной области легкой цепи (LCVR).

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, в которых боль в пояснице представляет собой хроническую нерадикулярную боль в спине.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, при котором пациент не желает принимать стандартную анальгетическую терапию или не имеет доступа к стандартной анальгетической терапии.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна из-за рисков для безопасности и здоровья пациента и/или в сочетании с неоптимальной эффективностью.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна для введения пациенту из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из медицинских противопоказаний, повышенной чувствительности к стандартной анальгетической терапии или вспомогательных веществ, применения сопутствующего лекарственного средства, запрещенного для использования со стандартной анальгетической терапией, повышенного риска повреждения почек, повышенного риска повреждения печени, повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения, повышенного риска аллергической реакции и повышенного риска развития лекарственной зависимости.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где стандартная анальгетическая терапия выбрана из группы, состоящей из парацетамола/ацетаминофена, нестероидного противовоспалительного средства (NSAID) и опиоида.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где опиоид выбран из группы, состоящей из гидрокодона, оксикодона, перкоцета, морфина, меперидина, гидроморфона, фентанила и метадона.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело представляет собой фасинумаб.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело содержит три последовательности (HCDR) области, определяющей комплементарность тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2, HCDR3), содержащие SEQ ID NO: 4, 6 и 8, соответственно, и три последовательности (LCDR), определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR1, LCDR2, LCDR3), содержащие SEQ ID NO: 12, 14 и 16, соответственно.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело содержит HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где антитело содержит LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где начальная доза фармацевтической композиции представляет собой дозу, которая эквивалентна примерно вдвое большей вторичной дозе антитела против NGF, вводимого пациенту.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где начальная доза и одна или более вторичных доз фармацевтической композиции, содержащей антитело к NGF, содержат примерно от 6 примерно до 9 мг антитела к NGF, где антитело к NGF содержит HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где начальная доза и одна или более вторичных доз вводятся либо подкожно, либо внутривенно.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где одну или более вторичных доз антитела к NGF вводят каждые четыре недели, каждые восемь недель или каждые 12 недель после начальной дозы.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где одну или более вторичных доз антагониста NGF вводят каждые четыре недели или каждые восемь недель после начальной дозы.

В другом аспекте изобретения применение включает любое из вышеупомянутых применений, где один или более связанных с болью параметров выбирают из группы, состоящей из: (a) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в среднесуточной балльной оценке интенсивности боли в пояснице (LBPI) по цифровой рейтинговой шкале (NRS); (b) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке по анкете инвалидности Роланда Морриса (RMDQ); (c) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке боли в пояснице (LBP) по шкале глобальной оценки состояния пациента (PGA); и (d) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 2, 4, 8 и 12 в среднесуточной балльной оценке LBPI NRS; e) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые являются респондерами, что определяется по уменьшению на 30% и по уменьшению на 50% одного или более из следующих: (i) среднесуточная балльная оценка LBPI NRS; (ii) суммарная балльная оценка RMDQ и (iii) балльная оценка LBP по шкале PGA; f) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки сна по шкале Исследования медицинских результатов (MOR); g) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки подшкалы краткой формы обследования состояния здоровья (SF-36); h) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в EQ-5D-5L и i) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые используют лекарственные средства неотложной терапии для LBP.

Каждый из вышеупомянутых аспектов изобретения также раскрыт и описан в настоящем документе в качестве соответствующих способов лечения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1A-1D предоставляют сводную информацию о графике событий в течение периода скрининга до 16 недели исследования, описанного в примере 2 в настоящем документе.

Фиг. 2A и 2B предоставляют сводную информацию о графике событий в течение периода наблюдения с 20 по 36 неделю исследования, описанного в примере 2 в настоящем документе.

Фиг. 3 представляет собой сводную информацию графика событий для последующего наблюдения за пациентами, которые перенесли операцию по полной замене сустава в исследовании, описанном в примере 2 в настоящем документе.

Фиг. 4 демонстрирует результаты исследования фазы 2/3 у пациентов, страдающих хронической болью в пояснице: изменение по сравнению с исходным показателем балльной оценки по интенсивности боли в пояснице (LBPI) по шкале NRS (диапазон баллов: от 0 до 10) во время визита: среднее квадратичное среднее значение (+/- SE) (MITT).

Фиг. 5 демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке RMDQ во время визита: среднее квадратичное среднее значение (+/- SE) (MITT).

Фиг. 6 демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в PGA LBP во время визита: среднее квадратичное среднее значение (+/- SE) (MITT).

Подробное описание изобретения

До того как будет описано настоящее изобретение, следует понимать, что это изобретение не ограничивается конкретными способами и описанными экспериментальными условиями, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Следует также понимать, что используемая в настоящем описании терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Используемый в настоящем описании термин "примерно" при использовании в отношении конкретного указанного числового значения означает, что значение может

отличаться от указанного значения не более чем на 1%. Например, используемое в настоящем описании выражение "примерно 100" включает в себя 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т.д.). Используемые в настоящем описании термины "лечить", "лечение" или им подобные означают облегчение симптомов, устранение причинных симптомов либо на временной, либо на постоянной основе, либо предотвращение или замедление появления симптомов названного расстройства, или состояние.

Хотя любые материалы и методы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы в практике настоящего изобретения, в настоящем документе будут описаны предпочтительные материалы и методы. Все патенты, заявки и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, включены сюда посредством ссылки в полном объеме.

Методы лечения хронической боли в пояснице у выбранных популяций пациентов.

Настоящее изобретение включает способы и композиции для лечения пациентов с хронической нерадикалярной болью в пояснице от умеренной до сильной, у которых в анамнезе была непереносимость или неадекватное облегчение боли в результате стандартной терапии, включая парацетамол/ацетаминофен, пероральные NSAIDs и опиоидную терапию. Эта подгруппа пациентов с хронической LBP представляет собой популяцию пациентов с неудовлетворенными медицинскими потребностями, которым может помочь лечение антагонистом NGF, таким как фасинумаб, который может оказаться эффективным и может обеспечить лучший профиль безопасности, чем другие стандартные методы лечения.

Как описано в настоящем документе, "боль в пояснице", иногда также обозначаемая в настоящем документе "болью в нижнем отделе поясницы", является распространенным заболеванием, затрагивающим мышцы и кости спины, и характеризуется как боль, напряжение мышц или жесткость, локализованные ниже реберного края и выше нижних ягодичных складок. Боль в пояснице может быть классифицирована по продолжительности как "острая" (боль длится менее 6 недель), "субхроническая" (от 6 до 12 недель) или "хроническая" (более 12 недель). "Хроническая" боль в пояснице может быть вызвана травмой, заболеванием или стрессом в различных анатомических структурах тела, включая кости, мышцы, связки, суставы, нервы или спинной мозг. Тип боли может сильно различаться и может ощущаться как боль в костях, невралгия или мышечная боль. Ощущение боли также может варьироваться. Например, боль может быть болезненной, жгучей, колющей или покалывающей, острой или тупой, четко определенной или неопределенной. Интенсивность может варьироваться от умеренной до сильной.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения пациент может быть выбран для лечения фасинумабом на основании наличия клинического диагноза хронической LBP от умеренной до сильной (нерадикалопатической) в течение срока, более чем или равного трем месяцам. В некоторых вариантах осуществления первичная боль, от которой страдает пациент, локализуется между 12-м грудным позвонком и нижней ягодичной складкой. Пациент как при скрининговом визите, так и при визите рандомизации должен демонстрировать балльную оценку LBPI по шкале NRS, выше или равную 4 в течение предыдущих 24 ч. При визите во время скрининга балльная оценка LBP по шкале PGA должна быть удовлетворительной, плохой или очень плохой.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент в анамнезе регулярно принимал анальгетирующие лекарственные средства, такие как NSAIDs, ингибиторы COX-2, опиоиды, ацетаминофен или их комбинации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент имеет в анамнезе неадекватное облегчение боли или непереносимость анальгетиков, применяемых для хронической LBP, что определяется с помощью: непереносимости или неадекватного обезболивания в результате ацетаминофена и непереносимости или неадекватного обезболивания по меньшей мере в результате по меньшей мере одного перорального NSAID, и непереносимости или неадекватного обезболивания в результате по меньшей мере одного опиоида, нежелания принимать опиоидную терапию или отсутствия доступа к опиоидной терапии.

Боль в пояснице может быть классифицирована на основе признаков и симптомов. Боль в пояснице, сопровождающаяся повреждением спинного нерва, обычно связана с неврологическими признаками или симптомами и описывается как радикулопатия. Обычно имеются патологические признаки компрессии корешка спинного нерва диском или артритической шпоры, но могут присутствовать другие внутриспинальные патологии, которые часто проявляются при МРТ-исследовании пояснично-крестцового отдела позвоночника. Таким образом, боль, которая распространяется вниз по ноге ниже колена, локализуется с одной стороны (в случае грыжи диска) или с обеих сторон (при стенозе позвоночника), и изменения в степени тяжести в ответ на определенные положения или маневры является "радикулярной", составляя до 7% случаев (Manusov EG, (2012), Prim. Care 39 (3): 471-9).

Диффузная боль, которая не изменяется в ответ на определенные движения и локализуется в нижней части спины без радиации за ягодичцы, классифицируется как "неспецифическая" или "нерадикалярная", наиболее распространенная классификация (Manusov EG, (2012), Prim. Care 39 (3): 471-9). "Неспецифическая" или "нерадикалярная" боль в пояснице не связана с неврологическими симптомами или признаками. В общем, боль локализуется в области позвоночника или параспинальной области (или в

обеих) и не распространяется в ногу. В целом, неспецифическая боль в пояснице не связана с компрессией корешков спинного нерва. Неспецифическая боль в пояснице может или не может быть связана со значительной патологией на магнитно-резонансной томографии (МРТ) и часто является результатом простых расстройств мягких тканей, таких как растяжение, но это также может быть вызвано серьезными медицинскими расстройствами, возникающими в костном позвоночнике, в параменнгеальных или забрюшинных областях.

Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтической композиции, содержащей антагонист NGF. Используемое в настоящем описании выражение "пациент, нуждающийся в этом" означает человека, у которого проявляется боль в пояснице. В некоторых вариантах осуществления "пациент, нуждающийся в этом", относится к пациенту, страдающему от хронической нерадикалярной боли в пояснице. В определенных вариантах осуществления "пациент, нуждающийся в этом", относится к пациенту, страдающему хронической болью в пояснице, у которого в анамнезе неадекватное облегчение боли или непереносимость стандартной анальгетической терапии. В определенных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения пациентов, у которых обнаружен повышенный уровень одного или более связанных с болью параметров (описанных в настоящем документе в другом месте).

В контексте настоящего изобретения "пациент, нуждающийся в этом", также может включать, например, пациентов, которые перед лечением демонстрируют (или демонстрировали) один или более связанных с болью параметров, которые улучшаются после лечения антителом против NGF по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления пациент после введения фармацевтической композиции, содержащей фасинумаб, демонстрирует улучшение одного или более связанных с болью параметров, выбранных из группы, состоящей из: (a) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в среднесуточной балльной оценке интенсивности боли в пояснице (LBPI) по цифровой рейтинговой шкале (NRS); (b) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке по анкете инвалидности Роланда Морриса (RMDQ); (c) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке боли в пояснице (LBP) по шкале глобальной оценки состояния пациента (PGA); и (d) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 2, 4, 8 и 12 в среднесуточной балльной оценке LBPI NRS; e) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые являются респондерами, как определено уменьшением на 30% или уменьшением на 50% одного или более из следующего: i) среднесуточная балльная оценка LBPI NRS; ii) общая балльная оценка RMDQ; и iii) балльная оценка LBP по PGA; f) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки сна по шкале Исследования медицинских результатов (MOR); g) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки подшкалы краткой формы обследования состояния здоровья (SF-36); h) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в EQ-5D-5L; и i) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые используют лекарственные средства неотложной терапии для LBP.

Тяжесть боли оценивается с использованием стандартных методов, известных специалистам в данной области. Например, с использованием методов, включающих методы, описанные в настоящем документе, такие как балльная оценка интенсивности боли в пояснице (LBPI) по Цифровой Рейтинговой Шкале (NRS); анкета Роланда Морриса по инвалидности (RMDQ); или глобальная балльная оценка пациентов (PGA) по шкале боли в пояснице (LBP) (см. Mannion, AF, et al. *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2007) 3: 610-618).

Были разработаны различные инструменты для оценки интенсивности боли (насколько человеку плохо) и влияния боли (насколько человек страдает). Три метода традиционно использовались для измерения интенсивности боли: визуальные аналоговые шкалы (VAS), вербальные рейтинговые шкалы (VRS) и цифровые рейтинговые шкалы (NRS); см. Von Korff M et al. (2000), *Spine* 25: 3140-3151; Zanolli G et al. (2000), *Spine* 25: 3178-3185; Haefeli M and Elfering A (2006), *Eur Spine J* 15 (Suppl 1): S17-S24; McGuire DB (1999), *Instruments for Health-Care Research* 528-561 (Eds Frank-Stromborg M and Olsen S) Boston: Jones and Bartlett; Ogon M et al. (1996), *Pain* 64: 425-428; Hägg O et al. (2003), *Eur Spine J* 12: 12-20; Jensen MP et al. (1986), *Pain* 27: 117-126).

Визуальная аналоговая шкала (VAS) состоит из строки, обычно длиной 100 мм, концы которой обозначены как крайние значения ("нет боли" и "боль настолько сильна, насколько это возможно"); остальная часть строки пуста. Пациента просят поставить отметку на строке, указывающую интенсивность боли (в настоящее время, в течение последней недели или в течение последних 2 недель и т.д.). Расстояние между этой отметкой и началом отсчета измеряется, чтобы получить оценку пациента. Иногда описательные термины, такие как "мягкий", "умеренный" и "тяжелый", или цифры приводятся вдоль шкалы для руководства, при этом "умеренный" попадает в средний диапазон шкалы, а затем шкала называется графической рейтинговой шкалой.

Вербальные рейтинговые шкалы (VRS) состоят из списка прилагательных, которые описывают различные уровни интенсивности боли. VRS для боли включает в себя прилагательные, которые отражают крайние состояния (например, "нет боли" или "боль настолько сильна, насколько это возможно"), и дос-

таточное количество прилагательных, чтобы уловить градации между ними. VRS чаще всего представляют собой пятибалльную или шестибалльную шкалы. Пациента просят выбрать в анкете или устно указать прилагательное, которое наилучшим образом описывает его или ее уровень интенсивности боли. В шкалах оценки поведения различные уровни боли описываются предложениями, включая параметры поведения.

Цифровая рейтинговая шкала оценки (NRS) включает в себя просьбу к пациентам оценить интенсивность боли, выбрав число по шкале от 0-10 (11-балльная шкала), 0-20 (21-балльная шкала) или 0-100 (101-балльная шкала), заполнив анкету или устно заявив числовой уровень. Например, ноль (0) будет означать "нет боли", а сто (100) будет означать "боль настолько сильная, насколько это возможно". Пациенту предлагается написать только один номер. Например, используя 0-10 NRS, пациент с "умеренной LBP" может ввести число от 4 до 6 для "умеренной боли" и от 7 до 10 для "сильной боли". Смотрите примерную таблицу ниже.

Рейтинг	Уровень боли
0	Нет боли
1-3	Мягкая боль (изводящая, досаждающая, немного мешающая активности повседневной жизни (ADL))
4-6	Умеренная боль (значительно мешающая (ADL))
7-10	Тяжелая боль (инвалидизирующая; невозможность осуществлять (ADL))

Можно также сказать, что у пациента наблюдаются боли в пояснице от умеренной до сильной, когда пациент устойчив или не поддается лечению стандартными анальгетиками, такими как ацетаминофен или NSAID, или любым другим обычно используемым терапевтическим средством, известным в данной области для лечения боли в пояснице.

Как отмечено выше, настоящее изобретение включает способы лечения хронической боли в пояснице у пациентов, у которых в анамнезе было неадекватное облегчение боли или непереносимость стандартной анальгетической терапии, или которые резистентны, не реагируют или неадекватно реагируют на лечение стандартным анальгетиком. Термин "неадекватное облегчение боли" относится к неприемлемому уровню обезболивания, испытываемому пациентом после лечения стандартным анальгетиком, когда пациент может обнаружить, что он не может выполнять нормальную повседневную деятельность из-за индекса уровня боли.

Термин "непереносимость стандартной анальгетической терапии" относится к субъектам или пациентам, которые, например, имеют аллергию на стандартный анальгетик, или у которых проявляется побочный эффект после лечения стандартным анальгетиком. Используемый в настоящем описании термин "резистентный, невосприимчивый или неадекватно реагирующий на стандартный анальгетик", относится к субъектам или пациентам с LBP, которых лечили, например, NSAID, и где NSAID не оказывали терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления этот термин относится к уменьшению податливости пациента и/или токсичности, а также к побочным эффектам и/или неэффективности введенного анальгетика для уменьшения, ослабления или уменьшения симптомов LBP. В некоторых вариантах осуществления этот термин относится к пациентам, страдающим LBP от умеренной до сильной степени, которые не поддаются лечению стандартным анальгетиком. В некоторых вариантах осуществления пациенты, которые являются "резистентными, невосприимчивыми или неадекватно реагирующими на стандартный анальгетик", могут не демонстрировать улучшения одного или более связанных с болью параметров. Примеры связанных с болью параметров описаны в настоящем документе в другом месте. Например, лечение стандартным анальгетиком может привести к отсутствию изменений в балльной оценке LBPI по шкале NRS или в общей шкале анкеты по инвалидности Роланда Морриса (RMDQ). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы лечения LBP от умеренной до сильной у пациентов, которые ранее получали анальгетик, например, в течение ≥ 1 месяца и не продемонстрировали изменений (например, уменьшение) одного или более связанных с болью параметров.

Хотя любые материалы и методы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы в практике настоящего изобретения, здесь будут описаны предпочтительные материалы и методы. Все публикации, упомянутые в настоящем описании, включены сюда посредством ссылки в полном объеме.

Методы улучшения связанных с болью параметров: измерения терапевтической эффективности.

Настоящее изобретение включает в себя способы улучшения одного или более связанных с болью параметров у пациента, нуждающегося в этом, при этом способы включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF, например антитела против NGF по изобретению.

Примеры "связанных с болью параметров" включают в себя: (a) балльную оценку интенсивности боли в пояснице (LBPI) по цифровой рейтинговой шкале (NRS); (b) общий балл по анкете инвалидности Роланда Морриса (RMDQ); (c) балльную оценку боли в пояснице (LBP) по шкале "Глобальная оценка пациентов" (PGA); (d) балльную оценку сна по подшкале исследования медицинских результатов (MOP); (e) балльную оценку по подшкалам краткого обследования состояния здоровья (SF-36); (f) EQ-5D-5L и (g) процент пациентов, которые используют лекарственные средства неотложной терапии для LBP.

"Улучшение связанного с болью параметра" означает значительное изменение по сравнению с исходным уровнем по одному или более из следующих пунктов: (a) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в среднесуточной балльной оценке интенсивности боли в пояснице (LBPI) по цифровой рейтинговой шкале (NRS); (b) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке по анкете инвалидности Роланда Морриса (RMDQ); (c) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке боли в пояснице (LBP) по шкале глобальной оценки состояния пациента (PGA); и (d) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 2, 4, 8 и 12 в среднесуточной балльной оценке LBPI NRS. Кроме того, "улучшение связанных с болью параметров" означает значительное изменение относительно исходного уровня одного или более из следующего: e) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые являются респондерами, как определено уменьшением на 30% или уменьшением на 50% одного или более из следующего: i) среднесуточная балльная оценка LBPI NRS; ii) общая балльная оценка RMDQ и iii) балльная оценка LBP по PGA; f) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки сна по шкале Исследования медицинских результатов (MOP); g) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки подшкалы краткой формы обследования состояния здоровья (SF-36); h) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в EQ-5D-5L; и i) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 процента пациентов, которые используют лекарственные средства неотложной терапии для LBP.

Используемый в настоящем описании термин "исходный уровень" в отношении связанного с болью параметра означает числовое значение связанного с болью параметра для пациента до или во время введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Чтобы определить, "улучшился ли" связанный с болью параметр, этот параметр количественно определяют на исходном уровне и в один или несколько моментов времени после введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Например, связанный с болью параметр может быть измерен в различные моменты времени после введения фасинумаба, например, в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, день 7, день 8, день 9, день 12, день 18, день 22, день 36, день 50, день 57, день 64, день 78, день 85, день 92, день 106, день 113, день 120; или в конце недели 1, недели 2, недели 3, недели 4, недели 5, недели 6, недели 7, недели 8, недели 9, недели 10, недели 11, недели 12, недели 13, недели 14, недели 15, недели 16 или более, после первоначального лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению. Разница между значением параметра в конкретный момент времени после начала лечения и значением параметра на исходном уровне используется для определения того, имело ли место "улучшение" (например, уменьшение) параметра, связанного с болью.

Цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли в пояснице.

Цифровая рейтинговая шкала оценки (NRS) интенсивности боли в пояснице (LBPI) включает в себя просьбу к пациентам оценить интенсивность боли, выбрав число по шкале от 0-10 (11-балльная шкала), 0-20 (21-балльная шкала) или 0-100 (101- шкала баллов), заполнив анкету или устно заявив числовой уровень. Например: "Пожалуйста, укажите в строке ниже число от 0 до 100, которое лучше всего описывает вашу боль. Ноль (0) будет означать "нет боли", а сто (100) будет означать "боль настолько сильная, насколько это возможно". Пожалуйста, напишите только одно число. "Пустое поле или строка предоставляется для соответствующего числа, которое будет введено. Небольшое отклонение NRS - это шкала поля, в котором каждое число (например, 0-10) записано в поле, и пациентов спрашивают: "Если ноль (0) означает "нет боли", а десять (10) означает "боль настолько сильная, насколько это может быть, по шкале от 0 до 10, каков ваш уровень боли? Выразите "X" через это число". В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения введение антагониста NGF пациенту приводит к снижению балльной оценки NRS LBPI. Например, настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые приводят к уменьшению по сравнению с исходным значением балльной оценки по шкале NB LBPI, по меньшей мере, приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более на неделе 2, 4, 8, 12 и 16 или позже после введения антагониста NGF (например, после введения примерно 6 мг или 9 мг антитела против NGF или его антигенсвязывающего фрагмента).

Анкета Роланда Морриса по инвалидности.

RMDQ - это анкета самостоятельного заполнения, широко используемая в качестве показателя состояния здоровья для LBP (Roland MO, Morris RW, Spine 1983; 8: 141-144). Она измеряет боль и функ-

цию, используя 24 пункта, описывающих ограничения в повседневной жизни, которые могут быть вызваны LBP. Балльная оценка по шкале RMDQ - это общее количество проверяемых пунктов, то есть от минимум 0 до максимум 24. Анкета Роланда-Морриса по инвалидности строится путем выбора утверждений из профиля воздействия болезни (SIP), который представляет собой показатель состояния здоровья из 136 пунктов, охватывающий ряд аспектов повседневной жизни, касающихся физической и психической функции. Шкала состоит из 24 пунктов "да/нет", связанных конкретно с физическими функциями, чтобы конкретно оценить инвалидность в результате LBP. Рассматриваемые физические функции включают в себя ходьбу, наклоны, сидение, лежание, одевание, сон, самообслуживание и повседневную деятельность. Пациентов спрашивают, применимы ли эти заявления к ним в тот день (т.е. последние 24 ч). По шкале дается один балл за каждый пункт. Баллы по шкале RDQ могут быть получены путем сложения количества проверенных пунктов. Итоговый балл варьируется от 0 (нет инвалидности) до 24 (тяжелая инвалидность). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения введение антагониста NGF пациенту приводит к снижению балльной оценки по шкале RMDQ. Например, настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые приводят к снижению по сравнению с исходным значением балльной оценки по шкале RMDQ, по меньшей мере, примерно на 2-5 баллов для умеренного улучшения и более чем на 5 баллов, которое следует считать большим или существенным улучшением на 2, 4, 8, 12 и 16 неделе и или позже после введения антагониста NGF (например, после введения примерно 6 мг или 9 мг антитела против NGF или его антигенсвязывающего фрагмента).

Глобальная оценка пациентов с болью в пояснице.

PGA LBP представляет собой оценку пациентов по их текущему состоянию болезни по 5-балльной шкале Лайкерта (1=очень хорошо; 2=хорошо; 3=удовлетворительно; 4=плохо; 5=очень плохо). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения введение антагониста NGF пациенту приводит к снижению балльной оценки по шкале PGA LBP. Например, настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые приводят к снижению по сравнению с исходным уровнем балльной оценки по шкале PGA LBP, по меньшей мере, примерно на 1 балл, или на 2 балла, или на 3 балла или более на неделе 2, 4, 8, 12 и 16 или позже после введения антагониста NGF (например, после введения примерно 6 мг или 9 мг антитела против NGF или его антигенсвязывающего фрагмента).

Краткая форма (36). Обследование состояния здоровья.

SF-36 - это самообследование общего состояния здоровья. Она измеряет 8 сфер области здоровья: физическое функционирование, ограничения ролей из-за физического здоровья, телесные боли, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ограничения ролей из-за эмоциональных проблем и психического здоровья. Это дает балльную шкалу оценки для каждой из этих 8 сфер здоровья, и 2 сводных показателя физического и психического здоровья: сводка по физическим компонентам и сводка по психическим компонентам. Каждая шкала напрямую преобразуется в шкалу 0-100 при условии, что каждый вопрос имеет одинаковый вес. Чем ниже балльная оценка, тем больше инвалидность. Чем выше балльная оценка, тем меньше инвалидность, т. е. нулевой балл эквивалентен максимальной инвалидности, а 100 баллов - нет инвалидности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения введение антагониста NGF пациенту приводит к увеличению баллов по шкале SF-36. Например, настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые приводят к увеличению по сравнению с исходным значением баллов по шкале SF-36, по меньшей мере, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более на 2, 4, 8, 12 и 16 неделе или позже, после введения антагониста NGF (например, после введения примерно 6 мг или 9 мг антитела против NGF или его антигенсвязывающего фрагмента).

Исследования сна по шкале. Исследования медицинских результатов.

MOS исследование сна - это заполняемые самостоятельно ответы на 12 вопросов исследования о привычках, связанных со сном (Hays RD, Stewart AL (1992). Sleep measures. In A. L. Stewart & J. E. Ware (eds.), *Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach* (pp235-259), Durham, NC: Duke University Press). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения введение антагониста NGF пациенту приводит к улучшению в исследовании сна MOS по сравнению с исходным уровнем. Например, настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые приводят к изменению по сравнению с исходным уровнем в исследовании сна MOS на неделе 2, 4, 8, 12 и 16 или позже после введения антагониста NGF (например, после введения примерно 6 мг или 9 мг антитела против NGF или его антигенсвязывающего фрагмента).

EQ-5D-5L.

EQ-5D-5L - это стандартизированный показатель состояния здоровья, разработанный Группой EuroQoI для обеспечения простого, общего показателя состояния здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D-5L, как показатель качества жизни, связанного со здоровьем, определяет здоровье по 5 направлениям: подвижность, самообслуживание, обычные виды деятельности, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Каждое направление имеет 3 порядковых уровня серьезности: "нет проблем" (1), "некоторые проблемы" (2), "серьезные проблемы" (3). Общее состояние здоровья определяется как 5-значное число. Состояния здоровья, определенные 5-мерной классификацией, могут быть преобразованы в соответствующие показатели шкалы, которые количественно определяют состояние здоровья, где -

0,594 означает "серьезные проблемы", а 1 означает "нет проблем". В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения введение антагониста NGF пациенту приводит к улучшению EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем. Например, настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые приводят к изменению по сравнению с исходным уровнем в EQ-5D-5L на 2, 4, 8, 12 и 16 неделе или позже после введения антагониста NGF (например, после введения примерно 6 мг или 9 мг антитела против NGF или его антигенсвязывающего фрагмента).

Антагонисты NGF.

Как подробно описано выше, настоящее изобретение включает способы, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтической композиции, содержащей антагонист NGF. Используемый в настоящем описании термин "антагонист NGF" представляет собой любой агент, который связывается с NGF или взаимодействует с ним и ингибирует нормальную биологическую функцию NGF, когда NGF экспрессируется на клетке *in vitro* или *in vivo*. Неограничивающие примеры категорий антагонистов NGF включают низкомолекулярные антагонисты NGF, анти-NGF-аптамеры, антагонисты NGF на основе пептидов (например, молекулы "пептидного антитела") и антитела или антигенсвязывающие фрагменты антител, которые специфически связываются с человеческим NGF.

Термины "NGF", "hNGF" и тому подобные, используемые в настоящем описании, предназначены для обозначения фактора роста нервов, и, в частности, фактора роста нервов человека, аминокислотная последовательность которого представлена в виде SEQ ID NO: 18, и которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной в виде SEQ ID NO: 17. Если специально не указано, что он относится к виду, отличному от человека, то термин "NGF", используемый в настоящем описании, следует понимать как означающий человеческий NGF.

Используемый в настоящем описании термин "антитело" предназначен для обозначения молекул иммуноглобулина, содержащих четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие цепи (L), связанные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую здесь как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов: C_{H1}, C_{H2} и C_{H3}. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначенный как LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (C_{L1}). Области V_H и V_L можно дополнительно подразделить на области гипервариативности, которые называются областями, определяющими комплементарность (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления изобретения FR антитела против NGF (или его антигенсвязывающей части) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть естественно или искусственно модифицированы. Консенсусная последовательность аминокислот может быть определена на основе параллельного анализа двух или более CDR.

Используемый в настоящем описании термин "антитело" также включает антигенсвязывающие фрагменты полноразмерных молекул антител. Термины "антигенсвязывающая часть" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и т. п., используемый в настоящем описании, включают любой природный, ферментативно доступный, синтетический или генетически модифицированный полипептид или гликопротеин, который специфически связывается с антигеном с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полноразмерных молекул антител с использованием любых подходящих стандартных методов, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные методы генной инженерии, включающие манипуляцию и экспрессию ДНК, кодирующей антитело и необязательно константные домены. Такая ДНК известна и/или легко доступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, фаговые библиотеки антител), или может быть синтезирована. ДНК может быть секвенирована и обработана химически или с использованием методов молекулярной биологии, например, для расположения одного или более переменных и/или константных доменов в подходящую конфигурацию или для введения кодонов, включения остатков цистеина, модификации, вставки или делеции аминокислот и т.д.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) фрагменты Fab; (ii) фрагменты F(ab')₂; (iii) фрагменты Fd; (iv) фрагменты Fv; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) фрагменты dAb; и (vii) минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариативную область антитела (например, выделенную область, определяющую комплементарность (CDR), такую как CDR3-пептид) или ограниченный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфичные антитела, однодоменные антитела, антитела с делетированными доменами, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диатела, триатела, тетратела, миниантитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т.д.), иммунофармацевтические средства на основе модульного белка малого размера (SMIP) и переменные домены IgNAR акулы, также включены в выражение "антигенсвязывающий фрагмент", используемое в настоящем описании.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может иметь любой размер или аминокислотный состав и, как правило, содержит по меньшей мере одну CDR, которая примыкает или находится в рамке с одной или более каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H , связанный с доменом V_L , домены V_H и V_L могут быть расположены относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, переменная область может быть димерной и содержать димеры V_H - V_H , V_H - V_L или V_L - V_L . Альтернативно, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L .

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один переменный домен, ковалентно связанный, по меньшей мере, с одним константным доменом. Неограничивающие примерные конфигурации переменных и константных доменов, которые могут быть обнаружены в антигенсвязывающем фрагменте антитела по настоящему изобретению, включают: (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; и (xiv) V_L - C_L . В любой конфигурации переменных и константных доменов, включая любую из приведенных выше иллюстративных конфигураций, переменные и константные домены могут быть либо напрямую связаны друг с другом, либо могут быть связаны с помощью полной или частичной шарнирной или линкерной области. Шарнирная область может состоять по меньшей мере из 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, которые приводят к гибкой или полугибкой связи между соседними переменными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида. Кроме того, антигенсвязывающий фрагмент антитела по настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) любой из конфигураций переменных и константных доменов, перечисленных выше, в нековалентной связи друг с другом и/или с одним или более мономерными доменами V_H или V_L (например, с помощью дисульфидной связи (связей)).

Как и в случае с полноразмерными молекулами антител, антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифичными или полиспецифичными (например, биспецифичными). Антигенсвязывающий фрагмент полиспецифичного антитела обычно будет содержать по меньшей мере два различных переменных домена, где каждый переменный домен способен специфично связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом на том же антигене. Любой полиспецифический формат антитела может быть адаптирован для использования в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению с использованием стандартных методик, доступных в данной области.

Константная область антитела имеет важное значение в способности антитела фиксировать комплекс и опосредовать клеточно-зависимую цитотоксичность. Таким образом, изотип антитела может быть выбран на основе того, желательна ли для антитела опосредовать цитотоксичность.

Используемый в настоящем описании термин "человеческое антитело" предназначен для включения антител, имеющих переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по изобретению могут, тем не менее, включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, вводимые случайным или сайт-специфическим мутагенозом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например, в CDR и, в частности, в CDR3. Однако термин "человеческое антитело", используемый в настоящем описании, не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мышь, были трансплантированы на каркасные последовательности человека.

Предполагается, что термин "человеческое антитело" включает не встречающиеся в природе человеческие антитела. Термин включает антитела, рекомбинантно продуцируемые у млекопитающего, не являющегося человеком, или в клетках млекопитающего, не являющегося человеком. Термин не предназначен для включения антител, выделенных из тканей человека или продуцируемых человеком.

Используемый в настоящем описании термин "рекомбинантное человеческое антитело" предназначен для включения всех человеческих антител, которые были получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными средствами, таких как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного экспрессирующего вектора, трансфицированного в клетку-хозяин (как описано ниже), антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки человеческих антител (описано далее ниже), антитела, выделенные из животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам человеческого иммуноглобулина (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов человеческого иммуноглобулина в другие последовательности ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Однако в некоторых вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергаются мутагенезу *in vitro* (или, когда используется трансгенное животное по человеческим Ig-последовательностям, соматический мутагенез *in vivo*) и, следовательно, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L рекомбинантного антитела представляют собой последовательности, кото-

рые, будучи производными и связанными с последовательностями V_H и V_L зародышевой линии человека, могут не существовать естественным образом в репертуаре зародышевой линии человека *in vivo*.

Антитела человека могут существовать в двух формах, которые связаны с гетерогенностью шарнира. В одной форме молекула иммуноглобулина содержит стабильную четырехцепочечную конструкцию приблизительно 150-160 кДа, в которой димеры удерживаются вместе межцепочечной дисульфидной связью. Во второй форме димеры не связаны через межцепочечные дисульфидные связи, и образуется молекула примерно 75-80 кДа, состоящая из ковалентно связанной легкой и тяжелой цепи (полуантитело). Эти формы чрезвычайно трудно разделить, даже после аффинной очистки.

Частота появления второй формы в различных интактных изоформах IgG обусловлена структурными различиями, связанными с изоформой шарнирной области антитела, но не ограничивается этим. Единственная аминокислотная замена в шарнирной области шарнира человеческого IgG4 может значительно уменьшить появление второй формы (Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) до уровней, обычно наблюдаемых с использованием шарнира человеческого IgG1. Настоящее изобретение охватывает антитела, имеющие одну или более мутаций в области шарнира, C_H2 или C_H3 , которые могут быть желательными, например, при получении для улучшения выхода целевой формы антитела.

Используемый в настоящем описании термин "выделенное антитело" означает антитело, которое было идентифицировано и отделено и/или выделено из по меньшей мере одного компонента его естественной среды. Для целей настоящего изобретения "выделенным антителом" является антитело, которое было отделено или удалено из, по меньшей мере, одного компонента организма или из ткани или клетки, в которой антитело естественным образом существует или из которой естественным образом продуцируется, является "выделенным антителом" для целей настоящего изобретения. Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляют собой антитела, которые были подвергнуты, по меньшей мере, одной стадии очистки или выделения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления выделенное антитело может быть по существу свободным от другого клеточного материала и/или химических веществ.

Термин "специфично связывается" или тому подобное означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который относительно устойчив в физиологических условиях. Способы определения того, специфично ли антитело связывается с антигеном, хорошо известны в данной области и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и тому подобное. Например, антитело, которое "специфично связывается" с NGF, как используется в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связываются с NGF или его часть с K_D менее чем примерно 1000 нМ, менее чем примерно 500 нМ, менее чем примерно 300 нМ, менее чем примерно 200 нМ, менее чем примерно 100 нМ, менее чем примерно 90 нМ, менее чем примерно 80 нМ, менее чем примерно 70 нМ, менее чем примерно 60 нМ, менее чем примерно 50 нМ, менее чем примерно 40 нМ, менее чем примерно 30 нМ, менее чем примерно 20 нМ, менее чем примерно 10 нМ, менее чем примерно 5 нМ, менее чем примерно 4 нМ, менее чем примерно 3 нМ, менее чем примерно 2 нМ, менее чем примерно 1 нМ, менее чем примерно 0,5 нМ, менее чем примерно 0,1 нМ, менее чем примерно 1 пМ или менее чем примерно 0,5 пМ, как измерено в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Однако выделенное антитело, которое специфично связывается с человеческим NGF, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы NGF из других видов (отличных от человека).

Антитела против NGF, применимые для способов по настоящему изобретению, могут содержать одну или более аминокислотных замен, вставок и/или делеций в каркасных и/или CDR-областях переменных доменов тяжелой и легкой цепей по сравнению с соответствующими последовательностями зародышевой линии, из которой были получены антитела. Такие мутации могут быть легко обнаружены путем сравнения представленных в настоящем описании аминокислотных последовательностей с последовательностями зародышевой линии, доступными, например, из общедоступных баз данных антител. Настоящее изобретение включает способы, включающие использование антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые получены из любой из аминокислотных последовательностей, раскрытых в настоящем описании, где одна или более аминокислот в одной или более каркасных и/или CDR-областях подвергнуты мутации до соответствующего остатка (остатков) последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело, или до соответствующего остатка (остатков) другой последовательности зародышевой линии человека или до консервативной аминокислотной замены соответствующего зародышевого остатка (остатков) (такие изменения последовательности упомянуты в настоящем описании в совокупности как "мутации зародышевой линии"). Специалист в данной области техники, начиная с описанных в настоящем документе последовательностей переменной области тяжелой и легкой цепей, может легко продуцировать многочисленные антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более индивидуальных зародышевых мутаций или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления все каркасные и/или CDR-остатки в доменах V_H и/или V_L подвергаются мутациям обратно до остатков, обнаруженных в исходной последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело. В других вариантах осуществления только определенные остатки подвергаются мутации обратно до исходной последовательности зародышевой линии, например, только мутированные остатки, обнаруженные в первых 8 аминокислотах FR1 или в последних 8 аминокислотах FR4, или толь-

ко мутированные остатки, обнаруженные в CDR1, CDR2 или CDR3. В других вариантах осуществления один или более каркасных и/или CDR-остатков подвергают мутации до соответствующего остатка (остатков) другой последовательности зародышевой линии (то есть последовательностью зародышевой линии, которая отличается от последовательности зародышевой линии, из которой антитело было изначально получено). Кроме того, антитела по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию двух или более мутаций зародышевой линии в рамках каркасных и/или CDR-областей, например, где определенные отдельные остатки подвергнуты мутации до соответствующего остатка определенной последовательности зародышевой линии, в то время как некоторые другие остатки, которые отличаются от исходной последовательности зародышевой линии, сохраняются или подвергаются мутации до соответствующего остатка другой последовательности зародышевой линии. После получения антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более мутаций зародышевой линии, могут быть легко протестированы на одно или более желательных свойств, таких как улучшенная специфичность связывания, улучшенная аффинность связывания, улучшенные или усиленные антагонистические или агонистические биологические свойства (в случае наличия), уменьшенная иммуногенность и т.д. Использование антител и антигенсвязывающих фрагментов, полученных этим общим способом, включено в настоящее изобретение.

Настоящее изобретение также включает способы, включающие использование антител против NGF, включающих варианты любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, раскрытых в настоящем описании, содержащие одну или более консервативных замен. Например, настоящее изобретение включает применение антител против NGF, имеющих аминокислотные последовательности HCVR, LCVR и/или CDR, например, содержащие 10 или менее, 8 или менее, 6 или менее, 4 или менее и т.д. консервативных аминокислотных замен относительно любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, описанных в настоящем документе.

Используемый в настоящем описании термин "поверхностный плазмонный резонанс" относится к оптическому явлению, которое позволяет анализировать взаимодействия в реальном времени путем обнаружения изменений концентрации белка в матрице биосенсора, например, с использованием системы BIAcore™ (Biacore Life Sciences подразделение GE Healthcare, Пискатауэй, Нью-Джерси).

Используемый в настоящем описании термин "KD" предназначен для обозначения равновесной константы диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

Термин "эпитоп" относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим сайтом связывания антигена в варибельной области молекулы антитела, известной как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, различные антитела могут связываться с различными областями на антигене и могут обладать различными биологическими эффектами. Эпитопы могут быть либо конформационными, либо линейными. Конформационный эпитоп образуется путем пространственно близко расположенных аминокислот из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп образуется смежными аминокислотными остатками в полипептидной цепи. В определенных обстоятельствах эпитоп может включать в себя фрагменты сахаридов, фосфорильных групп или сульфонильных групп на антигене.

Получение человеческих антител.

Способы генерации человеческих антител в трансгенных мышах известны в данной области. Любые такие известные способы могут быть использованы в контексте настоящего изобретения для получения антител человека, которые специфически связываются с человеческим NGF.

Например, используя технологию VELOCIMMUNE™ (см., например, US 6594541, Regeneron Pharmaceuticals) или любой другой известный способ получения моноклональных антител, высокоаффинные химерные антитела к ANGPTL3 изначально выделены с человеческой варибельной областью и мышьиной константной областью. Технология VELOCIMMUNE™ включает в себя генерацию трансгенной мыши, имеющей геном, содержащий варибельные области тяжелой и легкой цепи человека, функционально связанные с эндогенными локусами константных областей, так что мышь продуцирует антитело, содержащее варибельную область человека и константную область мыши в ответ на стимулирование антигеном. ДНК, кодирующую варибельные области тяжелой и легкой цепей антитела, выделяют и функционально связывают с ДНК, кодирующей константные области тяжелой и легкой цепи человека. Затем ДНК экспрессируют в клетке, способной экспрессировать полностью человеческое антитело.

Как правило, мышей VELOCIMMUNE™ стимулируют интересующим антигеном и из крови мышей выделяют лимфатические клетки (такие как В-клетки), которые экспрессируют антитела. Лимфатические клетки могут быть слиты с клеточной линией миеломы для получения иммортализованных гибридных клеточных линий, и такие гибридные клеточные линии скринируют и отбирают для идентификации линий гибридных клеток, которые продуцируют антитела, специфичные к интересующему антигену. ДНК, кодирующая варибельные области тяжелой цепи и легкой цепи, может быть выделена и связана с желательными изотипическими константными областями тяжелой цепи и легкой цепи. Такой белок антитела может быть получен в клетке, такой как клетка CHO. Альтернативно, ДНК, кодирующая антиген-специфические химерные антитела или варибельные домены легкой и тяжелой цепей, может быть выделена непосредственно из антигенспецифических лимфоцитов.

Первоначально выделяют высокоаффинные химерные антитела, имеющие вариабельную область человека и константную область мыши. Антитела охарактеризовывают и отбирают для целевых характеристик, включая аффинность, селективность, эпитоп и т.д., используя стандартные процедуры, известные специалистам в данной области. Константные области мыши заменяют целевой константной областью человека для получения полностью человеческого антитела по изобретению, например, дикого типа или модифицированного IgG1 или IgG4. Хотя выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного использования, в вариабельной области находятся высокоаффинные антигенсвязывающие и целевые характеристики специфичности.

В общем, антитела, которые могут быть использованы в способах по настоящему изобретению, обладают высокой аффинностью, как описано выше, при измерении путем связывания с антигеном, либо иммобилизованного на твердой фазе, либо в растворе. Константные области мыши заменяются требуемыми константными областями человека для генерирования полностью человеческих антител по изобретению. Хотя выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного использования, в вариабельной области находятся высокоаффинные антигенсвязывающие и целевые характеристики специфичности.

Конкретные примеры человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов антител, которые специфично связываются с NGF, которые можно использовать в контексте способов по настоящему изобретению, включают любое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащихся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), имеющей аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать три CDR легкой цепи (LCVR1, LCVR2, LCVR3), содержащихся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), имеющей аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 10. Способы и методы идентификации CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области и могут быть использованы для идентификации CDR в указанных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR, раскрытых в настоящем описании. Примерные определения, которые могут использоваться для определения границ CDR, включают, например, определение Kabat, определение Chothia и определение AbM. В общих чертах, определение Kabat основано на изменчивости последовательности, определение Chothia основано на расположении областей структурной петли, а определение AbM является компромиссом между подходами Kabat и Chothia; см., например, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948 (1997) и Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Доступны также общедоступные базы данных для идентификации последовательностей CDR в антителе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из пар аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей (HCVR/LCVR) SEQ ID NO: 2/10.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть CDR (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3), имеющих аминокислотные последовательности, состоящие из SEQ ID NO: 4/6/8/12/14/16.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пары аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, состоящие из SEQ ID NO: 2/10.

Фармацевтические композиции.

Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение антагониста NGF пациенту, где антагонист NGF содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции по изобретению приготовлены с подходящими носителями, вспомогательными веществами и другими агентами, которые обеспечивают подходящую передачу, доставку, переносимость и тому подобное. Множество подходящих составов можно найти в формулярах, известных всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, содержащие липиды (катионные или анионные) везикулы (такие как LIPOFECTIN™), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты, эмульсии масло-в-воде и вода-в-масле, эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли различной молекулярной массы), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс; см. также Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Доза антитела, вводимого пациенту в соответствии со способами по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от возраста и массы пациента, симптомов, заболеваний, пути введения и тому подобного. Доза обычно рассчитывается в зависимости от массы тела или площади поверхности тела. В зависимости от тяжести состояния, частота и продолжительность лечения могут быть скорректированы. Эффективные дозировки и схемы введения фармацевтических композиций, содержащих антитела против NGF, могут быть определены опытным путем; например, прогресс пациента может контролироваться путем периодической оценки, и доза корректируется соответствующим образом. Кроме того,

межвидовое масштабирование доз может быть выполнено с использованием хорошо известных в данной области способов (например, Mordenti et al., 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351). Конкретные типичные дозы антител против PL4R и схемы введения, включающие их, которые могут быть использованы в контексте настоящего изобретения, раскрыты в другом месте настоящего описания.

Известны различные системы доставки и могут быть использованы для введения фармацевтической композиции по изобретению, например инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, рецептор-опосредованный эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432). Способы введения включают, но не ограничиваются ими, внутрикожные, внутримышечные, внутривенные, подкожные, интраназальные, эпидуральные и пероральные пути. Композицию можно вводить любым удобным способом, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или слизистые оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, ректальную и кишечную слизистую оболочку и т.д.) и можно вводить вместе с другими биологически активными агентами.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть доставлена подкожно или внутривенно с использованием стандартной иглы и шприца. Кроме того, в отношении подкожной доставки устройство для доставки типа ручки вполне может иметь применение для доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Такое устройство для доставки типа ручки может быть многоразовым или одноразовым. Многоразовое устройство доставки типа ручки обычно использует сменный картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции из картриджа, и картридж становится пустым, то пустой картридж можно легко отбросить и заменить на новый картридж, который содержит фармацевтическую композицию. Затем устройство для доставки типа ручки может быть повторно использовано. В одноразовом устройстве для доставки типа ручки нет сменного картриджа. Наоборот, одноразовое устройство для доставки типа ручки заполняется фармацевтической композицией, удерживаемой в резервуаре внутри устройства. После того, как резервуар опустеет благодаря использованию всей фармацевтической композиции, все устройство отбрасывается.

Многочисленные многоразовые устройства для доставки типа ручки и автоинжекторы имеют применения для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваются ими, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), карандаш DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бергдорф, Швейцария), ручка HUMALOG MIX 75/25™, ручка HUMALOG™, HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), ручка BD™ (Becton Dickinson, Франклин лейке, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия), и это лишь некоторые из них. Примеры одноразовых устройств доставки типа ручки, имеющих приложения для подкожной доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вот лишь немного из них: карандаш SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинжектор SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, Калифорния), PENLETTM (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Deu, LP) и ручка HUMIRATM (Abbott Labs, Abbott Park Иллинойс).

В определенных ситуациях фармацевтическая композиция может доставляться в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления может использоваться помпа (см. Langer, выше; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201). В другом варианте осуществления могут быть использованы полимерные материалы; см. *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Еще в одном варианте осуществления система контролируемого высвобождения может быть расположена вблизи мишени композиции, что требует лишь части системной дозы (см., например, Goodson, 1984, in *Medical Applications of Controlled Release*, выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, 1990, *Science* 249: 1527-1533.

Инъецируемые препараты могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных вливаний и т.д. Эти инъекционные препараты могут быть получены известными способами. Например, инъекционные препараты могут быть получены, например, путем растворения, суспендирования или эмульгирования антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций используют, например, физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные агенты и т.д., которые могут быть использованы в комбинации с подходящим солюбилизующим агентом, таким как спирт (например, этанол) (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80, HCO-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрированного касторового масла) и т.д. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые могут использоваться в комбинации с солюбилизующим агентом, таким как бензилбензоат, бензиловый

спирт и т.д. Полученный таким образом инъекционный раствор предпочтительно заполняют в соответствующую ампулу.

Преимущественно, фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения, описанные выше, готовят в лекарственных формах в стандартной дозе, подходящей для соответствия дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в стандартной дозе включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекции (ампулы), суппозитории и т.д.

Примерные фармацевтические композиции, содержащие антитело против NGF, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, раскрыты, например, в публикации заявки на патент США № 2012/0097565.

Дозировка.

Количество антагониста NGF (например, антитела против NGF), вводимого пациенту в соответствии со способами по настоящему изобретению, обычно представляет собой терапевтически эффективное количество. Используемое в настоящем описании выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество антагониста NGF, которое приводит к одному или более из: (а) улучшения одного или более связанных с болью параметров (как определено в другом месте в настоящем документе); и/или (б) заметное улучшение одного или более симптомов или признаков боли. "Терапевтически эффективное количество" также включает количество антагониста NGF, которое ингибирует, предотвращает, уменьшает или замедляет прогрессирование боли у пациента.

В случае антитела против NGF терапевтически эффективное количество может составлять примерно от 0,05 примерно до 600 мг, например, примерно 0,05 мг, примерно 0,1 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 510 мг, примерно 520 мг, примерно 530 мг, примерно 540 мг, примерно 550 мг, примерно 560 мг, примерно 570 мг, примерно 580 мг, примерно 590 мг или примерно 600 мг антитела против NGF. В определенных вариантах осуществления пациенту вводят 6 или 9 мг антитела против NGF.

Количество антитела против NGF, содержащееся в отдельных дозах, может быть выражено в миллиграммах антитела на килограмм массы тела пациента (т. е. мг/кг). Например, антагонист NGF можно вводить пациенту в дозе примерно от 0,0001 примерно до 10 мг/на 1 кг массы тела пациента.

Комбинированные терапии.

Способы по настоящему изобретению согласно определенным вариантам осуществления включают введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических агентов в комбинации с антагонистом NGF. Используемое в настоящем описании выражение "в комбинации с" означает, что дополнительные терапевтические агенты вводят до, после или одновременно с фармацевтической композицией, содержащей антагонист NGF. Термин "в комбинации с" также включает последовательное или сопутствующее введение антагониста NGF и второго терапевтического агента.

Например, при введении "до" фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF, дополнительный терапевтический агент можно вводить в течение примерно 72 ч, примерно 60 ч, примерно 48 ч, примерно 36 ч, примерно 24 ч, примерно 12 ч, примерно 10 ч, примерно 8 ч, примерно 6 ч, примерно 4 ч, примерно 2 ч, примерно 1 ч, примерно 30 мин, примерно 15 мин или примерно 10 мин до введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF. При введении "после" фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF, дополнительное терапевтическое средство можно вводить в течение 10 мин, примерно 15 мин, примерно 30 мин, примерно 1 ч, примерно 2 ч, примерно 4 ч, примерно 6 ч, примерно 8 ч, примерно 10 ч, примерно 12 ч, примерно 24 ч, примерно 36 ч, примерно 48 ч, примерно 60 ч или примерно 72 ч после введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF. Введение "одновременно" или вместе с фармацевтической композицией, содержащей антагонист NGF, означает, что дополнительный терапевтический агент вводят пациенту в отдельной лекарственной форме в течение менее чем 5 мин (до, после или в то же время) относительно введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF, или вводят пациенту в виде единой объединенной дозированной композиции, содержащей как дополнительный терапевтический агент, так и антагонист NGF.

Дополнительным терапевтическим агентом может быть, например, другой антагонист NGF (например, см. Антитела к NGF, описанные в US7449616 (танезумаб); US7569364; US7655232; US8088384; WO2011049758 (фулранумаб)), антагонист IL-1 (включая, например, антагонист IL-1, как указано в US 6927044), антагонист IL-6, антагонист IL-6R (включая, например, антитело против IL-6R, как указано в US 7582298), опиоид, ацетаминофен, местный анестетик, NMDA-модулятор, агонист каннабиноидного рецептора, модулятор семейства P2X, антагонист VR1, антагонист вещества P, антагонист Na_v1.7, анта-

гонист цитокина или цитокинового рецептора, противозепилептическое лекарственное средство, стероид, другие ингибиторы воспаления, такие как ингибиторы каспазы-1, p38, IKK1/2, CTLA-4lg и кортикостероид.

Схемы введения.

Настоящее изобретение включает способы, включающие введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист NGF, с частотой дозирования примерно четыре раза в неделю, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели, один раз каждые пять недель, один раз каждые шесть недель, один раз каждые восемь недель, один раз каждые двенадцать недель или реже, пока не будет достигнут терапевтический ответ. В определенных вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело против NGF, такого как фасинумаб, может применяться введение один раз каждые 4 недели, дозируя в количестве примерно 3, 6 или 9 мг. В определенных вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело против NGF, такое как фасинумаб, может применяться введение один раз каждые 8 недель, дозируя в количестве примерно 3, 6 или 9 мг. В определенных вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело против NGF, такого как фасинумаб, может применяться введение один раз каждые 12 недель, дозируя в количестве примерно 3, 6 или 9 мг.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения множественные дозы антагониста NGF могут вводиться пациенту в течение определенного периода времени. Способы в соответствии с этим аспектом изобретения включают последовательное введение пациенту нескольких доз ингибитора NGF. Используемый в настоящем описании термин "последовательное введение" означает, что каждая доза ингибитора NGF вводится пациенту в другой момент времени, например, в разные дни, разделенные заданным интервалом (например, часы, дни, недели или месяцы). Настоящее изобретение включает способы, которые включают в себя последовательное введение пациенту одной начальной дозы антагониста NGF, за которой следуют одна или более вторичных доз антагониста NGF и, необязательно, одна или более третичных доз антагониста NGF.

Термины "начальная доза", "вторичные дозы" и "третичные дозы" относятся к временной последовательности введения антагониста NGF. Таким образом, "начальная доза" представляет собой дозу, которая вводится в начале схемы лечения (также называемая "базовой дозой"); "вторичные дозы" - дозы, вводимые после начальной дозы; а "третичные дозы" - дозы, вводимые после вторичных доз. Начальная, вторичная и третичная дозы могут содержать одинаковое количество антагониста NGF, но обычно могут отличаться друг от друга с точки зрения частоты введения. Однако в некоторых вариантах осуществления количество антагониста NGF, содержащегося в начальной, вторичной и/или третичной дозах, варьируется друг относительно друга (например, корректируется вверх или вниз по мере необходимости) в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления две или более (например, 2, 3, 4 или 5) доз вводят в начале схемы лечения в качестве "нагрузочных доз" с последующими дозами, которые вводятся менее часто (например, "поддерживающие дозы"). Например, антагонист NGF можно вводить пациенту с большой в пояснице в нагрузочной дозе, эквивалентной 2-кратной поддерживающей дозе.

Соответственно, если поддерживающая доза составляет 3 мг, то нагрузочная доза будет составлять 6 мг. Если поддерживающая доза составляет 6 мг, то нагрузочная доза будет составлять 12 мг. Если поддерживающая доза составляет 9 мг, то нагрузочная доза будет составлять 18 мг. Соответственно, предполагается, что нагрузочная доза примерно 6 мг, 12 мг или 18 мг с последующей одной, двумя или более поддерживающими дозами примерно 3 мг, 6 мг или 9 мг, соответственно, может быть достаточной для достижения изменения по сравнению с исходным уровнем, по меньшей мере, одного связанного с болью параметра, как указано в настоящем описании.

В одном примерном варианте осуществления настоящего изобретения каждую вторичную и/или третичную дозу вводят от 1 до 16 (например, 1, 1^{1/2}, 2, 2^{1/2}, 3, 3^{1/2}, 4, 4^{1/2}, 5, 5^{1/2}, 6, 6^{1/2}, 7, 7^{1/2}, 8, 8^{1/2}, 9, 9^{1/2}, 10, 10^{1/2}, 11, 11^{1/2}, 12, 12, 13, 13^{1/2}, 14, 14^{1/2}, 15, 15^{1/2}, 16 или более) недель после непосредственно предшествующей дозы. В одном примерном варианте осуществления настоящего изобретения каждую вторичную и/или третичную дозу вводят каждые 4, 8 или 12 недель после непосредственно предшествующей дозы. Выражение "непосредственно предшествующая доза", используемое в настоящем описании, означает в последовательности множественных введений дозу антагониста NGF, которая вводится пациенту до введения следующей дозы в последовательности без промежуточных доз.

Способы в соответствии с этим аспектом изобретения могут включать введение пациенту любого количества вторичных и/или третичных доз антагониста NGF. Например, в некоторых вариантах осуществления пациенту вводится только одна вторичная доза. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) вторичных доз. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления пациенту вводят только одну третичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) третичных доз.

В вариантах осуществления, включающих множественные вторичные дозы, каждая вторичная доза может вводиться с той же частотой, что и другие вторичные дозы. Например, каждая вторичная доза может вводиться пациенту через 1-2 недели после непосредственно предшествующей дозы или через

4-8 недель после непосредственно предшествующей дозы. Аналогично, в вариантах осуществления, включающих множественные третичные дозы, каждая третичная доза может вводиться с той же частотой, что и другие третичные дозы. Например, каждая третичная доза может вводиться пациенту через 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы. Альтернативно, частота, с которой вторичные и/или третичные дозы вводятся пациенту, может изменяться в течение курса лечения. Частота введения может также регулироваться в ходе лечения врачом в зависимости от потребностей отдельного пациента после клинического обследования.

Настоящее изобретение включает способы, включающие последовательное введение антагониста NGF и второго терапевтического агента пациенту для лечения хронической боли в пояснице. В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения включают введение одной или более доз антагониста NGF с последующей одной или более дозами второго терапевтического агента. Например, можно вводить одну или более доз примерно от 1 примерно до 20 мг антагониста NGF, после чего одну или более доз второго терапевтического агента (например, ацетаминофена или опиоида или любого другого терапевтического агента, как описано в другом месте в настоящем документе) можно применять для лечения, облегчения, уменьшения или ослабления одного или более симптомов хронической боли в пояснице. В некоторых вариантах осуществления антагонист NGF вводят в одной или более дозах, что приводит к улучшению одного или более параметров, связанных с болью, с последующим введением второго терапевтического средства для предотвращения рецидива по меньшей мере одного симптома боли в пояснице. Альтернативные варианты осуществления изобретения относятся к сопутствующему введению антагониста NGF и второго терапевтического агента. Например, вводят одну или более доз антагониста NGF, а второй терапевтический агент вводят в отдельной дозе с аналогичной или различной частотой относительно антагониста NGF. В некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент вводят до, после или одновременно с антагонистом NGF.

Примеры

Следующие примеры приведены с тем, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание способов осуществления и применения способов и композиций по изобретению, и которые не предназначены для ограничения объема того, что авторы рассматривают как их изобретение. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых числовых значений (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой части по массе, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура представлена в градусах Цельсия, а давление соответствует атмосферному или около того.

Пример 1. Получение человеческих антител к человеческому NGF.

Человеческие антитела против NGF были получены, как описано в патенте США № 7988967. Типичным антагонистом NGF, используемым в следующем примере, является человеческое антитело против NGF, обозначенное "REGN475", также известное как "фасинумаб". Фасинумаб обладает следующими характеристиками аминокислотной последовательности: вариабельная область тяжелой цепи (HCVR), содержащая SEQ ID NO: 2, и вариабельная область легкой цепи (LCVR), содержащая SEQ ID NO: 10; область 1, определяющая комплементарность тяжелой цепи (HCDR1), содержащая SEQ ID NO: 4, HCDR2, содержащая SEQ ID NO: 6, HCDR3, содержащая SEQ ID NO: 8, область 1, определяющая комплементарность легкой цепи (LCDR1), содержащая SEQ ID NO: 12, LCDR2, содержащая SEQ ID NO: 14, и LCDR3, содержащая SEQ ID NO: 16. Смотрите табл. 1A. Нуклеиновые кислоты, кодирующие HCVR, LCVR, HCDR и LCDR фасинумаба, иллюстрируются идентификаторами последовательностей, представленными в табл. 1B.

Таблица 1A

Обозначение антитела	Аминокислотные последовательности SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
фасинумаб	2	4	6	8	10	12	14	16

Таблица 1B

Обозначение антитела	Последовательности нуклеиновых кислот SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
фасинумаб	1	3	5	7	9	11	13	15

Пример 2. Рандомизированное, двойное слепое, многодозовое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2/3 для оценки эффективности и безопасности фасинумаба у пациентов с хронической болью в пояснице (LBP) от умеренной до сильной.

Цели исследования.

Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо в снижении LBP, которую измеряли по изменению по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в среднесуточной балльной оценке интенсивности боли в пояснице (LBPI) по цифровой рейтинговой шкале оценки (NRS).

Вторичные цели исследования заключались в оценке эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо при лечении LBP, которую измеряли посредством: (a) изменения по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке по шкале RMDQ; (b) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке LBP по шкале PGA; (c) Изменение по сравнению с исходным уровнем на 2, 4, 8 и 12 неделе в среднесуточной в балльной оценке LBPI по шкале NRS.

Цели безопасности исследования были следующими: (a) оценить безопасность и переносимость фасинумаба по сравнению с плацебо у пациентов с LBP путем оценки: (i) процента пациентов, сообщивших о TEAE; (ii) процента пациентов, испытывающих клинически значимые изменения показателей жизнедеятельности, медицинских осмотров, лабораторных тестов безопасности и электрокардиограмм (ЭКГ); (iii) частоты образования антител против фасинумаба.

Другие диагностические цели исследования включали: (a) оценку эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо, измеренную по проценту пациентов, которые были респондерами, что определяли по уменьшению на 30% и на 50% от исходного уровня до 16-й недели: (i) среднесуточной балльной оценки LBPI по шкале NRS; (ii) общей балльной оценки по шкале RMDQ; (iii) балльной оценки LBP по шкале PGA.

Дальнейшие исследовательские задачи исследования включали: (a) оценку эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо, измеренную по изменению от исходного уровня на неделе 16 в балльной оценке по сна по шкале исследования медицинских результатов (MOS); (b) оценка эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо, измеренная по изменению от исходного уровня на неделе 16 в балльной оценке по подшкале краткой формы (36) обследования состояния здоровья (SF-36); (c) оценка эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо, измеренная по изменению по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в Европейском опроснике качества жизни EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L); (d) оценка эффективности фасинумаба по сравнению с плацебо, измеренная по проценту пациентов, которые используют препараты неотложной терапии для LBP на неделе 16; (e) характеристика РК-профиля фасинумаба.

Дизайн эксперимента.

Это исследование было рандомизированным, двойным слепым, многодозовым, плацебо-контролируемым исследованием, предназначенным для оценки безопасности и эффективности фасинумаба у пациентов с хронической нерадикулярной LBP средней и тяжелой степени, у которых в анамнезе наблюдалась непереносимость или неадекватное обезболивание по сравнению со стандартными анальгетиками, такими как парацетамол/ацетаминофен, пероральные NSAID и опиоидная терапия.

Исследование состояло из периода скрининга до 30 дней (день от -37 до дня -8), 7-дневного периода предварительной рандомизации (день -7 до дня -1), 16-недельного рандомизированного двойного слепого исследования, плацебо-контролируемого периода лечения (до дня 113) и 20-недельный период наблюдения. Приблизительно 563 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из следующих 4 групп лечения: (a) фасинумаб 6 мг SC каждые 4 недели (Q4W) и плацебо 9 мг IV каждые 8 недель (Q8W); (b) фасинумаб 9 мг SC Q4W и плацебо 9 мг IV Q8W; (c) фасинумаб 9 мг в/в Q8W и плацебо 9 мг в/в Q4W; (d) плацебо 6 мг или 9 мг SC Q4W и плацебо 9 мг IV Q8W.

Рандомизация была стратифицирована по базовому показателю LBPI NRS (<7 , ≥ 7), длительности хронической боли в спине (<5 лет, ≥ 5 лет) и максимальному баллу Келлгрена-Лоуренса (KL) (≤ 2 , >2) на любом коленном или тазобедренном суставе при скрининге.

Период скрининга (до 30 дней до визита предварительной рандомизации): после подписания информированного согласия пациенты были проверены на соответствие критериям отбора на основании критериев приемлемости исследования. В течение периода скрининга пациенты могут продолжать принимать свою текущую схему лечения LBP.

Период предварительной рандомизацией (за 7 дней до визита рандомизации/исходного уровня [день 1]): пациенты, которые соответствовали начальным критериям отбора по оценкам в течение периода скрининга, были проинструктированы об использовании электронного дневника (eDiary) для записи ежедневного использования лекарственных средств неотложной терапии и оценки LBPI с использованием NRS.

Пациентам было дано указание прекратить использование всех запрещенных препаратов во время визита предварительной рандомизации. Пациенты получали парацетамол/ацетаминофен для использования в качестве лекарственного средства для неотложной терапии, предоставляемого в ходе исследования. В случае неадекватного облегчения LBP парацетамол/ацетаминофен принимался по мере необходимости в соответствии с местным стандартом медицинской помощи до максимальной общей дозы 2600 мг в день, начиная с визита предварительной рандомизации до недели 16.

Пациенты имели среднесуточный балл по шкале LBPI NRS ≥ 4 в течение периода до рандомизации, чтобы иметь право на участие в исследовании. Пациенты не должны были использовать парацетамол/ацетаминофен в течение 48 ч до начала планового визита исследования или во время визита исследования, чтобы свести к минимуму смешанное влияние лекарственных средств неотложной терапии на меры эффективности.

До того как пациенты были рандомизированы, должно было быть получено подтверждение, что не было никаких исключительных результатов по МРТ поясничного отдела или любой МРТ тазобедренного или коленного суставов с баллом KL>3.

Период лечения (день 1 - неделя 16): период лечения начинался в день визита рандомизации (исходный уровень/1-й день) и продолжался до визита на неделе 16. Пациенты, которые соответствовали критериям входа в исследование, были рандомизированы и получали оценки исходного уровня при визите в день 1. Для пациентов, рандомизированных для введения SC, нагрузочная доза, эквивалентная 2-кратной поддерживающей дозе, вводилась в день 1.

Пациенты, рандомизированные на группы введения по 6 мг или 9 мг фасинумаба SC Q4W и плацебо IV 9 мг Q8W, получали 4 инъекции SC фасинумаба (в 1-й день [нагрузочная доза SC]) и в недели 4, 8 и 12) и 2 дозы соответствующего плацебо IV (день 1 и неделя 8).

Пациенты, рандомизированные на группы введения по 9 мг фасинумаба IV Q8W и 9 мг плацебо SC Q4W, получали 2 инфузии фасинумаба (1-й и 8-й дни) и 4 дозы плацебо, совпадающего с SC фасинумаба (1-й день [нагрузочная доза SC]) и недели 4, 8 и 12).

Пациенты, рандомизированные на группы введения по 6 мг или 9 мг фасинумаба SC Q4W и плацебо IV 9 мг Q8W, получали 4 дозы соответствующего плацебо фасинумаба SC (в 1-й день [нагрузочная доза SC]) и в недели 4, 8 и 12) и 2 дозы соответствующего плацебо IV (день 1 и неделя 8).

Исследуемое лекарственное средство (фасинумаб или плацебо) вводили на месте исследования. Пациенты наблюдались в клинике в течение приблизительно 2 часов после внутривенного введения исследуемого лекарственного средства и в течение 1 часа после введения SC для подтверждения реакции гиперчувствительности.

Парацетамол/ацетаминофен принимался в качестве лекарственного средства неотложной терапии в случае недостаточного облегчения LBP, как описано ранее. Использование парацетамола/ацетаминофена было запрещено в течение 48 часов до начала каждого планового визита, чтобы свести к минимуму смешанное влияние лекарственного средства неотложной терапии на показатели исследования.

Каждый день пациенты сообщали о своих балльных оценках LBPI, используя NRS, и об их ежедневном использовании лекарственных средств неотложной терапии для LBP в EDiary.

Оценки эффективности и безопасности были выполнены, как указано. Потенциальные события деструктивной артропатии отслеживались по клиническим признакам и симптомам обострения боли в суставах во время исследования (например, с помощью анкеты о боли в суставах и визуализации). Потенциальные явления дисфункции симпатической нервной системы отслеживались в течение всего исследования с помощью анкеты о вегетативных симптомах.

Период наблюдения (визиты с 20 по 36 неделю). Период наблюдения начинался после визита на неделе 16 и продолжался до визита на неделе 36.

В течение периода наблюдения проводились оценки безопасности и эффективности. Потенциальные явления деструктивной артропатии и симпатической нервной дисфункции контролировались, как описано ранее.

Был применен комплексный подход к управлению рисками для 2 нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI), деструктивной артропатии и дисфункции симпатической нервной системы.

Для того чтобы отслеживать результаты для потенциальных случаев деструктивной артропатии, если пациент должен пройти операцию по полной замене сустава (TJR) во время исследования, ему было предложено совершить визит досрочного прекращения исследования до окончания операции, если это вообще возможно, и вернуться для последующего наблюдения после операции.

Отбор пациентов.

В исследование был включен приблизительно 141 пациент в каждой из 4 групп лечения, в общей сложности приблизительно 563 рандомизированных пациента в местах проведения исследования в Соединенных Штатах, Канаде и Европе.

Приемлемыми пациентами для этого исследования были мужчины и женщины ≥ 35 лет с хроническим LBP, у которых в анамнезе было неадекватное облегчение боли или непереносимость современной анальгетической терапии.

Критерии включения: Пациент должен соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование: (1) мужчина или женщина в возрасте ≥ 35 лет при скрининговом визите; (2) Предоставить подписанное информированное согласие; (3) индекс массы тела ≤ 39 ; (4) Клинический диагноз хронической LBP от умеренной до сильной (нерадикулопатической) в течение ≥ 3 месяцев (до скринингового визита), согласно оценке (a) Квебекской целевой группы категории 1 (боль без иррадиации) или категории 2 (боль с проксимальной иррадиацией выше колена), (b) Первичной локализации боли между 12-м грудным позвонком и нижней ягодичной складкой (c) Как привизите скрининга, так и при визите рандомизации балл LBPI NRS ≥ 4 за предыдущие 24 часа, (d) Во время периода до рандомизации, среднесуточный балл LBPI ≥ 4 , (e) При скрининговом визите, PGA LBP удовлетворительно, плохо или очень плохо; (5) В анамнезе регулярное применение обезболивающих препаратов, таких как NSAID,

ингибиторы COX-2, опиоиды, парацетамол/ацетаминофен или их комбинации, и включает (а) прием лекарственного средства > 4 дней в неделю в течение месяца, предшествующего скринингу, (б) готовность прекратить использование текущих опиоидных болеутоляющих препаратов, начиная с визита пре-рандомизации, до 16-й недели учебного визита, (с) готовы прекратить применение болеутоляющих NSAID (пероральных или местных), начиная с визита предварительной рандомизации до 16 недель после последней дозы исследуемого препарата, (6) В анамнезе неадекватное обезболивание или непереносимости анальгетиков, используемых для хронической LBP, как определено с помощью: (а) непереносимости или неадекватного обезболивания от парацетамола/ацетаминофена, и (б) непереносимости или неадекватного обезболивания по меньшей мере от одного перорального NSAID и с) непереносимости или неадекватного облегчения боли по меньшей мере от одного опиоида, нежелание принимать опиоидную терапию или отсутствие доступа к опиоидной терапии; (7) готовности и возможности соблюдать визиты в клинику и процедуры, связанные с исследованием; (8) способности понимать и заполнять анкеты, связанные с исследованием.

Критерии исключения: пациент, который удовлетворял любому из следующих критериев, был исключен из исследования: (1) пропущено четыре или более последовательных ввода данных LBPI NRS в период предварительной рандомизации; (2) в анамнезе целевая группа Квебека > 2 (боль с проксимальной иррадиацией выше колена) пояснично-крестцовая радикулопатия в течение последних 2 лет до скринингового визита; (3) данные по базовой магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника (или рентген поясничного отдела позвоночника, если требуется) стеноз позвоночника от средней до тяжелой степени, грыжа диска с существенным невральным нарушением, недавний перелом позвоночника, активный деструктивный процесс или выраженная сегментарная нестабильность (что выявлено отеком костного мозга или изменением типа Modic I, соответственно); (4) в анамнезе серьезная травма или операция на спине за последние 6 месяцев до осмотра; (5) в анамнезе ревматоидный артрит, рассеянный склероз, серонегативная спондилоартропатия, болезнь Педжета позвоночника, таза или бедра, фибромиалгия, опухоли или инфекции спинного мозга; (6) использование опиоидов с пролонгированным высвобождением или опиоидов пролонгированного действия, таких как оксикодон с контролируемым высвобождением, оксиморфон с пролонгированным высвобождением, гидроморфон, трансдермальный фентанил или метадон в течение 3 месяцев до скринингового визита; (7) использование ингибитора обратного захвата моноаминов, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина для лечения боли в течение 4 недель до скринингового визита; (8) Системные (т.е. пероральные или внутримышечные) кортикостероиды или внутрисуставные инъекции кортикостероидов в течение 30 дней до скринингового визита; (9) эпидуральные инъекции стероидов в течение 3 месяцев до скринингового визита; (10) инъекции ботокса для LBP в течение 6 месяцев до скринингового визита; (11) в анамнезе или в настоящее время субхондральный остеопоротический перелом или другие признаки деструктивной артропатии на рентгене или МРТ; (12) запланирована операция по замене сустава в течение периода исследования; (13) в анамнезе или в настоящее время при скрининговом визите вегетативная невропатия, диабетическая невропатия или другая периферическая невропатия; (14) доказательство вегетативной невропатии при скрининговом визите, как определено в Обследовании вегетативных симптомов; (15) плохо контролируемый диабет (HbA1c > 9,0%) при скрининговом визите; (16) известно из анамнеза заражение вирусом иммунодефицита человека; (17) Частота сердечных сокращений в покое < 50 ударов в минуту (bpm) при визитах скрининга, предварительной рандомизации или рандомизации; (18) в анамнезе или в настоящее время блокада сердца 2-й или 3-й степени, блокада сердца 1-й степени с аномальным QRS или бифасцикулярная блокада по ЭКГ при скрининговом визите; (19) в анамнезе или в настоящее время синдром грушевидной мышцы; (20) в анамнезе или в настоящее время ортостатическая гипотония при скрининговом визите или при визите исходного уровня; (21) плохо контролируемая артериальная гипертензия: (а) систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст. при скрининговом визите; (б) систолическое артериальное давление от 160 до 179 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление от 100 до 109 мм рт. ст. при скрининговом визите, и в анамнезе повреждение конечных органов (включая анамнез гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), заболевания периферических артерий и ретинопатии от умеренной до сильной степени (кровоизлияния или экссудаты, папиллома); (22) Застойная сердечная недостаточность с классификацией сердца NY стадии 3 или 4; (23) инфаркт миокарда, острые коронарные синдромы, ТИА или инсульт в течение последних 12 месяцев до скринингового визита; (24) значительное сопутствующее заболевание, включая, но не ограничиваясь этим, психиатрическое, сердечное, почечное, печеночное, неврологическое, эндокринологическое, метаболическое или лимфатическое заболевание, которое, по мнению исследователя, отрицательно повлияет на участие пациента в исследовании; (25) новое серьезное заболевание, диагностированное в течение 2 месяцев до скринингового визита; (26) известный анамнез заражения вирусом гепатита В. Пациенты с гепатитом В в анамнезе имели право на участие, если имелись документы о наличии отрицательного теста на поверхностный антиген гепатита В и положительного теста на анти-

тела к поверхностному антигену вируса гепатита В; (27) известный анамнез болезни заражения вирусом гепатита С. Пациенты с гепатитом С в анамнезе имели право на участие, если имелись документы об отрицательном тесте на РНК вируса гепатита С; (28) в анамнезе или в настоящее время злокачественные новообразования в течение последних 5 лет до скринингового визита, за исключением пациентов, которые были успешно подвергнуты лечению без рецидивов > 1 года с базально-клеточным или плоскоклеточным раком кожи или раком шейки матки in-situ; (29) известная аллергия или чувствительность к доксициклину или родственным соединениям или моноклональным антителам; (30) в анамнезе (в течение 5 лет до визита скрининга) алкоголизм в настоящее время, злоупотребление алкоголем, токсикомания или злоупотребление назначенными обезболивающими препаратами; (31) в анамнезе применение каннабиса для лечения боли в течение последних 6 месяцев до скринингового визита; (32) в анамнезе госпитализация по поводу депрессии или попытки самоубийства в течение 5 лет или активная тяжелая депрессия при скрининговом визите; (33) компенсация действующего или ожидающего решения работника, судебный процесс, инвалидность или любое другое денежное урегулирование, связанное с LBP; (34) постоянное участие в клиническом исследовании, оценивающем другое исследуемое лекарственное средство, или получение другого исследуемого продукта в течение 30 дней или 5 периодов полужизни, в зависимости от того, что продолжительнее; (35) воздействие антителом против NGF в течение 6 месяцев до скринингового визита или известная чувствительность или непереносимость антител против NGF; (36) беременные или кормящие женщины; (37) Женщины с детородным потенциалом, которые имели положительный результат теста на беременность или не имели результата теста на беременность на исходном уровне; (38) Женщины с детородным потенциалом, которые не желали использовать приемлемые методы контрацепции во время исследования и в течение 20 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Приемлемые методы контрацепции включают комбинированную (содержащую эстроген и прогестерон) гормональную контрацепцию, связанную с ингибированием овуляции (пероральная, интравагинальная или трансдермальная); гормональная контрацепция, содержащая только прогестерон, связанная с подавлением овуляции (пероральная, инъекционная или имплантируемая); внутриматочное устройство; внутриматочная система высвобождения гормонов; двусторонняя окклюзия маточных труб; вазэктомизированный партнер; сексуальное воздержание; или презерватив в сочетании с колпачком, диафрагмой или губкой со спермицидом (контрацепция с двойным барьером).

Лечение исследования.

Пациенты были рандомизированы в 1 из следующих 4 групп лечения: (а) фасинумаб 6 мг SC Q4 W (каждые 4 недели) и плацебо 9 мг IV Q8W (каждые 8 недель); (b) фасинумаб 9 мг SC Q4W и плацебо 9 мг IV Q8W; (c) фасинумаб 9 мг в/в Q8W и плацебо 9 мг в/в Q4W; (d) плацебо 6 мг или 9 мг SC Q4W и плацебо 9 мг IV Q8W.

Пациенты, рандомизированные в группы лечения 1 или 2 (6 мг или 9 мг фасинумаба), получали инъекции SC фасинумаба в 1-й день и в недели 4, 8 и 12, в общей сложности 4 дозы. Эти пациенты также получали плацебо IV в день 1 и на неделе 8. Для пациентов, рандомизированных для введения SC, нагрузочная доза, эквивалентная 2-кратной поддерживающей дозе, вводилась SC в первый день.

Пациенты, рандомизированные в группы лечения 3 или 4, получали плацебо, параллельное с SC фасинумаба, включая нагрузочную дозу в 1-й день.

Пациенты, рандомизированные в 3-ю группу лечения, получали внутривенно инфузии фасинумаба (9 мг) в 1-й и 8-й день в общей сложности 2 дозы. Пациенты, рандомизированные в группы лечения 1, 2 или 4, получали плацебо, параллельно с IV фасинумаба.

Исследуемое лекарственное средство (фасинумаб или плацебо) вводили на месте исследования после завершения всех процедур визита исследования. Все инъекции SC проводили в область живота или бедра. На 1-й и 8-й визиты пациенты сначала получали инъекцию SC, а затем инфузию IV. После IV-введения исследуемого лекарственного средства пациенты наблюдались в клинике в течение приблизительно 2 часов для выявления реакции гиперчувствительности и в течение 1 часа после SC-дозирования. Инструкции по введению исследуемого лекарственного средства были приведены в руководстве аптеки. Дозы исследуемого лекарственного средства давали в течение \pm 7 дней от запланированной даты введения. Если допустимое отклонение от графика было пропущено, дозу не вводили. Следующую дозу вводили в следующую запланированную дату введения.

Терапия неотложной помощи: предоставленные в исследовании парацетамол/ацетаминофен был единственным допустимым лекарственным средством неотложной терапии для LBP во время исследования от визита предварительной рандомизации до конца лечения (неделя 16).

Способ оценки лечения.

Приблизительно 563 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на 4 группы лечения в соответствии с заранее определенной схемой центральной рандомизации, созданной и предоставленной персоналу места исследования с помощью интерактивной системы голосового ответа (IVRS). Рандомизацию стратифицировали по шкале оценки LBPI NRS на исходном уровне, длительности хронической LBP и максимальному баллу K-L в любом коленном или тазобедренном суставе при скрининге.

Пациенты исследования, основные исследователи и персонал места проведения исследования оставались слепыми по отношению ко всем рандомизированным назначениям на протяжении всего исследо-

вания, если только не было необходимости отмены связи из-за неотложной медицинской помощи или из-за любого другого значимого медицинского события (например, беременности).

Популяция анализа.

Модифицированная популяция назначенного лечения (MITT) включает всех рандомизированных пациентов, которые получали какое-либо исследуемое лекарственное средство. Анализ на основе MITT, включает данные до 5 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов, включенных в популяцию для анализа. Конечные точки эффективности анализировали с использованием популяции MITT.

Популяция для полного анализа (FAS) включает всех рандомизированных пациентов и основана на назначенном лечении (как рандомизированное). Конечные точки эффективности также анализировали с использованием FAS.

Популяция для анализа безопасности (SAF) включает всех рандомизированных пациентов, которые получали какое-либо исследуемое лекарственное средство; это основано на полученном лечении (как лечили). Соблюдение режима лечения/введения и все показатели клинической безопасности анализировали с использованием SAF.

Сопутствующая терапия.

Любое лечение, проводимое от скрининга до конца исследования (неделя 36), считалось сопутствующим лечением. Оно включало лекарственные средства, которые принимались до исследования и прием которых продолжался в течение исследования.

Разрешенная терапия.

Пациенты, получающие терапию лекарственными средствами на постоянной основе, должны были получать стабильную дозу такого лекарства в течение по крайней мере 30 дней до скринингового визита. Ингибиторы обратного захвата моноаминов были разрешены для лечения, не связанного с болью, типа трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина. Пациенты должны были проходить терапию в течение по меньшей мере 8 недель подряд и принимать стабильную дозу в течение по меньшей мере 4 недель до скринингового визита и в течение запланированной продолжительности участия пациента в исследовании.

Низкие дозы аспирина (до 100 мг/сут) для профилактики сердечных заболеваний также были разрешены. Парацетамол/ацетаминофен, принимаемые четко для лечения не-LBP, также были разрешены. О парацетамоле/ ацетаминофене, принимаемых для облегчения не-LBP, сообщалось как о сопутствующем лечении. Другими разрешенными лекарственными средствами были глюкозамин, хондроитин сульфат и лекарственные средства неотложной терапии. Местные стероиды и местные анальгетики, не являющиеся NSAID, также были разрешены.

Физиотерапия и мануальная терапия или альтернативная терапия (такая как иглоукалывание) были разрешены, если их использование было стабильным в течение месяца, предшествующего скрининговому визиту, и ожидалось, что оно останется стабильным на протяжении всего исследования.

Запрещенная терапия.

Пациентам, которые соответствовали исходным критериям соответствия при скрининговом визите, было предложено прекратить прием их текущих NSAID (перорально или местно; кроме аспирина до 100 мг/день, который был разрешен для профилактики сердечных заболеваний) и опиоидных анальгетиков, начиная с визита предварительной рандомизации.

Опиоидные анальгетики (включая трамадол) были запрещены в течение 16 недель визита исследования. Пациентам было рекомендовано не принимать сопутствующие препараты, содержащие NSAID (перорально или местно, за исключением до 100 мг/сут аспирина, который был разрешен для профилактики заболеваний сердца) в течение как минимум 16 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Список лекарственных средств, содержащих NSAID, приведен в справочном руководстве исследования.

Другими исключенными лекарственными средствами были: любой другой исследуемый агент; Циклоспорин; азатиоприн; лекарственная марихуана; Антагонисты фактора некроза опухолей; Кортикостероиды (местные и ингаляционные составы разрешены); тоцилизумаб; абатасепт; Циклобензаприн, каризопродол, орфенадрин, тизанидин; Мышечные релаксанты.

Процедуры исследования.

Оценки и процедуры исследования представлены в зависимости от периода исследования и визита на фиг. 1 и 2. График наблюдения в связи с операцией TJR во время исследования представлен на фиг. 3. Процедуры, выполняемые только при скрининговом визите, визите предварительной рандомизации или при визите исходного уровня/рандомизации, представлены ниже.

Информированное согласие.

Все пациенты должны были подписать и датировать форму информированного согласия (ICF), одобренную Институтским наблюдательным советом (IRB) или одобренную Комитетом по этике (EC), перед выполнением любых процедур исследования.

История болезни.

Исследователь или назначенное им лицо брали полную историю болезни, которая включала информацию о сопутствующих заболеваниях и степени тяжести для каждого состояния без изменений.

История лекарственного средства.

Исследователь или назначенное им лицо опрашивали пациентов о приеме лекарственных средств, которые они принимали (история лекарственного средства), включая информацию об их способности переносить лекарственное средство, и записывали информацию на eCRF для этой цели.

Оценка детородного потенциала.

Каждую пациентку оценивали на детородный потенциал. Считалось, что женщины обладают детородным потенциалом, за исключением следующих случаев: они были в постменопаузе, или у них была перевязка маточных труб, двусторонняя овариэктомия, двусторонняя сальпингэктомия или гистерэктомия. У женщин ≥ 59 лет постменопаузальный период определяется как минимум 12 непрерывных месяцев спонтанной аменореи. У женщин ≤ 59 лет постменопаузальный период определяется как минимум 12 непрерывных месяцев спонтанной аменореи с уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке > 40 МЕ/л и уровнями эстрадиола в сыворотке < 5 нг/дл.

Инструктаж по ведению электронного дневника: когда во время периода скрининга была определена исходная пригодность пациента к участию в исследовании, пациенты возвращались к месту визита предварительной рандомизации. В этот визит пациенты были проинструктированы об использовании NRS для оценки их боли LBP, и их инструктировали по ведению электронного дневника, чтобы сообщать об их оценке LBP NRS и об их ежедневном использовании парацетамола/ацетаминофена для боли LB.

Оценка периферической по отношению к центральной боли.

Пациенты самостоятельно заполняли анкету для оценки периферической боли по отношению к центральной боли для оценки периферической и центральной природы их боли в определенные моменты времени.

Оценка нейропатической и ноцицептивной боли.

Пациенты заполняли анкету rainDETECT для оценки нейропатической и ноцицептивной природы их боли в указанные моменты времени. Анкета заполнялась самостоятельно и состояла из 7 вопросов, касающихся качества симптомов нейропатической боли. Первые 5 вопросов задавались о градации боли по 6-балльной шкале Лайкерта (0=никогда; 1=едва замечен; 2=слегка; 3=умеренно; 4=сильно; 5=очень сильно). Вопрос 6 задавался о характере болевого течения (с оценкой от -1 до 2), а вопрос 7 задавался об иррадирующей боли, отвечали "да" или "нет" (с оценкой 0 или 2, соответственно).

Процедуры эффективности.

Ежедневная цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли в пояснице (LBPI NRS): при скрининговом визите и при визите предварительной рандомизации исследователь или назначенное лицо вводили балльную оценку LBPI NRS, характеризующую боль за последние 24 часа, в электронную индивидуальную регистрационную карту (eCRF) на основе отчета пациента. После подтверждения исходной пригодности, начиная с визита предварительной рандомизации и заканчивая визитом исследования на 16-ой неделе, пациенты сообщали о балльной оценке LBPI по шкале NRS в электронном дневнике каждый день примерно в 6 ч вечера. Копия оценки была предоставлена в справочном руководстве исследования.

Анкета Роланда Морриса по инвалидности (RMDQ).

RMDQ - это широко используемый показатель состояния здоровья для LBP (Roland, MO et al., (1983), Spine 8: 141-144). Он измеряет боль и функцию, используя 24 пункта, описывающих ограничения в повседневной жизни, которые могут быть вызваны LBP. Оценка RMDQ - это общее количество контролируемых пунктов, то есть минимум от 0 максимум до 24. Пациенты заполняли анкету в указанные моменты времени.

Глобальная оценка пациентов с болью в пояснице (PGA LBP).

PGA LBP - это оценка состояния пациента по 5-балльной шкале Лайкерта (1=очень хорошо; 2=хорошо; 3=хорошо; 4=плохо и 5=очень плохо). Пациенты заполняли шкалу оценки в указанные моменты времени.

Краткая форма (36). Обследование состояния здоровья (SF-36).

SF-36 - это самообследование общего состояния здоровья. Оно измеряет 8 сфер здоровья: физическое функционирование, ограничения функций из-за физического здоровья, телесные боли, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ограничения функций из-за эмоциональных проблем и психического здоровья. Это дает шкалу оценки для каждой из этих 8 сфер здоровья, и 2 сводных показателей физического и психического здоровья: сводка по физическим компонентам и сводка по психическим компонентам. Пациенты заполняли анкету в указанные моменты времени.

Исследование сна по шкале. Исследование медицинских результатов (MOS).

"MOS исследование сна" - это исследование в виде самостоятельно заполняемой анкеты из 12 вопросов на предмет сна (Hays, RD (1992), Sleep Measures. In A.L. Stewart & J.E. Ware (eds.), Measuring

functioning and well being: The Medical Outcomes Study approach (pp. 235-259), Durham, NC: Duke University Press). Пациенты заполняли анкету в указанные моменты времени.

EQ-5D-5L.

EQ-5D-5L - это стандартизированный показатель состояния здоровья, разработанный Группой EuroQoI для обеспечения простого, общего показателя состояния здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D-5L, как показатель качества жизни, связанного со здоровьем, определяет здоровье по 5 направлениям: подвижность, самообслуживание, обычные виды деятельности, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Каждое направление имеет 3 порядковых уровня серьезности: "нет проблем" (1), "некоторые проблемы" (2), "серьезные проблемы" (3). Общее состояние здоровья определяется как 5-значное число. Состояния здоровья, определенные 5-мерной классификацией, могут быть преобразованы в соответствующие показатели шкалы, которые количественно определяют состояние здоровья, где -0,594 означает "серьезные проблемы", а 1 означает "нет проблем". Пациенты заполняли анкету в указанные моменты времени.

Процедуры, связанные с безопасностью.

Медицинское обследование. Пациенты проходили тщательное и полное медицинское обследование, включая исследование колен, бедер и плеч в указанные моменты времени. Были приняты меры для изучения и оценки любых отклонений, которые могут присутствовать, как указано в истории болезни пациента. Измерения роста и массы пациента были записаны в указанные моменты времени.

Жизненно важные признаки: данные жизненно важных признаков, включая температуру, кровяное давление сидя, пульс и дыхание, собирали в указанные моменты времени. Пульс измерялся в течение 1-минутного периода. Во время визитов, когда вводили исследуемое лекарственное средство, жизненно важные показатели измеряли до введения исследуемого лекарственного средства. Если пульс был менее 45 ударов в минуту, ЭКГ с непрерывным фрагментом получали для подтверждения частоты сердечных сокращений и ритма.

Электрокардиограмма: стандартную ЭКГ в 12 отведениях выполняли в указанные моменты времени. Частоту сердечных сокращений регистрировали по желудочковому ритму, и интервалы PR, QRS и QT, QTc записывались. Данные ЭКГ были прочитаны с помощью центрального эксперта.

Анкета боли в суставах: Анкета боли в суставах заполнялась пациентом в указанные моменты времени. Для каждого коленного, тазобедренного и плечевого суставов пациенту предлагалось указать, испытывал ли он боль.

Обследование вегетативных симптомов. Признаки и симптомы вегетативной дисфункции оценивались исследователем в указанные моменты времени.

Оценка ортостатического артериального давления. Оценку ортостатического артериального давления проводили в указанные моменты времени. Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или снижение диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после стояния по сравнению с артериальным давлением из положения лежа на спине (Kaufmann, H. (1996), *Clin Auton Res* 6:125-6126).

Неврологическая оценка: полное или краткое неврологическое обследование проводили в указанные моменты времени. Неврологические данные на исходном уровне, которые не были исключительными, были зарегистрированы в истории болезни. Результаты при последующих визитах были оценены исследователем, чтобы определить, должны ли они быть записаны как АЕ. Неврологическое обследование охватывало следующие области: двигательные, сенсорные, черепные нервы, рефлексы и координацию/баланс, и проводилось любым квалифицированным врачом в месте проведения исследования. По возможности, тот же врач, который проводил неврологическое обследование на исходном уровне, продолжал проводить обследования данного пациента. Исследователь направлял пациентов с постоянными или ухудшающимися неврологическими симптомами для неврологической консультации, если это клинически показано.

Получение изображений: рентгенограммы крупных суставов (колени, бедра и плечи) были сделаны с использованием стандартного подхода в указанные моменты времени. Проводили МРТ любого тазобедренного или коленного сустава с исходным показателем KL ≥ 3 при скрининге. Кроме того, рентгенограммы и/или МРТ выполняли для любого сустава после сообщения о клинически значимом ухудшении или обострении боли в этом суставе.

Рентгенограммы: Проводили рентгенограммы с нагрузкой (стоя) задних и передних конечностей обеих коленей в полусогнутом положении и передне-задние рентгенограммы обоих бедер и обоих плеч. Рентгенограммы коленей, бедер и плеч отправляли центральному эксперту и оценивали для подтверждения отсутствия деструктивной артропатии, субхондрального остеопоротического перелома или остеонекроза.

МРТ.

МРТ поясничного отдела позвоночника выполняли с использованием стандартных последовательностей сбора данных в указанный момент времени для оценки следующих признаков: дегенерация или грыжа диска, потеря сигнала и высоты диска, изменения Modic в концевой пластине, отек костного мозга, центральный субартикулярный или фораминальный стеноз, спондилолистез, спондилолиз и артропатия фасеточных суставов. Если МРТ предполагала деструктивный или нестабильный процесс позвоноч-

ника, то требовались рентгенограммы сгибания/разгибания. МРТ любого тазобедренного или коленного сустава с показателем исходного уровня $KL \geq 3$ получали в указанные моменты времени. Перед рандомизацией испытуемых МРТ были отправлены в центральное считывающее устройство и оценены для подтверждения отсутствия признаков деструктивной артропатии или других исключительных признаков.

Процедуры, подлежащие выполнению только в случае операции по полной замене сустава (TJR).

В случае если пациент должен был быть подвергнут операции TJR во время исследования, то пациент совершал визит досрочного прекращения исследования (оценки недели 16 или 36, как указано, и процедуры, изложенные в графике событий для последующей операции TJR). Визит досрочного завершения исследования следовало совершить до операции TJR, если это вообще возможно. Все результаты, о которых сообщали пациенты, касающиеся боли, должны были быть выполнены до медицинского обследования.

В случае если визит досрочного прекращения исследования не был выполнен до операции, то получали стандартные предоперационные изображения сустава с TJR и предоставляли центральному поставщику изображений. Визуализация всех других суставов в ходе процедур визита досрочного прекращения исследования была проведена после операции во время первого визита исследования по наблюдению за TJR, если это не было сделано до операции.

Шкала оценки функции коленного сустава (Knee Society Score): Шкала оценки функции коленного сустава KSS - это заполненная исследователем анкета, которую используют для объективного измерения способности пациента функционировать до и после тотальной артропластики коленного сустава (Insall, JN et al., (1989) *Clin Ortho Relat Res Nov* (24*)): 13-14.

Шкала Харриса оценки тазобедренного сустава.

Шкала Харриса оценки тазобедренного сустава - это заполненная исследователем анкета, которую используют для объективного измерения способности пациента функционировать до и после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Harris, WH, et al. (1969), *J Bone Joint Surg Am Jun*; 51 (4): 737-755).

Лабораторное тестирование.

Центральная лаборатория анализировала все лабораторные образцы для скрининга и в период участия в исследовании для биохимического анализа крови, гематологии, HbA1c, анализа мочи и серологический тест на беременность. Тестирование мочи на беременность проводили на месте проведения исследования с использованием наборов, предоставленных центральной лабораторией.

Другие лабораторные тесты.

Образцы сыворотки и мочи для тестирования на беременность были собраны у женщин с детородным потенциалом. Во время визитов исследования дозирования тест мочи на беременность проводили до введения исследуемого лекарственного средства. В случае положительного результата теста мочи на беременность пациентка должна иметь серологический тест на беременность с отрицательным результатом, чтобы продолжить участие в исследовании.

Для оценки постменопаузального статуса у женщин ≤ 59 лет были взяты образцы сыворотки для тестирования на уровни FSH и уровни эстрадиола для анализа в центральной лаборатории.

Аномальные лабораторные показатели и лабораторные побочные эффекты: все лабораторные значения были рассмотрены исследователем или уполномоченным лицом. Значительно аномальные тесты повторяли, чтобы подтвердить природу и степень аномалии.

Клиническую значимость аномального значения теста в контексте изучаемого заболевания определял исследователь.

Фармакокинетические и связанные с антителом процедуры.

Измерения концентрации лекарственного средства и антител против лекарственного средства. Собирали образцы сыворотки и плазмы для измерения концентрации лекарственного средства, а любые неиспользованные образцы, собранные для измерения концентрации лекарственного средства, использовали для исследования биомаркеров или для исследования неожиданных нежелательных явлений. Образцы тестировали на предмет измерения антител против лекарственных средств.

Оценка безопасности.

Безопасность оценивали на протяжении всего исследования путем мониторинга нежелательных явлений (AE) и серьезных нежелательных явлений (SAE).

Нежелательное явление - это любое нежелательное медицинское явление у пациента, которому вводят исследуемое лекарственное средство, которое может иметь или не иметь причинную связь с исследуемым лекарственным средством. Следовательно, AE может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (включая аномальный лабораторный результат), симптомом или заболеванием, временно связанным с использованием исследуемого лекарственного средства, независимо от того, считается ли оно связанным с исследуемым лекарственным средством.

AE также включают в себя любое ухудшение (то есть любое клинически значимое изменение частоты и/или интенсивности) ранее существовавшего состояния, которое временно связано с использованием исследуемого препарата.

Серьезное нежелательное явление - это любое неблагоприятное медицинское событие, которое при любой дозе приводит к смерти; опасно для жизни; требует стационарной госпитализации или продления существующей госпитализации; приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности; это врожденная аномалия/врожденный дефект; или является важным медицинским событием. Все SAE были сообщены спонсору в течение 24 ч.

Кроме того, лабораторные параметры безопасности, параметры признаков жизнедеятельности, параметры электрокардиографии (ЭКГ) с 12 отведениями и параметры физического обследования были измерены на протяжении всего исследования. Это было отмечено выше.

Мониторинг нежелательных явлений, представляющих особый интерес.

Деструктивная артропатия.

Потенциальные события деструктивной артропатии отслеживались по клиническим признакам и симптомам обострения боли в суставах во время исследования (например, с помощью анкеты о боли в суставах и визуализации). Клинически значимая новая или усиливающаяся боль в суставах в ходе этого исследования определяется как усиление боли в любом суставе, несмотря на лечение анальгетиками, которое длится по меньшей мере 2 недели (или менее по усмотрению исследователя). Если пациент сообщил о таком усилении боли в каком-либо суставе, то введение исследуемого лекарственного средства отменяли, и пациента осматривал ведущий исследователь. Проводили визуализацию пораженного сустава, а также любую дополнительную визуализацию, которая была сочтена целесообразной для понимания причины усиливающейся боли. Пациенты, у которых были обнаружены деструктивные артропатии, прекращали прием и направлялись на ортопедическую консультацию.

Дисфункция симпатической нервной системы.

Дисфункцию симпатической нервной системы контролировали на протяжении всего исследования посредством исследования вегетативных симптомов). Новое начало заболевания или ухудшение признаков и симптомов вегетативной дисфункции оценивались исследователем. В тех случаях, когда новые или ухудшающиеся симптомы были от умеренных до тяжелых или были клинически значимыми и не улучшались или не возвращались к исходному уровню через 2 недели (или менее по усмотрению исследователя), прием исследуемого лекарственного средства откладывали, и пациента направляли к специалисту. Прием исследуемого лекарственного средства окончательно прекращали по любому из следующих: (a) свидетельство симпатической дисфункции, по мнению специалиста; (b) подтвержденная частота сердечных сокращений ниже 45 ударов в минуту; (c) новый приступ блокады сердца; (d) обморок, где нет явной этиологии; (e) ортостатическая гипотензия.

Переменные исследования.

Характеристики исходного уровня включали стандартную демографию (например, возраст, расу, массу, рост и т.д.), характеристики заболевания, включая балльную оценку LBPI по шкале NRS на исходном уровне, длительность хронической боли в спине, максимальный показатель KL в любом коленном или тазобедренном суставе при скрининге, использование парацетамола/ацетаминофена в качестве лекарственного средства неотложной терапии в период предварительной рандомизации, история болезни и история болезни для каждого пациента.

Первичные и вторичные конечные точки.

Первичной конечной точкой в исследовании было изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в среднесуточном балле по шкале LBPI NRS.

Вторичные конечные точки.

Вторичные конечные точки: (1) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в общей балльной оценке по шкале RMDQ; (2) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке LBP по шкале PGA; (3) Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 2, 4, 8 и 12 в балльной оценке LBPI по шкале NRS.

Конечные точки безопасности: (1) процент пациентов, сообщивших о TEAE; (2) частота образования антител против фасинумаба.

Исследовательские конечные точки: изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в проценте пациентов, которые были респондерами, определено снижением на 30% и снижением на 50% для: (1) среднесуточной балльной оценки LBPI по шкале NRS; (2) общей балльной оценки по шкале RMDQ; (3) балльной оценке LBP по шкале PGA; (4) Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 балльной оценки сна по подшкале MOS; (5) Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в балльной оценке по шкале SF-36; (6) Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в EQ-5D-5L; (7) Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в проценте пациентов, которые используют лекарственные средства неотложной терапии от LBP.

Фармакокинетические переменные: переменные PK могут включать, но не ограничиваются, сыровоточную концентрацию фасинумаба в запланированные моменты времени.

Переменные антитела против лекарственного средства: образцы для оценки ADA были собраны в начале исследования и при последующих визитах.

Анализ на эффективность.

Первичный анализ эффективности: статистические тесты были двусторонними при уровне значимости 0,05. Первичные переменные эффективности были проанализированы с использованием подхода

повторных измерений модели смешанного эффекта (MMRM). Модель включала страты рандомизации, соответствующие исходные данные, лечение, визит и лечение по взаимодействию между визитами. Метод наименьших квадратов означает оценки среднего изменения от исходного уровня до 16-й недели, а также различия оценок между дозами фасинумаба и плацебо с соответствующими им стандартными ошибками, р-значениями и соответствующими 95% доверительными интервалами, которые были получены из модели MMRM. Анализы чувствительности выполняли одинаково для первичной и выбранной вторичной конечных точек с использованием PPS.

Вторичный анализ эффективности: тесты проводились с использованием 2-стороннего критерия с уровнем значимости 5% без корректировки множественности. Для анализа непрерывных переменных во вторичных конечных точках метод анализа был таким же, как и для первичных переменных. Для анализа категориальных переменных во вторичных конечных точках использовался подход Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированный по стратам рандомизации.

Анализ безопасности.

Анализ безопасности основывался на зарегистрированных АЕ, клинических лабораторных оценках и показателях жизнедеятельности. Между введением исследуемого лекарственного средства и окончанием исследования присутствовал временной интервал для детектирования какого-либо явления или отклонения. Данные, собранные за пределами этого интервала, были исключены из расчета описательной статистики и выявления отклонений для лабораторных оценок и показателей жизнедеятельности.

Нежелательные явления. Нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE), определяются как те, которые отсутствуют на исходном уровне или которые представляют обострение ранее существовавшего состояния в течение периода лечения. Все АЕ, о которых сообщалось в этом исследовании, были закодированы с использованием доступной в настоящее время версии Медицинского словаря по регуляторной деятельности (MedDRA®). Кодирование было до терминов самого низкого уровня. Перечисляли дословный текст, предпочтительный термин (PT) и первичный класс системы органов (SOC).

Жизненно важные признаки: (температура, пульс, артериальное давление и частота дыхания) суммировали с помощью данных исходного уровня и данных изменения относительно исходного уровня для каждого запланированного времени оценки с описательной статистикой.

Результаты лабораторных испытаний: суммировали с помощью данных исходного уровня и данных изменения относительно исходного уровня для каждого запланированного времени оценки с описательной статистикой

Результаты.

Подотчетность субъекта.

Табл. 2 суммирует наборы данных, которые были проанализированы. Пять рандомизированных пациентов не получали никакого исследуемого лекарственного средства и были исключены из анализа безопасности и анализа эффективности с использованием набора анализа MITT.

Таблица 2

Проанализированные наборы данных

Популяция пациентов	Плацебо	6 мг SC	9 мг SC	9 мг IV	Все R475	Всего
Популяция полного анализа (FAS)	141	141	140	141	422	563
Популяция модифицированного анализа «Intent to Treat» (MITT)	140	139	139	140	418	558
Популяция анализа безопасности (SAF)	140	139	139	140	418	558

Диспозиция исследования.

Приблизительно 30% (166/563) рандомизированных пациентов завершили последний визит в фазе лечения (визит на неделе 16) во время этого анализа. Среди них 6 пациентов прекратили лечение исследования на ранней стадии из-за нежелательного явления (3 пациента), решения врача (2 пациента) и отказа от участия (1 пациент). Табл. 3 суммирует диспозицию пациентов.

Таблица 3

Сводная информация о пациентах - FAS. Фасинумаб

	Плацебо (N=141)	6мг SC Q4W (N=141)	9мг SC Q4W (N=140)	9мг IV Q8W (N=141)	Объединенные (N=422)	Всего (N=563)
Рандомизированные пациенты	141	141	140	141	422	563
Рандомизированные пациенты, получавшие по меньшей мере 1	140 (99,3%)	139 (98,6%)	139 (99,3%)	140 (99,3%)	418 (99,1%)	558 (99,1%)

дозу исследуемого лекарственного средства						
Рандомизированные пациенты, завершившие визит на неделе 16 до уточнения FDA	39 (27,7%)	40 (28,4%)	42 (30%)	45 (31,9%)	127 (30,1%)	166 (29,5%)
Досрочно завершившие исследование?						
Нет	38 (27%)	39 (27,7%)	40 (28,6%)	43 (30,5%)	122 (28,9%)	160 (28,4%)
Да	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	5 (1,2%)	6 (1,1%)
Главная причина для досрочного завершения лечения						
Нежелательное явление	0	0	2 (1,4%)	1 (0,7%)	3 (0,7%)	3 (0,5%)
Решение врача	0	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	2 (0,5%)	2 (0,4%)
Прекращение по решению пациентом	1 (0,7%)	0	0	0	0	1 (0,2%)
Рандомизированные пациенты, не завершившие визит на неделе 16 до уточнения FDA	102 (72,3%)	101 (71,6%)	98 (70%)	96 (68,1%)	295 (69,9%)	397 (70,5%)
Досрочно завершившие исследование?						
Нет	60 (42,6%)	68 (48,2%)	76 (54,3%)	73 (51,8%)	217 (51,4%)	277 (49,2%)
Да	42 (29,8%)	33 (23,4%)	22 (15,7%)	23 (16,3%)	78 (18,5%)	120 (21,3%)
Главная причина раннего прекращения исследования						
Нежелательное явление	8 (5,7%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	4 (2,8%)	11 (2,6%)	19 (3,4%)
Смерть	0	1 (0,7%)	0	0	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Утрачен контакт для последующего наблюдения	4 (2,8%)	7 (5%)	1 (0,7%)	4 (2,8%)	12 (2,8%)	16 (2,8%)
Решение врача	7 (5%)	3 (2,1%)	3 (2,1%)	4 (2,8%)	10 (2,4%)	17 (3%)
Отклонение от протокола	4 (2,8%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	4 (0,9%)	8 (1,4%)
Прекращение по решению пациента	19 (13,5%)	16 (11,3%)	14 (10%)	10 (7,1%)	40 (9,5%)	59 (10,5%)

Дозировка и продолжительность.

Табл. 4 суммирует длительность воздействия исследуемого лекарственного средства в результате введения как SC, так и IV.

Таблица 4

Сводная информация. Продолжительности лечения-FAS

	Фасинумаб					
	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)	Объединенные (N=418)	Всего (N=558)
SC инъекция исследуемого лекарственного средства						
Продолжительность лечения (дни)						
n	140	139	139	140	418	558
Среднее (SD)	75,0 (33,95)	75,0 (33,77)	76,9 (34,55)	76,9 (34,77)	76,3 (34,30)	76,0 (34,18)
Медианное	82,0	83,0	83,0	84,0	83,0	83,0
Q1: Q3	49,5: 110,0	49,0: 111,0	49,0: 111,0	49,0: 112,0	49,0: 112,0	49,0: 112,0
Min: Max	28: 124	28: 122	28: 119	28: 120	28: 122	28: 124
Продолжительность лечения по категории, n(%)						
>=1 День до <29 Дней	33 (23,6%)	32 (23%)	33 (23,7%)	34 (24,3%)	99 (23,7%)	132 (23,7%)
>=29 Дней до <57 Дней	21 (15%)	29 (20,9%)	18 (12,9%)	20 (14,3%)	67 (16%)	88 (15,8%)
>=57 Дней до <85 Дней	26 (18,6%)	18 (12,9%)	26 (18,7%)	19 (13,6%)	63 (15,1%)	89 (15,9%)
>=85 Дней	60 (42,9%)	60 (43,2%)	62 (44,6%)	67 (47,9%)	189 (45,2%)	249 (44,6%)
Количество SC инъекций						
1	33 (23,6%)	32 (23%)	33 (23,7%)	34 (24,3%)	99 (23,7%)	132 (23,7%)
2	33 (23,6%)	32 (23%)	28 (20,1%)	28 (20%)	88 (21,1%)	121 (21,7%)
3	23 (16,4%)	26 (18,7%)	19 (13,7%)	22 (15,7%)	67 (16%)	90 (16,1%)
4	51 (36,4%)	49 (35,3%)	59 (42,4%)	56 (40%)	164 (39,2%)	215 (38,5%)
IV инфузия исследуемого лекарственного средства						
Продолжительность лечения (дни)						
N	140	138	139	140	417	557
Среднее (SD)	84,5 (27,96)	85,0 (28,38)	87,3 (27,90)	86,4 (28,13)	86,3 (28,09)	85,8 (28,04)
Медианное	105,0	105,0	107,0	106,0	106,0	105,0
Q1: Q3	56,0: 112,0	56,0: 112,0	56,0: 112,0	56,0: 112,0	56,0: 112,0	56,0: 112,0
Min: Max	56: 119	56: 119	56: 119	56: 120	56: 120	56: 120
Продолжительность лечения по категории, n(%)						
>=1 Дня до <29 Дней	0	0	0	0	0	0
	Фасинумаб					
	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)	Объединенные (N=418)	Всего (N=558)
>=29 Дней до <57 Дней	68 (48,6%)	67 (48,2%)	61 (43,9%)	64 (45,7%)	192 (45,9%)	260 (46,6%)
>=57 Дней до <85 Дней	0	0	0	0	0	0
>=85 Дней	72 (51,4%)	71 (51,1%)	78 (56,1%)	76 (54,3%)	225 (53,8%)	297 (53,2%)
Количество IV инъекций						
1	68 (48,6%)	67 (48,2%)	61 (43,9%)	64 (45,7%)	192 (45,9%)	260 (46,6%)
2	72 (51,4%)	71 (51,1%)	78 (56,1%)	76 (54,3%)	225 (53,8%)	297 (53,2%)
Пропуск	0	1	0	0	1	1

Продолжительность воздействия лекарственного средства в результате введения как SC, так и IV была одинаковой между группой плацебо и группами, принимавшими фасинумаб.

Характеристики исходного уровня.

Средняя продолжительность хронической боли в пояснице у пациентов составляла 13 лет, а оценка по цифровой рейтинговой шкале интенсивности боли в пояснице на исходном уровне составляла 6,53. У большинства пациентов максимальная балльная оценка по шкале Келлгрена-Лоуренса составляла 1 или 2. Факторы рандомизации стратификации и характеристики заболевания на исходном уровне были в целом сбалансированы по группам лечения. Сводка характеристик исходного уровня приведена в табл. 5.

Таблица 5

Сводка характеристик исходного уровня - FAS

	Фасинумаб					
	Плацебо (N=141)	6мг SC Q4W (N=141)	9мг SC Q4W (N=140)	9мг IV Q8W (N=141)	Объединенные (N=422)	Всего (N=563)
Балльная оценка LBPI исходного уровня по шкале NRS						
N	140	139	140	141	420	560
Среднее (SD)	6,50 (1,297)	6,49 (1,281)	6,66 (1,300)	6,45 (1,191)	6,53 (1,258)	6,53 (1,267)
Медианное	6,60	6,50	6,60	6,60	6,60	6,60
Q1: Q3	5,60: 7,40	5,60: 7,40	5,80: 7,50	5,60: 7,40	5,71: 7,40	5,60: 7,40
Min: Max	3,8: 9,8	3,2: 10,0	3,6: 9,8	3,4: 9,6	3,2: 10,0	3,2: 10,0
Страта балльной оценки LBPI на исходном уровне по шкале NRS, n (%)						
< 7	63	63	62	64	189	252

	(44,7%)	(44,7%)	(44,3%)	(45,4%)	(44,8%)	(44,8%)
>= 7	78 (55,3%)	78 (55,3%)	78 (55,7%)	77 (54,6%)	233 (55,2%)	311 (55,2%)
Продолжительность хронической боли в спине на исходном уровне (годы)						
N	126	131	135	134	400	526
Среднее (SD)	11,835 (10,1768)	13,645 (12,1044)	13,688 (13,0152)	12,680 (10,6728)	13,336 (11,9505)	12,977 (11,5589)
Медианное	8,665	9,730	10,300	8,590	9,565	9,330
Q1: Q3	4,210: 16,460	4,420: 20,670	4,690: 18,450	4,780: 18,540	4,690: 20,015	4,630: 17,690
Min: Max	0,51: 46,34	0,45: 53,63	0,28: 72,74	0,59: 52,40	0,28: 72,74	0,28: 72,74
Страта Продолжительности хронической боли в спине на исходном уровне n (%)						
< 5 лет	41 (29,1%)	41 (29,1%)	39 (27,9%)	40 (28,4%)	120 (28,4%)	161 (28,6%)
>= 5 лет	100 (70,9%)	100 (70,9%)	101 (72,1%)	101 (71,6%)	302 (71,6%)	402 (71,4%)
Максимальная балльная оценка любого из коленного или тазобедренного суставов по шкале Келлгрена-Лоуренса во время скрининга, n (%)						
0	25 (17,7%)	16 (11,3%)	35 (25%)	25 (17,7%)	76 (18%)	101 (17,9%)
1	51 (36,2%)	49 (34,8%)	35 (25%)	43 (30,5%)	127 (30,1%)	178 (31,6%)
2	40 (28,4%)	52 (36,9%)	42 (30%)	50 (35,5%)	144 (34,1%)	184 (32,7%)
3	21 (14,9%)	21 (14,9%)	23 (16,4%)	18 (12,8%)	62 (14,7%)	83 (14,7%)
4	4 (2,8%)	3 (2,1%)	5 (3,6%)	5 (3,5%)	13 (3,1%)	17 (3%)
Использование лекарственного средства неотложной терапии в период предварительной рандомизации (Парацетамол/Ацетаминофен), n (%)						
Да	16 (11,3%)	22 (15,6%)	22 (15,7%)	21 (14,9%)	65 (15,4%)	81 (14,4%)
Нет	125 (88,7%)	119 (84,4%)	118 (84,3%)	120 (85,1%)	357 (84,6%)	482 (85,6%)
Присутствие компонента невропатической боли, n (%)						
Положительно	18 (12,8%)	20 (14,2%)	24 (17,1%)	22 (15,6%)	66 (15,6%)	84 (14,9%)
Неясно	31 (22%)	29 (20,6%)	18 (12,9%)	30 (21,3%)	77 (18,2%)	108 (19,2%)
Отрицательно	92 (65,2%)	91 (64,5%)	98 (70%)	89 (63,1%)	278 (65,9%)	370 (65,7%)

Результаты эффективности.

Первичная конечная точка эффективности.

Табл. 6 суммирует результаты первичной конечной точки эффективности. Результаты первичной конечной точки также показаны на фиг. 4.

Таблица 6

Сводная информация об изменении относительно исходного уровня до 8- и 16-й недели в балльной оценке LBPI по шкале NRS (диапазон баллов: от 0 до 10) - MITT (модифицированная популяция Intent To Treat)

Неделя	Фасинумаб			
	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)
Изменение Среднесуточной балльной оценки LBPI по шкале NRS относительно исходного уровня				
Исходный уровень				
Среднесуточная балльная оценка LBPI по шкале NRS				
N	139	137	139	140
Среднее (SD)	6,52 (1,287)	6,48 (1,288)	6,67 (1,297)	6,44 (1,184)
Медианное	6,60	6,40	6,60	6,50
Q1: Q3	5,60: 7,40	5,60: 7,40	5,80: 7,50	5,60: 7,33
Min: Max	3,8: 9,8	3,2: 10,0	3,6: 9,8	3,4: 9,6
Неделя 8				
Среднесуточная балльная оценка LBPI по шкале NRS				
N	96	99	105	103
Среднее (SD)	5,33 (2,092)	4,67 (1,985)	4,26 (2,379)	4,10 (2,343)
Медианное	5,38	4,86	4,29	4,14
Q1: Q3	4,00: 7,00	3,14: 6,29	2,43: 6,14	2,14: 6,00
Min: Max	0,1: 9,0	0,4: 9,0	0,0: 9,3	0,0: 9,3
Изменение от исходного уровня до недели 8				
N	95	98	105	103
Среднее (SD)	-1,26 (1,795)	-1,86 (1,923)	-2,42 (2,172)	-2,26 (2,240)
Медианное	-1,06	-1,41	-2,11	-2,00
Q1: Q3	-2,00: -0,11	-3,40: -0,33	-4,11: -0,80	-4,00: -0,46
Min: Max	-6,0: 3,9	-7,4: 1,2	-7,5: 2,7	-8,4: 2,4
LS Среднее (SE)	-1,2 (0,19)	-1,8 (0,19)	-2,3 (0,19)	-2,2 (0,19)

		Фасинумаб			
Неделя					
Изменение Среднесуточной балльной оценки LBPI по шкале NRS относительно исходного уровня	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)	
95% CI	(-1,61, -0,84)	(-2,15, -1,39)	(-2,66, -1,91)	(-2,58, -1,83)	
Различие по сравнению с Плацебо LS Среднее (SE)		-0,5 (0,26)	-1,1 (0,26)	-1,0 (0,26)	
95% CI		(-1,06, -0,03)	(-1,57, -0,55)	(-1,48, -0,47)	
Неделя 16					
Среднесуточная балльная оценка LBPI по шкале NRS					
N	50	48	55	56	
Среднее (SD)	4,66 (2,045)	4,31 (1,864)	4,21 (2,273)	3,92 (2,426)	
Медианное	5,00	4,42	4,00	3,86	
Q1: Q3	3,50: 6,00	3,00: 5,24	2,00: 5,83	2,00: 5,50	
Min: Max	0,0: 8,2	1,0: 9,5	0,0: 8,8	0,0: 9,8	
Изменение от исходного уровня до недели 16					
N	49	48	55	56	
Среднее (SD)	-1,85 (2,130)	-2,14 (1,912)	-2,61 (1,975)	-2,52 (2,219)	
Медианное	-1,23	-2,06	-2,60	-2,75	
Q1: Q3	-3,60: -0,20	-3,55: -0,58	-4,06: -1,06	-3,98: -0,66	
Min: Max	-7,1: 1,6	-7,3: 1,5	-7,0: 1,8	-6,7: 2,2	
Среднеквадратичное Среднее (SE)	-1,7 (0,23)	-2,0 (0,23)	-2,5 (0,22)	-2,4 (0,22)	
95% CI	(-2,19, -1,29)	(-2,46, -1,56)	(-2,90, -2,03)	(-2,83, -1,97)	
Различие по сравнению с Плацебо LS Среднее (SE)		-0,3 (0,31)	-0,7 (0,30)	-0,7 (0,30)	
95% CI		(-0,88, 0,34)	(-1,32, -0,12)	(-1,26, -0,07)	
SC=Подкожное; IV=Внутривенное; Q4W=каждые 4 недели; Q8W=каждые 8 недель, N=количество пациентов в модифицированной популяции «Intent to Treat»; n=количество пациентов в определенной категории, SD=Стандартное отклонение; Min=Минимум; Max=Максимум; Q1=Первый квартал; Q3=Третий квартал, LS Среднее=Среднеквадратичное Среднее; SE=Стандартная ошибка LS Среднего; CI=доверительный интервал, Анализ на основе модели MMRM со стратой рандомизации на исходном уровне, балльная оценка, лечение, визит, и взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от лечения, LBPI NRS=Цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли в пояснице					

Вторичные конечные точки эффективности.

Вторичные конечные точки эффективности, основанные на результатах анкеты Ролана Морриса по инвалидности (RMDQ) и глобальной оценки пациентов (PGA), приведены ниже в табл. 7 и 8 и на фиг. 5 и 6, соответственно. Более сильное улучшение общей балльной оценки по шкале RMDQ на неделе 16 наблюдалось для всех доз фасинумаба по сравнению с плацебо. Более сильное улучшение по сравнению с плацебо наблюдалось уже на 2-й неделе для всех доз, и разница в лечении сохранялась в течение 16-недельного периода лечения. Аналогичные результаты наблюдались для PGA во все моменты времени для всех доз по сравнению с плацебо.

Таблица 7

Сводная информация об изменении показателя от исходного уровня до 16-й недели в общей балльной оценке по шкале RMDQ при визите - (MITT)

		Фасинумаб			
Неделя					
Изменение относительно исходного уровня общей балльной оценки по шкале RMDQ	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)	
Исходный уровень					
Общая балльная оценка по шкале RMDQ					
N	132	135	136	136	
Среднее (SD)	10,87 (5,295)	10,83 (5,157)	10,73 (5,690)	11,65 (5,257)	
Медианное	11,00	11,00	10,00	11,00	
Q1: Q3	7,00: 15,00	7,00: 14,00	6,00: 15,00	8,00: 15,00	
Min: Max	1,0: 23,0	1,0: 23,0	1,0: 24,0	2,0: 23,0	
Неделя 16					
Общая балльная оценка по шкале RMDQ					
N	50	48	55	57	
Среднее (SD)	6,58 (5,599)	5,08 (4,907)	4,82 (4,583)	5,04 (5,237)	
Медианное	4,50	4,00	4,00	3,00	
Q1: Q3	2,00: 11,00	1,00: 8,00	2,00: 7,00	1,00: 8,00	
Min: Max	0,0: 19,0	0,0: 17,0	0,0: 24,0	0,0: 21,0	
Изменение от исходного уровня до недели 16					
n	46	46	55	55	
Среднее (SD)	-3,80 (4,465)	-6,04 (5,692)	-6,22 (4,740)	-6,64 (5,635)	
Медианное	-3,00	-5,50	-6,00	-6,00	
Q1: Q3	-6,00: -1,00	-10,00: -2,00	-9,00: -2,00	-11,00: -2,00	
Min: Max	-13,0: 5,0	-18,0: 9,0	-19,0: 0,0	-17,0: 3,0	
LS Среднее (SE)	-3,8 (0,54)	-6,0 (0,54)	-5,8 (0,51)	-6,3 (0,51)	
95% CI	(-4,88, -2,76)	(-7,09, -4,97)	(-6,78, -4,76)	(-7,30, -5,28)	
		Фасинумаб			
Неделя					
Изменение относительно исходного уровня общей балльной оценки по шкале RMDQ	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)	
Различие по сравнению с Плацебо LS Среднее (SE)		-2,2 (0,73)	-2,0 (0,72)	-2,5 (0,72)	
95% CI		(-3,65, -0,77)	(-3,36, -0,54)	(-3,88, -1,06)	

Сводная информация изменении от исходного
уровня до 16-й недели в PGA LBP по визиту - (MITT)

Неделя Изменение относительно исходного уровня Глобальной оценки пациента	Фасинумаб			
	Плацебо (N=140)	6мг SC Q4W (N=139)	9мг SC Q4W (N=139)	9мг IV Q8W (N=140)
Исходный уровень				
Глобальная оценка пациента				
N	140	139	139	140
Среднее (SD)	3,53 (0,734)	3,47 (0,684)	3,35 (0,796)	3,42 (0,669)
Медианное	4,00	3,00	3,00	3,00
Q1: Q3	3,00: 4,00	3,00: 4,00	3,00: 4,00	3,00: 4,00
Min: Max	1,0: 5,0	2,0: 5,0	1,0: 5,0	1,0: 5,0
Неделя 16				
Глобальная оценка пациента				
N	50	48	55	57
Среднее (SD)	2,80 (0,756)	2,50 (0,899)	2,53 (0,940)	2,33 (0,951)
Медианное	3,00	3,00	3,00	2,00
Q1: Q3	2,00: 3,00	2,00: 3,00	2,00: 3,00	2,00: 3,00
Min: Max	1,0: 4,0	1,0: 4,0	1,0: 4,0	1,0: 4,0
Изменение от исходного уровня до недели 16				
n	50	48	55	57
Среднее (SD)	-0,66 (0,848)	-0,90 (1,057)	-0,84 (0,996)	-1,02 (0,855)
Медианное	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
Q1: Q3	-1,00: 0,00	-1,50: 0,00	-1,00: 0,00	-2,00: 0,00
Min: Max	-3,0: 1,0	-3,0: 2,0	-4,0: 1,0	-3,0: 1,0
LS Среднее (SE)	-0,7 (0,10)	-0,9 (0,10)	-0,8 (0,10)	-1,0 (0,09)
95% CI	(-0,88, - 0,49)	(-1,08, - 0,69)	(-1,03, - 0,65)	(-1,20, - 0,83)
Различие по сравнению с Плацебо LS Среднее (SE)		-0,2 (0,14)	-0,1 (0,13)	-0,3 (0,13)
95% CI		(-0,46, 0,07)	(-0,41, 0,11)	(-0,59, - 0,07)

000 - Исследовательские конечные точки эффективности.

В табл. 9 суммированы показатели ответов с использованием различных критериев респондеров по группам лечения. В целом, пациенты в группах фасинумаба реагировали чаще, чем в группах плацебо.

Таблица 9

Сводная информация показателей ответов на неделе 16 - FAS

Переменная	Фасинумаб			
	Плацебо (N=141)	6мг SC Q4W (N=141)	9мг SC Q4W (N=140)	9мг IV Q8W (N=141)
Общая балльная оценка по шкале RMDQ				
>= 30% уменьшение от исходного уровня до недели 16	48 (34%)	74 (52,5%)	83 (59,3%)	71 (50,4%)
OR		2,125	2,905	1,999
95% CI		(1,315, 3,434)	(1,769, 4,769)	(1,223, 3,266)
>= 50% уменьшение от исходного уровня до недели 16	32 (22,7%)	55 (39%)	66 (47,1%)	61 (43,3%)
Общая балльная оценка по шкале RMDQ				
OR		2,159	3,110	2,663
95% CI		(1,284, 3,631)	(1,835, 5,271)	(1,568, 4,522)
Балльная оценка LBP по шкале PGA				
>= 30% уменьшение от исходного уровня до недели 16	24 (17%)	43 (30,5%)	42 (30%)	45 (31,9%)
OR		2,159	2,125	2,367
95% CI		(1,223, 3,812)	(1,197, 3,775)	(1,327, 4,223)
>= 50% уменьшение от исходного уровня до недели 16	10 (7,1%)	18 (12,8%)	20 (14,3%)	23 (16,3%)
OR		1,934	2,255	2,738
95% CI		(0,861, 4,347)	(1,004, 5,065)	(1,221, 6,137)

Резюме и выводы.

На неделе 16 улучшение в балльной оценке LBPI по шкале NRS при всех дозах фасинумаба было выше по сравнению с плацебо. Результаты были аналогичны результатам незапланированного промежуточного анализа.

Более сильное улучшение в балльной оценке LBPI по шкале NRS наблюдалось для всех доз фасинумаба по сравнению с плацебо уже с 2-й по 16-ю неделю.

Значительные улучшения в RMDQ и PGA наблюдались для всех доз фасинумаба по сравнению с плацебо уже на 2-й неделе и сохранялись в течение 16-недельного периода лечения.

Наиболее частыми ТЕАЕ в группах фасинумаба ($\geq 3\%$ в любой группе, получавшей дозу фасинумаба) в течение 16-недельного периода лечения были артралгия, назофарингит, головная боль, парестезия, головокружение и гипестезия.

Не было никаких возникающих при лечении SAE более чем у одного пациента. Не было также никакой зависимости от дозы в частоте возникновения возникающих при лечении SAE.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, страдающего от умеренной до сильной боли в пояснице (LBP), где у пациента в анамнезе диагностировали неадекватное облегчение боли в результате стандартной анальгетической терапии или ее непереносимость, и/или когда стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна, включающий введение разовой начальной дозы фармацевтической композиции, содержащей антитело к NGF, которое специфически связывается с NGF, или его антигенсвязывающий фрагмент, с последующим введением одной или более вторичных доз фармацевтической композиции, содержащей антитело к NGF или антигенсвязывающий фрагмент, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три последовательности (HCDR) области, определяющей комплементарность тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2, HCDR3), содержащие SEQ ID NO: 4, 6 и 8 соответственно, и три последовательности (LCDR), определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR1, LCDR2, LCDR3), содержащие SEQ ID NO: 12, 14 и 16 соответственно, где каждая доза фармацевтической композиции содержит от 6 до 9 мг антитела к NGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пару аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 2/10 варибельной области тяжелой цепи (HCVR)/варибельной области легкой цепи (LCVR).

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что у пациента диагностировали нерадикальную боль в пояснице, и антитело представляет собой фасинумаб.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что стандартная анальгетическая терапия нецелесообразна из-за состояния, выбранного из группы, состоящей из медицинских противопоказаний, повышенной чувствительности к стандартной анальгетической терапии или вспомогательным веществам, применения сопутствующего лекарственного средства, запрещенного для использования со стандартной анальгетической терапией, повышенного риска повреждения почек, повышенного риска повреждения печени, повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения, повышенного риска аллергической реакции и повышенного риска развития лекарственной зависимости.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что стандартная анальгетическая терапия выбрана из группы, состоящей из парацетамола/ацетаминофена, нестероидного противовоспалительного средства (NSAID) и опиоида.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что опиоид выбран из группы, состоящей из гидрокодона, оксикодона, перкоцета, морфина, меперидина, гидроморфона, фентанила и метадона.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что начальная доза фармацевтической композиции представляет собой дозу, которая эквивалентна дозе, вдвое большей вторичной дозы антитела против NGF, вводимой пациенту.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что начальную дозу и одну или более вторичных доз вводят подкожно или внутривенно, а одну или более вторичных доз антитела к NGF вводят каждые четыре недели, каждые восемь недель или каждые 12 недель после начальной дозы.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что одну или более вторичных доз антагониста NGF вводят каждые четыре недели или каждые восемь недель после начальной дозы.

10. Способ по п.1, где фармацевтическую композицию вводят в дозе 6 мг антитела к NGF каждые 4 недели (Q4W).

11. Способ по п.1, где фармацевтическую композицию вводят в дозе 9 мг антитела к NGF каждые 4 недели (Q4W) или каждые восемь недель (Q8W).

График событий - Период скрининга до недели 16

Неделя исследования	Период скрининга	Период предварительной рандомизации	Лечение								Конечный период лечения	Период лечения вигит до окончания исследования
			1	2	4	8	12	16				
День исследования (день визита)	до -37 - 8	7(+3) визит предварительной рандомизации	1 Исходный уровень	8 (±1)	15 (±3)	23 (±7)	31 (±11)	39 (±17)	47 (±25)	55 (±31)	63 (±37)	ET
Номер визита	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ET	
Скрининг/Исходный уровень:												
Информированное согласие	X											
Включен/Исключен	X	X	X									
Информированное согласие о дополнительном исследовании геномики	X											
История болезни	X											
История приема лекарственных средств	X											
Демографические данные	X											
Рост	X											
Бипатеральный рентгеновский снимок коленей, бедра и плечей	X											
MPT плечевого отдела ³	X											
MPT коленного или тазобедренного сустава с исходным уровнем K-3.3 ³	X									X	X ⁴	
NRS(структурирование EDA) ³		X										
Оценка периферической или центральной боли	X											
Анкета painDETECT	X											
Рандомизация			X									
Лечение:												
SC инъекция исследуемого лекарственного средства ²					X	X	X					
IV инфузия исследуемого лекарственного средства ²							X					

Фиг. 1А

График событий - Период скрининга до недели 16

Выдана парацетамол/ацетаминофена		X	X			X	X	X				
Учет парацетамол/ацетаминофена			X			X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Эффективность:												
LBPi NRS ¹	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Анкета инвалидности Ротанда Морриса			X		X	X	X	X	X	X	X	X
Глобальная оценка пациента LBP	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Шкала оценки сна MCS			X		X	X	X	X	X	X	X	X
SF-36			X		X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-5L			X		X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность:												
Масса										X	X	
Основные показатели жизнедеятельности ¹	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Медицинский осмотр ¹	X									X	X	X
Экстрокордиограмма	X									X	X	X
Анкета о боли суставе	X		X			X	X	X	X	X	X	X
Синхронизированная визуализация ¹												
Ортопедическое ультразвуковое исследование	X		X			X	X	X	X	X	X	X
Обследование вегетативных симптомов	X		X			X	X	X	X	X	X	X
Неврологическое обследование	Полно		Кратко		Кратко	Кратко	Кратко	Кратко	Кратко	Полно	Полно	
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Анкета до операции (T,IR) ¹												X
Лабораторное тестирование:²												
Общий анализ крови	X		X			X	X	X	X	X	X	X
Биохимический анализ крови	X		X			X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X											
FSH и эстрадиол ¹	X											
Тест на беременность (WOCBP) ¹	Сыворотка		Моча		Моча	Моча	Моча	Моча	Моча	Сыворотка	Сыворотка	

Фиг. 1В

График событий - Период скрининга до недели 16

Анализ мочи	X								X	X
РК/Концентрация лекарственного средства и ADA образцы*										
РК/Мочи, лекарственного средства образцы		X		X	X	X	X	X	X	X
ADA образцы		X				X		X		X
Образцы дополнительного исследования гемологии*		X								
Образцы исследования сыроворотнигов*		X		X	X	X	X	X		X

1. Только для пациентов, которые дают письменное информированное согласие на дополнительное исследование гемологии. Образец должен быть собран при визите исходного уровня, но может быть собран при любом последующем визите во время исследования.
2. Если скрининговые рентгенограммы не являются убедительными для потенциальных результатов, связанных с суставами, то следует выполнить МРТ колена, бедра или плеча. После того, как пациент в противном случае удовлетворяет критериям пригодности для исследования, которые были оценены в течение периода скрининга, то до визита предварительной рандомизации будет выполнена МРТ любого коленного или тазобедренного сустава с показателем исходного уровня KL3. Подтверждение того, что изображение было принято и подтверждено без запроса центрального эксперта, должно быть получено в месте выполнения исследования до визита предварительной рандомизации. Подтверждение от центрального эксперта о том, что нет никаких исключительных данных по МРТ, должно быть получено от центрального эксперта до того, как пациент может быть рандомизирован.
3. Переднезадняя/латеральная МРТ поясничного отдела позвоночника должна быть получена, если МРТ поясничного отдела позвоночника свидетельствует о деструктивном или нестабильном процессе.
4. Досрочное прекращение: оценка изображений (рентгенография колен, бедер и плеч и МРТ) должна быть повторена, только если прошло более 30 дней с момента последнего снимка сустава. Если с момента проведения оценки изображений прошло менее 3 дней, оценки изображений могут быть выполнены по усмотрению исследователя.
5. Пациенты будут проинструктированы использовать EDAгу после того, как будет подтверждена адекватная пригодность пациента для исследования в течение периода скрининга. Пациенты будут использовать EDAгу для отчета о своей суточной балльной оценке LBP по шкале NRS и о ежедневном приеме парацетамола/ацетаминофена в течение периода до визита на 16 неделе.
6. Введение исследуемого лекарственного средства будет последней процедурой при каждом визите дозирования, и будет осуществляться после того, как будут собраны все лабораторные образцы и выполнены все оценки и процедуры исследования, включая забор крови на концентрацию лекарственного средства и ADA. Во время визитов на 1-й и 8-й неделе пациенты сначала получают инъекцию SC, а затем инфузию IV. После введения IV исследуемого лекарственного средства пациенты будут наблюдаться в клинике в течение приблизительно 2 часов для выявления реакции гиперчувствительности и в течение 1 часа после введения SC.
7. Импедансность боли в миним. эвти сиены NRS будет записана в электронную форму отчета о случаях заболевания (eCRF) на месте во время скринингового визита и визита предварительной рандомизации, а также пациентом каждый день (примерно в 18:00) с использованием EDAгу начиная с периода предварительной рандомизации до 16 недели.
8. Если пульс менее 45 ударов в минуту, ЭКГ с непрерывным фрагментом будет получена и отправлена центральному эксперту для подтверждения частоты сердечных сокращений и ритма.
9. Медицинский осмотр должен включать исследование коленного, тазобедренного и плечевого суставов.
10. В дополнение к запланированной визуализации, рентген или МРТ следует рассматривать при усилении боли в суставах, несмотря на лечение анальгетиками, и которая, согласно мнению исследователя, не соответствует нормальному прогрессированию OA и длится не менее 2 недель (или менее по усмотрению исследователя). В тех случаях, когда сустав ранее лечился с помощью операции TJR, МРТ не требуется.

Фиг. 1С

График событий - Период скрининга до недели 16

11. В случае если пациент должен перенести операцию TJR во время исследования, пациент завершит визит досрочного прекращения исследования и процедуры, изложенные в графике событий для последующего наблюдения TJR. Визит досрочного прекращения исследования должен быть завершен до операции TJR, если это вообще возможно. Анкета TJR - это анкета для оценки состояния коленного сустава при замене коленного сустава или анкета для оценки тазобедренного сустава по шкале Харриса.
12. Выполняется только в том случае, если постменопаузальный статус должен оцениваться для пациентов женского пола 59 лет.
13. В случае положительного результата анализа мочи на беременность пациентка должна иметь серологический тест на беременность с отрицательным результатом, чтобы продолжить участие в исследовании. Если тест на беременность в сыроворотни крови положительный, пациентка должна быть отозвана из участия в исследовании лекарственного средства, и ее должны попросить вернуться в клинику для всех оставшихся визитов исследования в соответствии с графиком визитов.

Фиг. 1D

График событий - период наблюдения - неделя 20 - неделя 36

Неделя исследования	Период наблюдения					Конец исследования	Период наблюдения Длительное прекращение
	Неделя 20	Неделя 24	Неделя 28	Неделя 32	Неделя 36		
День исследования (онко визита)	141 (+7)	189 (+7)	197 (+7)	245 (+7)	253 (+7)		
Номер визита	9	Теп. звонок 2	Теп. звонок 3	Теп. звонок 4	10		ET
Лечение:							
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X	X
Эффективность:							
LBP NRS	X					X	X
Анкета инвалидности Роланда-Морриса	X					X	X
Глобальная оценка пациента LBP	X					X	X
Шкала сна MOS	X					X	X
SF-36	X					X	X
EQ-5D-5L	X					X	X
Безопасность:							
Основные показатели жизнедеятельности*	X					X	X
Медицинский осмотр						X	X
Электрорадиограмма						X	X
Анкета боли в суставах	X					X	X
Систолическое кровяное давление	X					X	X
Обследование вегетативных симптомов	X					X	X
Неврологическое обследование	Кратко					Полно	Полно
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X
МРТ любого коленного или тазобедренного сустава с исходным уровнем KL3-5						X	X
Анкета до операции (TJR)							X
Список лабораторных исследований:							
Общий анализ крови						X	X
Биохимический анализ крови						X	X
Тест на беременность (WOCBP)	Моча					Сыворотка	Сыворотка
РК/Концентрация лекарственного средства и ADA образцы:							
РК/Мочи, лекарственного средства образцы	X					X	X

Фиг. 2A

График событий - период наблюдения - неделя 20 - неделя 36

Образцы ADA	X					X	X
Исследовательский образец сыроворотнигов*						X	X

1. Если пульс составляет менее 45 ударов в минуту, ЭКГ с непрерывным фрагментом будет получена и отправлена центральному эксперту для подтверждения частоты сердечных сокращений и ритма.
2. Оценка изображений (рентгенография колен, бедер и плеч и МРТ) необходимо повторить, только если прошло более 30 дней с момента последнего снимка сустава. Если с момента проведения оценки изображений прошло менее 3 дней, оценки изображений могут быть выполнены по усмотрению исследователя.
3. В случае если пациент должен перенести операцию TJR во время исследования, пациент завершит визит досрочного прекращения исследования и процедуры, изложенные в графике событий для последующего наблюдения TJR. Визит досрочного прекращения исследования должен быть завершен до операции TJR, если это вообще возможно. Анкета TJR - это анкета для оценки состояния коленного сустава при замене коленного сустава или анкета для оценки тазобедренного сустава по шкале Харриса.

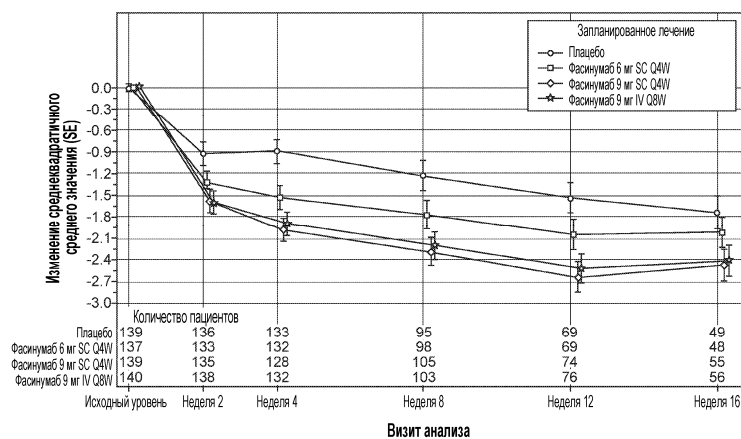
Фиг. 2B

График событий - Период наблюдения для пациентов, подвергнутых операции по полной замене сустава

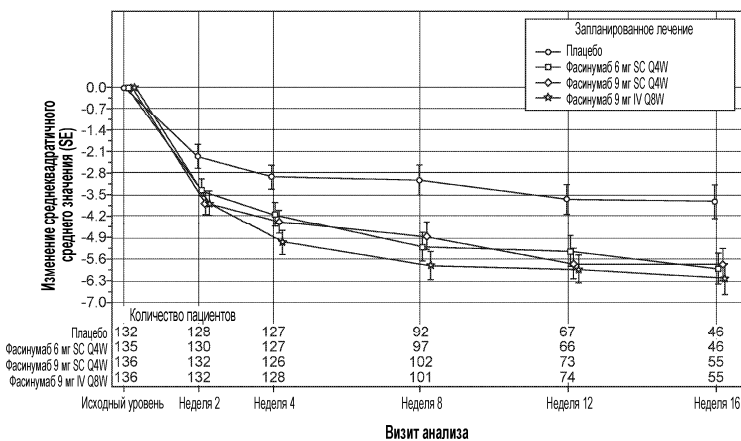
День проспективного исследования (окно визита)	Период наблюдения ¹	
	Послеоперационный	Продолжительность
	Визит наблюдения 1 через 4 недели после даты операции по замене сустава	Визит наблюдения 2 через 20 недель после даты операции по замене сустава
	FIU День 29 (±7)	FIU День 140 (±7)
Лечение:		
Сопутствующие лекарственные средства	X	X
Безопасность:		
Основные показатели жизнедеятельности	X	X
Медицинское обследование с обследованием сустава	X ¹	X
Анкета оценки послеоперационного периода ²	X	X
Снимок, инициированный событием ³	X	X
MPT коленичного или тазобедренного сустава с исходным уровнем K-L ^{2,3}		X

1. Должна быть собрана соответствующая информация, относящаяся к операции, включая размещение протеза и заживление хирургической раны.
2. Формат послеоперационной оценки замены суставов будет проведен путем заполнения анкеты для оценки коленичного сустава по шкале Knee Society Score для замены коленичного сустава или анкеты для оценки тазобедренного сустава по шкале Харриса для замены тазобедренного сустава. Полная информация об этих оценках приведена в справочном руководстве.
3. Визуализация может быть выполнена на любом суставе после сообщения о клинически значимом ухудшении или обострении боли в этом суставе, в случаях, когда контралатеральный сустав ранее подвергался лечению операцией TJR, MPT не требуется.

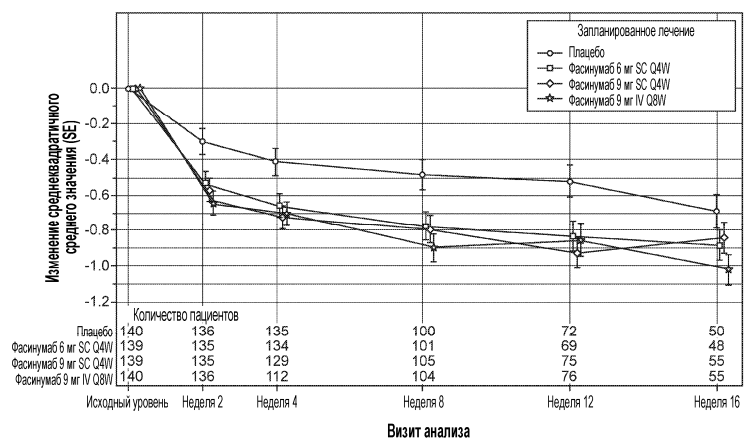
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

