

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044764**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.28

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190504

(22) Дата подачи заявки
2019.09.05

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

(31) **62/729,435**

(32) **2018.09.11**

(33) **US**

(43) **2021.06.10**

(86) **PCT/US2019/049648**

(87) **WO 2020/055651 2020.03.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
**Фридрих Стюарт Уильям, Клекотка
Пол Алан, Таттл Джей Лоуренс (US)**

(74) Представитель:
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Лебедев В.В., Строкова О.В.
(RU)**

(56) K. REICH ET AL.: "study", BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 181, no. 1, 23 July 2019 (2019-07-23), pages 88-95, XP055650885, UK ISSN: 0007-0963, DOI: 10.1111/bjd.17628, abstract

M. GOODERHAM: "Mirikizumab significantly improves self-reported disease severity and general health status in patients with moderate-to-severe psoriasis", ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA, vol. 98, no. Supplement 219, 27 June 2018 (2018-06-27), page 54, XP055651654, abstract

"Efficacy, safety, and quality of life in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with mirikizumab (LY3074828) in a phase 2 study ED - Lim Henry W", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 79, no. 3, 2 August 2018 (2018-08-02), XP085434664, ISSN: 0190-9622, DOI: 10.1016/J.JAAD.2018.05.528, abstract

PATEL DHAVALKUMAR D ET AL.: "Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions", IMMUNITY, CELL PRESS, US, vol. 43, no. 6, 17 December 2015 (2015-12-17), pages 1040-1051, XP029351891, ISSN: 1074-7613, DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2015.12.003, table 2

(57) Изобретение в целом относится к лечению псориаза антителом, которое связывает субъединицу человеческого p19 IL-23, в частности, к режимам введения для лечения заболевания.

B1

044764

044764

B1

Настоящее изобретение в целом относится к способу лечения воспалительных заболеваний, например, псориаза, антителами, которые связывают субъединицу p19 человеческого IL-23.

Псориаз представляет собой хроническое опосредованное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, уровень распространения которого по всему миру составляет примерно 2%, которое связано со значительной тяжестью и может иметь существенное психосоциальное воздействие на качество жизни и благополучие пациентов. Бляшечный псориаз является наиболее распространенной формой и поражает примерно 80-90% пациентов, проявляется в виде выступающих бляшек на коже; заболевание обычно начинается в позднем подростковом и раннем взрослом возрасте и может сохраняться в течение всей взрослой жизни. Уровень пораженной площади поверхности тела (ППП) и степень проявлений на коже, включая покраснение, уплотнение и шелушение, определяют тяжесть псориаза, и примерно 20-30% имеют заболевание от умеренной до тяжелой степени.

С точки зрения гистологии псориаз характеризуется воспалительным инфильтратом и гиперпролиферирующими кератиноцитами, в которых сохраняются интактные ядра (паракератоз), удлинением эпидермальных гребней и чрезмерно извитой сосудистой сетью в папиллярном слое дермы. Инфильтрат состоит из хорошо заметных Т-клеток, дендритных клеток (ДК) и нейтрофилов в дерме. Было явно продемонстрировано, что нарушение регуляции иммунной системы, в частности, активация патогенных Т-клеток, играет важную роль в развитии псориаза.

Псориаз, который является типичным органоспецифическим воспалительным заболеванием, опосредованным Т-клетками, десятилетиями рассматривали как заболевание кожи, в котором задействованы Т-хелперы (Th) 1 типа, до тех пор, пока не была идентифицирована новая популяция Th, Th17, (Steinman L, Nat Med., 13(2), стр. 139-145, 2007). В углубленных клинических и лабораторных исследованиях было обнаружено, что ось интерлейкин (IL)-23/Th17 является ключевой для патогенеза псориаза (Di Cesare et al., J Invest Dermatol., 129(6), стр. 1339-1350, 2009). IL-23, член семейства цитокинов IL-12, представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц; субъединицы p40, которая является общей с IL-12, и субъединицы p19, которая, как полагают, является специфической для IL-23. IL-23 вырабатывается антигенпредставляющими клетками, такими как ДК и макрофаги, и играет важную роль в поддержке и увеличении количества клеток Th17 (Lee et al., J Exp Med., 199(1), стр. 125-130 2004). Кроме того, клетки Th17 и последующие эффекторные молекулы каскада, включая IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), присутствуют в повышенном количестве в очагах поражения на коже человека и в кровотоке (Boniface et al., Clin Exp Immunol., 150(3), стр.407-415, 2007; Kagami et al., J Invest Dermatol., 130(5), стр. 1373-1383, 2010).

Лечение псориаза биологическими терапевтическими средствами, в частности, с применением агентов, направленно воздействующих на ось IL-23/Th17, продемонстрировало клиническую активность у пациентов с псориазом (Crow JM, Nature, 492(7429), S58-S59, 2012). Агенты, специфически нацеленные на субъединицу p19 IL-23, продемонстрировали клиническую активность при псориазе (Kopp et al., Nature, 14175, 2015).

Существует потребность в вариантах лечения псориаза, которые обеспечивают благоприятные результаты у пациентов, например, с точки зрения эффективности, безопасности и/или переносимости лечения.

Настоящее изобретение удовлетворяет указанные выше потребности и обеспечивает способы лечения воспалительных заболеваний, в частности, способы, включающие введение антитела к IL-23p19 пациенту в определенных количествах и/или с определенными интервалами. Согласно одному из аспектов настоящее изобретение обеспечивает способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, включающий:

a) введение по меньшей мере одной индукционной дозы мирикизумаба пациенту, где индукционная доза содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и

b) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба пациенту после введения последней индукционной дозы, где поддерживающая доза содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой псориаз волосистой части головы.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее не получал биологическую терапию. В альтернативном варианте реализации способа согласно настоящему изобретению пациент ранее получал биологическую терапию.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одна индукционная доза содержит 20, 30, 60, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно, по меньшей мере одна индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациенту вводят одну, две, три или четыре индукционные дозы.

Предпочтительно пациенту вводят две индукционные дозы с 8-недельными интервалами.

В качестве альтернативы, предпочтительно пациенту вводят три индукционные дозы с 4-

недельными интервалами.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы пациенту вводят четыре индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну индукционную дозу вводят подкожно.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно, по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после введения последней индукционной дозы.

Предпочтительно по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, в качестве еще одной альтернативы предпочтительно по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациенту вводят несколько поддерживающих доз и первую поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения первую поддерживающую дозу вводят через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после введения последней индукционной дозы.

Предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы первую поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, в качестве еще одной альтернативы предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4, 8 или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

Предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4-недельным(и) интервалом(ами).

В качестве альтернативы предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 8-недельным(и) интервалом(ами).

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 12-недельным(и) интервалом(ами).

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения поддерживающую(ие) дозу(ы) вводят путем подкожной инъекции.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения способ лечения псориаза включает:

а) введение (i) двух, трех или четырех индукционных доз мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции, где каждая индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба; и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 4-недельными или 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели или 8 недель после введения последней индукционной дозы, и каждая поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба,

где псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

Предпочтительно вводят две индукционные дозы мирикизумаба с 8-недельными интервалами и первую поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно вводят три индукционные дозы мирикизумаба с 4-недельными интервалами и первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы вводят четыре индукционные дозы

мирикизумаба с 4-недельными интервалами и первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, предпочтительно каждая поддерживающая доза содержит 250 мг мирикизумаба.

В качестве альтернативы предпочтительно каждая поддерживающая доза содержит 125 мг мирикизумаба.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение обеспечивает способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, включающий:

a) введение одной или более индукционных доз мирикизумаба пациенту в индукционный период, где каждая из одной или более индукционных доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба;

b) определение уровня активности заболевания у пациента в конце индукционного периода и

i) введение одной или более поддерживающих доз пациенту, у которого не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, где каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и

ii) непрерывную оценку уровня активности заболевания у пациента, у которого был достигнут высокий уровень клинического ответа после индукционного периода, и введение одной или более поддерживающих доз пациенту, если уровень активности заболевания у пациента падает ниже высокого уровня клинического ответа, где пациенту вводят одну или более поддерживающих доз до повторного достижения у пациента высокого уровня клинического ответа, и каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высокий уровень клинического ответа представляет собой уровень активности заболевания \geq PASI (Индекса площади и тяжести псориаза) 90 или \geq sPGA (общая оценка состояния врачом) (0, 1).

Указанный режим лечения позволяет продолжать лечение пациентов с применением одной или более поддерживающих доз, если у них не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, для постепенного повышения уровня клинического ответа до высокого. Пациентов, у которых был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, лечат по мере необходимости (PRN). То есть пациенту вводят одну или более поддерживающих доз, если уровень активности заболевания у пациента падает ниже высокого уровня клинического ответа, до повторного достижения у пациента высокого уровня клинического ответа.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой псориаз волосистой части головы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее не получал биологическую терапию. В альтернативном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее получал биологическую терапию.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более индукционных доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно каждая из одной или более индукционных доз содержит 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациенту вводят одну, две, три или четыре индукционные дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения индукционный период составляет 12 недель или 16 недель.

Предпочтительно индукционный период составляет 16 недель, и пациенту вводят две индукционные дозы с 8-недельными интервалами.

В качестве альтернативы предпочтительно индукционный период составляет 12 недель, и пациенту вводят три индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

Кроме того, в качестве альтернативы индукционный период составляет 16 недель, и пациенту вводят четыре индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну индукционную дозу вводят подкожно.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более поддерживающих доз вводят путем подкожной инъекции.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если у пациента не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, то первую поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если у пациента не

был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, то первую поддерживающую дозу вводят через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после введения последней индукционной дозы.

Предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы, предпочтительно, первую поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы, первую поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, в качестве еще одной альтернативы, предпочтительно, первую поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4, 8 или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

Предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4-недельным(и) интервалом(ами).

В качестве альтернативы предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 8-недельным(и) интервалом(ами).

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если у пациента был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, а затем уровень активности заболевания у пациента упал ниже высокого уровня клинического ответа, то:

- i) пациенту вводят первую поддерживающую дозу;
- ii) оценивают уровень активности заболевания с 4-недельным(и), 8-недельным(и) или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы; и
- iii) вводят дополнительную поддерживающую дозу после каждой оценки уровня активности заболевания, если у пациента не был достигнут высокий уровень клинического ответа, до повторного достижения у пациента высокого уровня клинического ответа.

Пациентов, у которых был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, лечат по мере необходимости (PRN). Если уровень активности заболевания у пациента падает ниже высокого уровня клинического ответа, то пациенту вводят первую поддерживающую дозу. Уровень активности заболевания у пациента оценивают через 4 недели (или, в качестве альтернативы, через 8 недель или 12 недель) после введения первой поддерживающей дозы. Если у пациента не было повторно достигнуто высокий уровень клинического ответа после введения первой поддерживающей дозы, то вводят дополнительную поддерживающую дозу. Указанный цикл оценки/лечения проводят до тех пор, пока у пациента не будет повторно достигнуто высокий уровень клинического ответа. После этого, пациента лечат уже только по мере необходимости, т.е. введение дополнительной(ых) поддерживающей(их) дозы(доз) откладывают до тех пор, пока уровень активности заболевания у пациента снова не упадет ниже высокого уровня клинического ответа.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения активность заболевания оценивают с 4-недельными интервалами после введения первой поддерживающей дозы, и дополнительную поддерживающую дозу вводят после каждой оценки до тех пор, пока у пациента не будет повторно достигнуто высокий уровень клинического ответа.

В еще одном дополнительном альтернативном варианте реализации настоящего изобретения активность заболевания оценивают с 8-недельными интервалами после введения первой поддерживающей дозы, и дополнительную поддерживающую дозу вводят после каждой оценки до тех пор, пока у пациента не будет повторно достигнуто высокий уровень клинического ответа.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более поддерживающих доз вводят путем подкожной инъекции.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение обеспечивает способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, включающий:

- i) введение одной или более индукционных доз мирикизумаба до достижения у пациента клинической ремиссии, где каждая из одной или более индукционных доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и
- ii) отслеживание уровня активности заболевания у пациента и введение одной или более поддерживающих доз мирикизумаба, если активность заболевания у пациента падает ниже клинической ремиссии, где одну или более поддерживающих доз вводят до повторного достижения у пациента клинической ремиссии, и каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения клиническая ремиссия представляет собой уровень активности заболевания PASI 100 или sPGA (0).

Указанный режим лечения включает лечение пациента до достижения у него/нее клинической ремиссии и последующее лечение пациента по мере необходимости (PRN).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой бля-

шечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее не получал биологическую терапию. В альтернативном варианте реализации пациент ранее получал биологическую терапию.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения активность заболевания оценивают с 4-недельным(и), 8-недельным(и) или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой индукционной дозы, и дополнительную(ые) индукционную(ые) дозу(ы) вводят после оценки уровня активности заболевания, если у пациента не была достигнута клиническая ремиссия.

Уровень активности заболевания у пациента оценивают через 4 недели (или, в качестве альтернативы, через 8 недель или 12 недель) после введения первой индукционной дозы. Если у пациента не была достигнута клиническая ремиссия после введения первой индукционной дозы, то вводят дополнительную индукционную дозу. Указанный цикл оценки/лечения проводят до достижения клинической ремиссии у пациента.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более индукционных доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно каждая из одной или более индукционных доз содержит 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если уровень активности заболевания у пациента падает ниже клинической ремиссии, то:

- i) пациенту вводят первую поддерживающую дозу мирикизумаба;
- ii) оценивают активность заболевания с 4-недельным(и), 8-недельным(и) или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы и
- iii) после каждой оценки уровня активности заболевания вводят дополнительную(ые) поддерживающую(ие) дозу(ы), если у пациента не была повторно достигнута клиническая ремиссия.

Если уровень активности заболевания у пациента падает ниже клинической ремиссии, то пациенту вводят первую поддерживающую дозу. Уровень активности заболевания у пациента оценивают через 4 недели (или, в качестве альтернативы, через 8 недель или 12 недель) после введения первой поддерживающей дозы. Если у пациента не была повторно достигнута клиническая ремиссия после введения первой поддерживающей дозы, то вводят дополнительную поддерживающую дозу. Указанный цикл оценки/лечения проводят до повторного достижения клинической ремиссии у пациента. После этого, пациента лечат уже только по мере необходимости, т.е. введение дополнительной(ых) поддерживающей(их) дозы(доз) откладывают до тех пор, пока уровень активности заболевания у пациента снова не упадет ниже клинической ремиссии.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

Способы согласно настоящему изобретению обеспечивают преимущество, которое позволяет пациентам отмечать клиническое улучшение при проведении меньшего числа процедур введения мирикизумаба.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложен мирикизумаб для применения для лечения псориаза, где способ лечения включает:

- a) введение по меньшей мере одной индукционной дозы мирикизумаба, где индукционная доза содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и
- b) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба после введения последней индукционной дозы, где поддерживающая доза содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой псориаз волосистой части головы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее не получал биологическую терапию. В альтернативном варианте реализации способа согласно настоящему изобретению пациент ранее получал биологическую терапию.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одна индукционная доза содержит 20, 30, 100, 120, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно по меньшей мере одна индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациенту вводят одну, две, три или четыре индукционные дозы.

Предпочтительно пациенту вводят две индукционные дозы с 8-недельными интервалами.

В качестве альтернативы предпочтительно пациенту вводят три индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

В качестве альтернативы предпочтительно пациенту вводят четыре индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну индукционную дозу вводят подкожно.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после введения последней индукционной дозы.

Предпочтительно по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, в качестве еще одной альтернативы, предпочтительно, по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациенту вводят несколько поддерживающих доз, и первую поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения первую поддерживающую дозу вводят через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после введения последней индукционной дозы.

Предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы первую поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, в качестве еще одной альтернативы предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4, 8 или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

Предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4-недельным(и) интервалом(ами).

В качестве альтернативы предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 8-недельным(и) интервалом(ами).

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы, одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 12-недельным(и) интервалом(ами).

В еще одном дополнительном варианте реализации способа согласно настоящему изобретению поддерживающую(ие) дозу(ы) вводят путем подкожной инъекции.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения способ лечения включает:

а) введение (i) двух, трех или четырех индукционных доз мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции, где каждая индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба; и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 4-недельными или 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели или 8 недель после введения последней индукционной дозы, и каждая поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба,

где псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

Предпочтительно вводят две индукционные дозы мирикизумаба с 8-недельными интервалами, и первую поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно вводят три индукционные дозы мирикизумаба с 4-недельными интервалами, и первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы вводят четыре индукционные дозы мирикизумаба с 4-недельными интервалами, и первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, предпочтительно каждая поддерживающая доза содержит 250 мг мирикизумаба.

В качестве альтернативы предпочтительно каждая поддерживающая доза содержит 125 мг мирики-

зумаба.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложен мирикизумаб для применения для лечения псориаза, где способ лечения включает:

а) введение одной или более индукционных доз мирикизумаба пациенту в индукционный период, где каждая из одной или более индукционных доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба;

б) определение уровня активности заболевания у пациента в конце индукционного периода и

i) введение одной или более поддерживающих доз пациенту, у которого не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, где каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба;

ii) непрерывную оценку уровня активности заболевания у пациента, у которого был достигнут высокий уровень клинического ответа после индукционного периода, и введение одной или более поддерживающих доз пациенту, если уровень активности заболевания у пациента падает ниже высокого уровня клинического ответа, где пациенту вводят одну или более поддерживающих доз до повторного достижения у пациента высокого уровня клинического ответа, и каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения высокий уровень клинического ответа представляет собой уровень активности заболевания \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой псориаз волосистой части головы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее не получал биологическую терапию. В альтернативном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее получал биологическую терапию.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более индукционных доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно, каждая из одной или более индукционных доз содержит 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациенту вводят одну, две, три или четыре индукционные дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения индукционный период составляет 12 недель или 16 недель.

Предпочтительно индукционный период составляет 16 недель и пациенту вводят две индукционные дозы с 8-недельными интервалами.

В качестве альтернативы предпочтительно индукционный период составляет 12 недель, и пациенту вводят три индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

Кроме того, в качестве альтернативы, индукционный период составляет 16 недель, и пациенту вводят четыре индукционные дозы с 4-недельными интервалами.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более индукционных доз вводят подкожно.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более поддерживающих доз вводят путем подкожной инъекции.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если у пациента не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, то первую поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если у пациента не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, то первую поддерживающую дозу вводят через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после введения последней индукционной дозы.

Предпочтительно, первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В качестве альтернативы предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В качестве дополнительной предпочтительной альтернативы первую поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

Кроме того, в качестве еще одной альтернативы предпочтительно первую поддерживающую дозу вводят через 12 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4, 8 или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения

первой поддерживающей дозы.

Предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 4-недельным(и) интервалом(ами).

В качестве альтернативы предпочтительно одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с 8-недельным(и) интервалом(ами).

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если у пациента был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, а затем уровень активности заболевания у пациента упал ниже высокого уровня клинического ответа, то:

- i) пациенту вводят первую поддерживающую дозу;
- ii) оценивают уровень активности заболевания с 4-недельным(и), 8-недельным(и) или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы и
- iii) вводят дополнительную поддерживающую дозу после каждой оценки уровня активности заболевания, если у пациента не был достигнут высокий уровень клинического ответа, до повторного достижения у пациента высокого уровня клинического ответа.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения активность заболевания оценивают с 4-недельными интервалами после введения первой поддерживающей дозы, и дополнительную поддерживающую дозу вводят после каждой оценки до тех пор, пока у пациента не будет повторно достигнут высокий уровень клинического ответа.

В еще одном дополнительном альтернативном варианте реализации настоящего изобретения активность заболевания оценивают с 8-недельными интервалами после введения первой поддерживающей дозы, и дополнительную поддерживающую дозу вводят после каждой оценки до тех пор, пока у пациента не будет повторно достигнут высокий уровень клинического ответа.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения одну или более поддерживающих доз вводят путем подкожной инъекции.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложен мирикизумаб для применения для лечения псориаза, где способ лечения включает:

- iv) введение одной или более индукционных доз мирикизумаба до достижения у пациента клинической ремиссии, где каждая из одной или более индукционных доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и
- v) отслеживание уровня активности заболевания у пациента и введение одной или более поддерживающих доз мирикизумаба, если активность заболевания у пациента падает ниже клинической ремиссии, до повторного достижения у пациента клинической ремиссии, где каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения клиническая ремиссия представляет собой уровень активности заболевания PASI 100 или sPGA (0).

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения псориаз представляет собой бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения пациент ранее не получал биологическую терапию. В альтернативном варианте реализации пациент ранее получал биологическую терапию.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения активность заболевания оценивают с 4-недельным(и), 8-недельным(и) или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой индукционной дозы, и дополнительную(ые) индукционную(ые) дозу(ы) вводят после оценки уровня активности заболевания, если у пациента не была достигнута клиническая ремиссия.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более индукционных доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно каждая из одной или более индукционных доз содержит 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения, если уровень активности заболевания у пациента падает ниже клинической ремиссии, то:

- i) пациенту вводят первую поддерживающую дозу мирикизумаба;
- ii) оценивают активность заболевания с 4-недельным(и), 8-недельным(и) или 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы; и
- vi) после каждой оценки уровня активности заболевания вводят дополнительную(ые) поддерживающую(ие) дозу(ы), если у пациента не была повторно достигнута клиническая ремиссия.

В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения каждая из одной или более поддерживающих доз содержит 20, 30, 100, 120, 125, 250, 300, 350, 400 или 600 мг мирикизумаба.

Предпочтительно, одна или более поддерживающих доз содержат 125 или 250 мг мирикизумаба.

В еще одном дополнительном варианте реализации одну или более поддерживающих доз вводят путем подкожной инъекции.

Фигуры

На фиг. 1 проиллюстрирована доля субъектов, у которых наблюдался ответ PASI 90, для субъектов, которым вводили плацебо, и субъектов, которые получали лечение мирикизумабом, которые имели ста-

тус <PASI 90 на 16 неделе и которым вводили 300 мг мирикизумаба п.к. Q8W на 16-52 неделях периода поддерживающей терапии.

На фиг. 2 проиллюстрирована доля субъектов, у которых наблюдался ответ PASI 100, для субъектов, которым вводили плацебо, и субъектов, которые получали лечение мирикизумабом, которые имели статус <PASI 90 на 16 неделе и которым вводили 300 мг мирикизумаба п.к. Q8W на 16-52 неделях периода поддерживающей терапии.

На фиг. 3а, 3б и 3с проиллюстрированы индексы PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 52 неделе в группах пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени, которым ранее не проводили лечение или которые ранее получали лечение, у которых не был достигнут показатель PASI 90 на 16 неделе.

Подробное описание

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции дифференцировки кератиноцитов и гиперпролиферацией и выраженным накоплением воспалительных Т-клеток и дендритных клеток. Например, иммунологическое заболевание включает бляшечный псориаз, например, хронический бляшечный псориаз, например, хронический бляшечный псориаз от умеренной до тяжелой степени, например, у пациентов, которые являются кандидатами на получение системной терапии или фототерапии.

Существуют разные способы измерения уровня активности заболевания.

В случае псориаза тяжесть заболевания может быть охарактеризована пораженной площадью поверхности тела (ППТ), где показатель <5% соответствует легкой степени, 5-10% умеренной и >10% тяжелой. ППТ в процентах вычисляют как долю ППТ, пораженной псориазом у каждого пациента, по непрерывной шкале от 0% (отсутствие поражения) до 100% (поражение всей ППТ), где 1% соответствует размеру руки пациента (включая ладонь, пальцы и большой палец) (National Psoriasis Foundation 2009).

В некоторых случаях статус заболевания измеряют при помощи индекса площади и тяжести псориаза (PASI). PASI является общепризнанным первичным показателем эффективности для данной фазы разработки способов лечения псориаза. В PASI объединены оценочные значения степени поражения поверхности тела в четырех анатомических областях (голова, туловище, руки и ноги) и тяжести шелушения, покраснения и уплотнения/инфильтрации (толщины) бляшки в каждой области, что дает общий индекс от 0 при отсутствии псориаза до 72 при наиболее тяжелом заболевании (Fredriksson and Pettersson, *Dermatologica*, 157(4), стр. 238-244, 1978). PASI наиболее часто применяют в качестве конечного критерия оценки и показателя тяжести псориаза в клинических испытаниях (Menter et al., *J Am Acad Dermatol.*, 58(5), стр. 826-850, 2008). Клинически значимым ответом является PASI 75, который соответствует снижению (улучшению) по меньшей мере на 75% по сравнению с индексом PASI на исходном уровне. Более высокие уровни очищения кожи (PASI 90), а также полное излечение псориаза (PASI 100), стали рассматривать в качестве дополнительных конечных критериев оценки, так как все более очевидной становится связь более высокого уровня очищения кожи с улучшением качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL). Долю пациентов в процентах, у которых был достигнут PASI75 (PASI 75), т.е. 75% снижение индекса относительно исходного уровня в определенный момент времени (например, на 12 неделе или на 16 неделе), можно использовать в качестве основного конечного критерия оценки при лечении псориаза, например, в исследованиях лечения псориаза. В качестве альтернативы, долю пациентов в процентах, у которых был достигнут PASI₉₀ (PASI 90), т.е. 90% снижение индекса относительно исходного уровня в определенный момент времени (например, на 12 неделе или на 16 неделе), используют в качестве основного конечного критерия оценки при лечении псориаза, например, в исследованиях лечения псориаза. Кроме того, в качестве альтернативы, долю пациентов в процентах, у которых был достигнут PASI₁₀₀ (PASI 100), т.е. 100% снижение индекса относительно исходного уровня в определенный момент времени (например, на 12 неделе или на 16 неделе), используют в качестве основного конечного критерия оценки при лечении псориаза, например, в исследованиях лечения псориаза.

В некоторых случаях статус заболевания определяют при помощи статической шкалы общей оценки состояния врачом (SPGA). sPGA представляет собой шкалу для общей оценки врачом участков поражения псориазом у пациента в данный момент времени (EMA 2004). Оценивают уплотнение, покраснение и шелушение бляшек, как показано в табл. 1.

Таблица 1. Статическая шкала общей оценки тяжести псориаза врачом (sPGA)

Индекс	Категория	Описание категории
0	Отсутствует	Уровень возвышения бляшек = 0 (отсутствует возвышение над поверхностью здоровой кожи) Шелушение = 0 (шелушение отсутствует) Покраснение = 0 (может присутствовать остаточная поствоспалительная гиперпигментация или гипопигментация)
1	Минимальная	Возвышение бляшек = ± (возможное, но едва заметное возвышение над поверхностью здоровой кожи) Шелушение = ± (сухая поверхность с беловатым оттенком) Покраснение = вплоть до умеренного (вплоть до появления выраженной красной окраски)
2	Легкая	Возвышение бляшек = незначительное (незначительное, но выраженное возвышение, как правило, с наличием нечетких или скошенных краев) Шелушение = мелкопластинчатое (мелкие чешуйки частично или практически полностью покрывают очаги) Покраснение = вплоть до умеренного (вплоть до появления выраженной красной окраски)
3	Умеренная	Возвышение бляшек = умеренное (умеренное возвышение с неровными или скошенными краями) Шелушение = более крупнопластинчатое (крупные чешуйки покрывают большую часть всех поражений) Покраснение = умеренное (выраженная красная окраска)
4	Тяжелая	Возвышение бляшек = выраженное (выраженное возвышение, как правило, с жесткими или четкими краями) Шелушение = крупнопластинчатое (преобладают крупные слабо сцепленные чешуйки, которые покрывают большую часть или все поражения) Покраснение = тяжелое (очень яркая красная окраска)
5	Очень тяжелая	Возвышение бляшек = очень выраженное (очень выраженное возвышение, как правило, с жесткими четкими краями) Шелушение = обильное крупнопластинчатое (крупные плотные хорошо сцепленные чешуйки над большей частью всех поражений; неровная поверхность) Покраснение = очень тяжелое (ярко выраженная красная окраска; темно-красная или бордовая окраска)

Для анализа уровня ответа у субъектов значения индекса sPGA округляют до ближайшего целого значения, и степень тяжести псориаза у пациента оценивают как отсутствие заболевания (0), минимальную (1), легкую (2), умеренную (3), тяжелую (4) или очень тяжелую (5).

ЧРШ зуда представляет собой заполняемую пациентом горизонтальную шкалу, состоящую из 11 точек с закрепленными значениями 0 и 10, где 0 соответствует "отсутствию зуда", и 10 соответствует "наихудшему зуду, который можно представить". Общая тяжесть зуда у пациента с псориазом определяется округлением до числа, которое наилучшим образом описывает худший уровень зуда за последние 24 ч.

Индекс тяжести псориазического поражения ногтей (NAPSI) используют для оценки тяжести псориазического поражения ногтевого ложа и матрицы ногтя по площади поражения ногтя. В указанном исследовании оценивают только уровень поражения ногтя. Ноготь делят воображаемыми горизонтальными и продольными линиями на квадранты. Для каждого ногтя указывают индекс псориазического поражения ногтевого ложа (от 0 до 4) и псориазического поражения матрицы ногтя (от 0 до 4) в зависимости от наличия (индекс 1) или отсутствия (индекс 0) любого из отличительных признаков псориазического поражения ногтевого ложа и матрицы ногтя в каждом квадранте. Индекс NAPSI для ногтя представляет собой сумму индексов для ногтевого ложа и матрицы ногтя, полученных для каждого квадранта (максимум 8). Оценивают каждый ноготь, и суммарное значение для всех ногтей соответствует общему индексу NAPSI (в диапазоне от 0 до 80).

При помощи индекса степени тяжести поражения псориазом волосистой части головы (PSSI) измеряют пораженную площадь волосистой части головы и тяжесть клинических симптомов. PSSI представляет собой совокупный индекс, который определяется суммой индексов покраснения, уплотнения и шелушения, умноженной на индекс степени пораженной площади волосистой части головы (в диапазоне от 0 до 72). Более высокие индексы указывают на более тяжелую степень заболевания (Thaçi et al., J Eur Acad Dermatol Venerol., 29(2), стр.353-360, 2015).

Индекс тяжести ладонно-подошвенного псориаза (PPASI) представляет собой совокупный индекс, который определяется суммой индексов покраснения, уплотнения и шелушения, умноженной на индекс степени пораженной площади ладоней и подошвы стоп (в диапазоне от 0 до 72).

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) представляет собой валидированный относящийся только к дерматологическим аспектам определяемый пациентом показатель, который позволяет

оценивать HRQoL пациента. Этот опросник состоит из 10 пунктов, которые сгруппированы в 6 блоков, а именно, симптомы и ощущения, повседневная активность, отдых, работа и школа, личные отношения и лечение. Период оценки для указанной шкалы представляет собой "за последнюю неделю". Категории ответов включают "совсем нет", "незначительным образом", "сильно" и "очень сильно", которые обозначаются индексами 0, 1, 2 и 3, соответственно, и незаполненные ("нерелевантные") пункты оценивают как "0". Общий диапазон составляет от 0 до 30 (от более легкого до более тяжелого поражения) (Finlay and Khan, Clin Exp Dermatol., 19(3), стр. 210-216, 1994; Basra et al., Br J Dermatol., 159(5), стр. 997-1035, 2008). Общий индекс DLQI от 0 до 1 рассматривают как отсутствие влияния на HRQoL пациента, и изменение на 5 пунктов от исходного уровня рассматривают как предел для минимального клинически значимого различия (MCID) (Khilji et al., Br J Dermatol., 147 (приложение 62), 50, 2002; Hongbo et al., J Invest Dermatol., 125(4), стр. 659-664, 2005).

Шкала симптомов псориаза (PSS) используется для оценки пациентом четырех симптомов (зуд, боль, покалывание и жжение); 3 признаков (покраснение, шелушение и растрескивание); и одного пункта, касающегося дискомфорта, связанного с симптомами/признаками. Респондента просят ответить на вопросы, касающиеся симптомов псориаза. Общую тяжесть каждого отдельного симптома/признака у пациента с псориазом указывают при помощи числового значения на числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, что наилучшим образом описывает худший уровень каждого симптома/признака за последние 24 ч, где 0 соответствует отсутствию симптома/признака, и 10 соответствует самому худшему симптому/признаку, который можно представить. Индексы тяжести симптомов в диапазоне от 0 до 10 представляют собой числовые значения, отмечаемые пациентом на горизонтальной измерительной шкале. Каждый из 8 отдельных пунктов оценивается индексом от 0 до 10, которые отмечаются как индексы зуда, боли, покалывания, жжения, покраснения, шелушения, растрескивания и дискомфорта. Кроме того, отмечают индекс симптомов в диапазоне от 0 (без симптомов) до 40 (худшие симптомы, которые можно представить) и индекс признаков от 0 (без признаков) до 30 (худшие признаки, которые можно представить).

Общая оценка псориаза пациентом (PatGA) представляет собой заполняемую пациентом однопунктовую шкалу, в которой пациента просят оценить, выбрав число на ЧРШ от 0 до 5, тяжесть псориаза по состоянию на "сегодня" от 0 (отсутствие/без псориаза) до 5 (тяжелая).

В настоящем документе термины "лечение", "лечить" или "способ лечения" относятся к ограничению, замедлению, облегчению, снижению или обращению вспять существующего симптома, нарушения, состояния или заболевания или к ослаблению клинических симптомов и/или признаков состояния. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются указанными, облегчение симптомов, снижение степени тяжести заболевания или нарушения, стабилизацию заболевания или нарушения (т.е. отсутствие ухудшения заболевания или нарушения), задержку или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, ослабление или облегчение заболевания или нарушения и ремиссию (которая может быть частичной или полной) заболевания или нарушения, независимо от того, могут быть они обнаружены или нет. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают субъектов, у которых уже имеется заболевание.

В настоящем документе "клиническая ремиссия" обозначает достижение уровня активности заболевания PASI 100, sPGA (0) или эквивалентных им значений, определенных в других способах измерения уровня активности заболевания при псориазе.

В настоящем документе "клинически значимый ответ" обозначает достижение уровня активности заболевания PASI 75, sPGA (2) или эквивалентных им значений, определенных в других способах измерения уровня активности заболевания при псориазе.

В настоящем документе "высокий уровень клинического ответа" обозначает достижение уровня активности заболевания PASI 90, sPGA (0,1) или эквивалентных им значений, определенных в других способах измерения уровня активности заболевания при псориазе.

В настоящем документе "индукционный период" относится к периоду лечения пациента, включающего введение антитела, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, в частности, мирикизумаба, пациенту для достижения желаемого терапевтического эффекта или постепенного улучшения до желаемого терапевтического эффекта, где желаемый терапевтический эффект представляет собой индукцию клинической ремиссии (как определено выше в настоящем документе) и/или клинически значимого ответа (как определено выше в настоящем документе), и/или высокого уровня клинического ответа (как определено выше в настоящем документе). Продолжительность "периода индукционной терапии" может составлять 4, 8, 12 или 16 недель.

В настоящем документе "индукционная доза" относится к первой дозе антитела, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, в частности, мирикизумаба, которую вводят пациенту для достижения желаемого терапевтического эффекта или постепенного улучшения до желаемого терапевтического эффекта, где желаемый терапевтический эффект представляет собой индукцию клинической ремиссии (как определено выше в настоящем документе) и/или клинически значимого ответа (как определено выше в настоящем документе), и/или высокого уровня клинического ответа (как определено выше в настоящем документе). "Индукционная доза" может представлять собой отдельную дозу или, в качестве

альтернативы, несколько доз. "Индукционную дозу" вводят в течение периода индукционной терапии.

В настоящем документе "период поддерживающей терапии" относится к периоду лечения, включающего введение антитела, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, в частности, мирикизумаба, пациенту для поддержания желаемого терапевтического эффекта и/или непрерывного постепенного улучшения до достижения желаемого терапевтического эффекта, где желаемый терапевтический эффект представляет собой клиническую ремиссию (как определено выше в настоящем документе) и/или клинически значимый ответ (как определено выше в настоящем документе), и/или высокий уровень клинического ответа (как определено выше в настоящем документе). "Период поддерживающей терапии" следует за периодом индукционной терапии и, таким образом, начинается после достижения желаемого терапевтического эффекта и/или постепенного улучшения до достижения желаемого терапевтического эффекта.

В настоящем документе "поддерживающая доза" относится к последующей дозе антитела, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, в частности, мирикизумаба, которую вводят пациенту для поддержания или непрерывного постепенного улучшения до достижения желаемого терапевтического эффекта, а именно клинической ремиссии (как определено выше в настоящем документе) и/или клинически значимого ответа, и/или высокого уровня клинического ответа (как определено выше в настоящем документе). "Поддерживающую дозу" вводят после индукционной дозы. "Поддерживающая доза" может представлять собой отдельную дозу или, в качестве альтернативы, несколько доз. "Поддерживающую дозу" вводят в течение периода поддерживающей терапии.

В настоящем документе термин "антитело" дополнительно включает антитела, их расщепляющие фрагменты, специфические участки и формы, включая имитаторы антител или части антител, которые имитируют структуру и/или функцию антитела или его специфического фрагмента или участка, включая одноцепочечные антитела и их фрагменты. Функциональные фрагменты включают антигенсвязывающие фрагменты, которые связывают человеческий IL-23. Например, фрагменты антител, которые могут связывать IL-12/23 или их части, включая, но не ограничиваясь указанными, фрагменты Fab (например, в результате расщепления папаином), Fab' (например, в результате расщепления пепсином и частичного восстановления) и F(ab')₂ (например, в результате расщепления пепсином), fabc (например, в результате расщепления плазмином), rFc' (например, в результате расщепления пепсином или плазмином), Fd (например, в результате расщепления пепсином, частичного восстановления и повторной агрегации), Fv или scFv (например, способами молекулярной биологии), включены в настоящее изобретение (см., например, Colligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, NY, NY, (1994-2001)).

Указанные фрагменты могут быть получены ферментным расщеплением, синтетическими или рекомбинантными способами, такими как известно в данной области техники и/или как описано в настоящем документе. Антитела также могут быть получены в разных усеченных формах с применением генов антител, в которые перед естественным участком терминации встроены один или более стоп-кодонов. Например, комбинированный ген, кодирующий часть тяжелой цепи F(ab')₂, может быть разработан с возможностью включения последовательностей ДНК, кодирующих домен СН1 и/или шарнирную область тяжелой цепи. Различные части антител могут быть химически соединены друг с другом традиционными способами или могут быть соединены с образованием единого белка способами генной инженерии.

В настоящем документе "антитело, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23" относится к антителу, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, но не связывает субъединицу p19 человеческого IL-23. "Антитело, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23", таким образом, связывает человеческий IL-23, но не связывает человеческий IL-12.

Мирикизумаб, регистрационный № CAS 1884201-71-1, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG₄-каппа, направленно воздействующее на субъединицу p19 человеческого IL-23. Антитело и способы его получения описаны в патенте США № 9023358.

Антитело, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, или содержащие его фармацевтические композиции можно вводить парентеральными способами (например, подкожно, внутривенно, интраперитонеально, внутримышечно или чрескожно).

Термин "внутривенная инфузия" относится к введению агента в вену животного или пациента-человека в течение периода времени, превышающего примерно 15 мин, в целом, от примерно 30 до 90 мин.

Термин "подкожная инъекция" относится к введению агента под кожу животного или пациента-человека, предпочтительно внутрь кармана между кожей и подлежащей тканью, путем относительно медленной продолжительной доставки из емкости с лекарственным средством. При захватывании или оттягивании кожи вверх по направлению от подлежащей ткани может образоваться карман.

Фармацевтические композиции, содержащие антитело к IL-23p19, для применения в способах согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники (например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th издание (1995), (A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.), и содержат антитело, такое как описано в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение обеспечивает способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, включающий:

а) введение по меньшей мере одной индукционной дозы мирикизумаба пациенту, где индукционная доза содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба пациенту после введения последней индукционной дозы, где поддерживающая доза содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение обеспечивает способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, включающий:

а) введение одной или более индукционных доз мирикизумаба пациенту в индукционный период, где индукционная доза содержит 20-600 мг мирикизумаба;

с) определение уровня активности заболевания у пациента в конце индукционного периода и

і) введение одной или более поддерживающих доз пациенту, у которого не был достигнут высокий уровень клинического ответа в конце индукционного периода, где каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и

іі) непрерывную оценку уровня активности заболевания у пациента, у которого был достигнут высокий уровень клинического ответа после индукционного периода, и введение одной или более поддерживающих доз пациенту, если уровень активности заболевания у пациента падает ниже высокого уровня клинического ответа, где пациенту вводят одну или более поддерживающих доз до повторного достижения у пациента высокого уровня клинического ответа, и каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

Согласно еще одному дополнительному аспекту настоящее изобретение обеспечивает способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, включающий:

і) введение одной или более индукционных доз мирикизумаба до достижения у пациента клинической ремиссии, где каждая из одной или более индукционных доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба; и

іі) отслеживание уровня активности заболевания у пациента и введение одной или более поддерживающих доз мирикизумаба, если активность заболевания у пациента падает ниже клинической ремиссии, где одну или более поддерживающих доз вводят до повторного достижения у пациента клинической ремиссии, и каждая из одной или более поддерживающих доз содержит от 20 до 600 мг мирикизумаба.

Выше в настоящем документе были описаны предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения. Типовые примеры доз и режимов лечения согласно настоящему изобретению описаны в табл. 2.

Таблица 2. Дозы и режимы лечения

Индукц. доза (мг)	(і) Индукционный период и (іі) частота введения индукц. доз	Поддерж.(-не) доза(-ы)	Частота введения поддерж.(-их) дозы(доз)	Альтернативная частота введения поддерж.(-их) дозы(доз)
30	(і) 12 недель (іі) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	30	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(і) 12 недель (іі) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	300	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(і) 16 недель (іі) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	30	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(і) 16 недель (іі) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	300	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(і) 16 недель (іі) Q8W (0 и 8 неделя)	30	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W

30	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	300	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
30	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	30	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит <PASI 90 или <sPGA (0, 1); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	30	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W

30	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	300	<p>Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geqPASI 90 или \geqsPGA (0, 1) на 12 неделе</p> <p>Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$PASI 90 или $<$sPGA (2-5); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geqPASI 90 или \geqsPGA (0, 1)</p> <p>Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы; Дополнительные: Q4W</p>	Дополнительные: Q8W, Q12W
30	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	300	<p>Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет $<$PASI 90 или $<$sPGA (0, 1) на 16 неделе</p> <p>Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W</p>	Дополнительные: Q4W, Q12W

30	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	30	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1); Дополнительные: Q8W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q4W, Q12W
100	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	100	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	300	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	100	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	300	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	100	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	300	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W

100	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 недели)	100	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит <PASI 90 или <sPGA (0, 1); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 недели)	100	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит <PASI 90 или <sPGA (0, 1); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы; Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
100	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W

100	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	100	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$ PASI 90 или sPGA (0, 1); Дополнительные: Q8W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q4W, Q12W
250	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	125	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
250	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	250	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	125	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	250	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	125	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	250	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W

250	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	250	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
250	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 неделя)	125 или 250	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит <PASI 90 или <sPGA (0, 1); Дополнительные: Q8W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q4W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	250	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 неделя)	125 или 250	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит <PASI 90 или <sPGA (2-5); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы; Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
250	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 неделя)	250	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет <PASI 90 или <sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 неделя); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W

250	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 недели)	125 или 250	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1); Дополнительные: Q8W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q4W, Q12W
300	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 недели)	300	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 недели); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
300	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 недели)	300	Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 недели); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
300	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 недели)	300	Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 недели); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
300	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы (12 недели); Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W

300	(i) 12 недель (ii) Q4W (0, 4 и 8 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q8W, Q12W
300	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: через 4 недели после последней индукционной дозы; Дополнительные: Q4W	Дополнительные: Q8W, Q12W
300	(i) 16 недель (ii) Q4W (0, 4, 8 и 12 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1); Дополнительные: Q4W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (2-5)	Дополнительные: Q8W, Q12W
300	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет $<$ PASI 90 или $<$ sPGA (0, 1) на 16 неделе Первая: через 8 недель после последней индукционной дозы (16 недель); Дополнительные: Q8W	Дополнительные: Q4W, Q12W
300	(i) 16 недель (ii) Q8W (0 и 8 недели)	300	Режим для пациентов, у которых уровень активности заболевания составляет \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1) на 12 неделе Первая: PRN - когда уровень активности заболевания у пациента составит $<$ PASI 90 или sPGA (0, 1); Дополнительные: Q8W до достижения уровня активности заболевания у пациента \geq PASI 90 или \geq sPGA (0, 1)	Дополнительные: Q4W, Q12W

Примеры

Пример 1. Клиническое исследование

Обзор

Настоящее исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы в параллельных группах у субъектов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени. Исследование разработано для определения возможной безопасности и эффективности подкожного (п.к.) введения мирикизумаба субъектам с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени. Исследование включает период скрининга максимальной продолжительностью до 28 дней, 16-недельный период п.к. терапии с двойным заслеплением, 88-недельную п.к. терапию у

пациентов, у которых был достигнут и не был достигнут ответ, начиная с 16 недели, и 16-недельный период последующего наблюдения.

Задачи

Основной задачей исследования является проверка гипотезы о том, что лечение мирикизумабом лучше чем плацебо индуцирует ответ PASI 90 на 16 неделе у субъектов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени. Вторичные задачи включали следующее:

- оценку безопасности и переносимости лечения мирикизумабом;
- оценку эффективности лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении индуцирования PASI 100 и PASI 75 на 16 неделе;
- оценку эффективности лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении индуцирования sPGA 0 (чистая кожа) и sPGA 0/1 на 16 неделе;
- описание долгосрочной эффективности мирикизумаба в отношении ответов PASI 100, PASI 90 и PASI 75 на 52, 104 и 120 неделях и
- описание PK мирикизумаба.

Конечные критерии оценки исследования включают следующее:

- долю субъектов, у которых был достигнут PASI 90 на 16 неделе;
- уровень нежелательных явлений и прекращения лечения;
- долю субъектов, у которых были достигнуты PASI 100 и PASI 75 на 16 неделе;
- долю субъектов, у которых были достигнуты sPGA 0 и sPGA 0/1 на 16 неделе;
- долю субъектов, у которых были достигнуты PASI 100, PASI 90 и PASI 75 на 52, 104 и 120 неделях; и
- клиренс и объем распространения.

Нежелательные явления были закодированы в соответствии с Медицинским словарем для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 19.1 и сгруппированы по системно-органным классам, предпочтительным терминам, тяжести и связи с исследуемым продуктом. НЯ, вызванные лечением (НЯВЛ), были определены как явления, которые первоначально появились или тяжесть которых ухудшилась уже после исследования на исходном уровне. Колумбийскую шкалу оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS; медицинский центр Колумбийского университета [WWW]) использовали для фиксации появления, тяжести и частоты суицидальных мыслей и поведения.

Способы

Исследование включает период скрининга, два периода лечения для пациентов, у которых достигается PASI 90 на 16 неделе (16-недельный период индукционной п.к. терапии с двойным заслеплением и 88-недельный период поддерживающей п.к. терапии), и два периода лечения для пациентов, у которых не достигается PASI 90 на 16 неделе (16-недельный период индукционной п.к. терапии с двойным заслеплением и 88-недельный период поддерживающей п.к. терапии). После периода поддерживающей терапии следует 16-недельный период последующего наблюдения, во время которого оценивают безопасность и эффективность лекарственного исследуемого средства у субъекта.

Примерно 40% пациентов, которых случайным образом отбирали для лечения в рамках исследования, ранее получали по меньшей мере одну биологическую терапию (биологическим средством, действующим на ФНО, или биологическим средством, действующим на IL-17), и примерно 60% пациентов ранее не получали биологическую терапию.

а) Период скрининга

Оценивают пригодность субъектов для участия в исследовании за ≤ 28 дней до визита для определения исходного уровня. Во время визита для определения исходного уровня субъектов, которые удовлетворяют критериям доступности для исследования, планируется распределять случайным образом в 1 из 4 групп для проведения индукционной терапии.

Критерии включения в указанное исследование включали взрослых пациентов (возрастом 18-75 лет), у которых имелся подтвержденный исследователем диагноз хронического обыкновенного бляшечного псориаза в течение по меньшей мере 6 месяцев до определения исходного уровня. У пациентов пораженная площадь поверхности тела (ПИТ) должна составлять $\leq 10\%$, абсолютный индекс PASI должен составлять ≤ 12 и индекс на статической шкале общей оценки тяжести псориаза врачом (sPGA) должен составлять ≤ 3 во время скрининга и на исходном уровне, и они должны быть признаны доступными для биологической терапии псориаза. Использование биологических средств, действующих на фактор некроза опухоли (ФНО) или на IL-17, в 8-недельный период до определения исходного уровня не допускалось. Предшествующее проведение какой-либо биологической терапии, действующей на IL-23, за исключением бриакиномаба, также не допускалось. Пациенты должны были продолжать получать во время исследования постоянные дозировки в рамках обычного режима приема лекарственных препаратов, направленного на сопутствующие состояния или заболевания, за исключением лекарственных препаратов, конкретным образом исключенных из протокола, или тех случаев, когда их изменение требовалось для лечения нежелательного явления (НЯ). Использование местных стероидов допускалось только на лице, в подмышечной области и/или на гениталиях, при необходимости, за исключением 24-часовых периодов до визитов во время исследования.

b) Индукционный период

Был разработан 16-недельный индукционный период с двойным заслеплением для определения эффективности и безопасности мирикизумаба, вводимого на 0 неделе и 8 неделе. На 0 неделе (исходный уровень), пациентов отбирали в одну из групп, в которых проводили индукционное лечение (плацебо, 30 мг мирикизумаба п.к., 100 мг мирикизумаба п.к. и 300 мг мирикизумаба п.к.), для надлежащего определения конечных критериев оценки исследования. Проводили стратификацию пациентов, отобранных в исследование, по группам лечения с учетом предшествующего проведения биологической терапии для лечения псориаза. Исследуемое лекарственное средство в слепом режиме (мирикизумаб или плацебо) вводят на 0 и 8 неделях.

c) Период поддерживающей терапии

Период поддерживающей терапии состоит из 88 недель лечения. После завершения периода индукционной терапии (16 недель) продолжают лечение субъектов во время периода поддерживающей терапии в одной из двух групп лечения до 104 недели. Всем субъектам из группы плацебо и субъектам, которые получали лечение мирикизумабом, и которые имели $<PASI\ 90$ на 16 неделе, вводили 300 мг мирикизумаба п.к. Q8W в течение всего периода поддерживающей терапии. Субъектам с $\leq PASI\ 90$ на 16 неделе (группа введения PRN) вводили мирикизумаб в дозировке, установленной на исходном уровне, не чаще чем Q8W, если уровень активности заболевания достигал $<PASI\ 90$, и продолжали указанное лечение до повторного достижения $PASI\ \leq 90$.

Субъектам из группы, в которой проводят поддерживающую терапию PRN, можно проводить заслепленное резервное лечение 300 мг Q8W, если у них не достигается $PASI\ \leq 90$ после введения 3 последовательных доз во время повторного лечения, или если у какого-либо субъекта $PASI$ составляет менее 50 после введения одной дозы во время повторного лечения.

d) Период последующего наблюдения

Период последующего наблюдения должен включать визиты каждые 4 недели при общей продолжительности 16 недель после 104 недели для оценки безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства у субъекта.

Статистический анализ

Для предположительных значений 60 и 3% уровня ответа $PASI\ 90$ через 16 недель для мирикизумаба и плацебо, соответственно, было определено, что в парном сравнении с плацебо мощность составляла более 99% при использовании 2-стороннего точного критерия Фишера при уровне значимости 0,05 без поправки на множественные сравнения. Проводили анализ всех рандомизированных пациентов с учетом дозы, вводимой в группе, в которую они были определены (всех пациентов, намеренных лечиться). Анализ безопасности проводили для всех пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства.

Логистический регрессионный анализ с учетом группы лечения, географической области (США/за пределами США [US/OUS]) и предшествующего получения биологической терапии (да/нет) использовали для сравнения категориальных выходных бинарных переменных эффективности и состояния здоровья для каждого режима введения мирикизумаба (300, 100, 30 мг) и плацебо.

Результаты: исследуемая популяция

Из 251 пациента, прошедшего скрининг, 205 были случайным образом отобраны для введения плацебо (N=52), мирикизумаба Q8W 30 мг (N=51), мирикизумаба Q8W 100 мг (N=51) и мирикизумаба Q8W 300 мг (N=51). Девяносто семь процентов пациентов завершили начальный 16-недельный период настоящего исследования (фиг. 2). Пациенты во всех группах лечения, в целом, имели схожие показатели на исходном уровне. В среднем, возраст пациентов составлял 47 лет, масса тела составляла 89 кг и диагноз псориаз имелся в течение 19 лет. Во всех группах лечения преобладали пациенты мужского пола, и примерно 41% пациентов ранее проводили лечение биологической терапией. В среднем, на исходном уровне пациенты имели индекс $PASI\ 20$ и 25% ППТ, пораженной псориазом.

Результаты: эффективность

На 16 неделе у более высокой доли пациентов на статистически значимом уровне был достигнут ответ $PASI\ 90$ (основной конечный критерий оценки) в группах, в которых вводили 30 мг (29,4%, $p=0,009$), 100 мг (58,8%, $p<0,001$) и 300 мг (66,7%, $p<0,001$) мирикизумаба, по сравнению с плацебо (0%) (табл. 3).

Кроме того, на 16 неделе уровни ответа $PASI\ 75$ и $sPGA\ 0/1$ составляли, соответственно, 52,9 и 37,3% в группе, в которой вводили 30 мг мирикизумаба, 78,4 и 70,6% в группе, в которой вводили 100 мг, и 74,5 и 68,6% в группе, в которой вводили 300 мг, по сравнению с 3,8 и 1,9% в группе плацебо ($p<0,001$ для каждой группы, в которой вводили мирикизумаб, по сравнению с плацебо). Такие же результаты наблюдали для уровней ответа $PASI\ 100$ и $sPGA\ 0$ на 16 неделе, которые составляли 15,7% в группе, в которой вводили 30 мг мирикизумаба, 31,4% в группе, в которой вводили 100 мг, и 31,4% в группе, в которой вводили 300 мг, по сравнению с 0% в группе плацебо ($p=0,039$ для 30 мг по сравнению с плацебо; $p=0,007$ для групп с более высокой дозой по сравнению с плацебо), когда достигалось полное очищение кожи от псориаза (табл. 3). Доля пациентов с полным очищением кожи волосистой части го-

ловы от псориаза, измеренным по индексу PSSI=0, составляла 43,1% в группе, в которой вводили 30 мг мирикизумаба, 74,5% в группе, в которой вводили 100 мг, и 51,0% в группе, в которой вводили 300 мг, по сравнению с 5,8% в группе плацебо ($p<0,001$ для каждой группы, в которой вводили мирикизумаб, по сравнению с плацебо) (табл. 2). Согласно всем результатам, полученным на 16 неделе, приведенным в данном разделе, наилучший ответ наблюдался в группах, в которых вводили 100 и 300 мг мирикизумаба.

Схожий высокий уровень ответа наблюдался и для абсолютных пороговых значений PASI. По меньшей мере у 80% пациентов, которым вводили 100 или 300 мг мирикизумаба, индекс PASI составлял 5 или менее, и по меньшей мере у 70% индекс PASI составлял 3 или менее на 16 неделе. Более чем у 50% пациентов, которым вводили 300 мг мирикизумаба, абсолютный индекс PASI составлял 1 или менее. Кроме того, более чем у 50% пациентов, которым вводили 100 или 300 мг мирикизумаба, на 16 неделе не более чем 1% ППТ был покрыт псориазическими бляшками (табл. 3).

На 16 неделе доля пациентов, которые отмечали отсутствие симптомов зуда, боли, жжения или покалывания (индекс блока "симптомы" в PSS=0) и отсутствие воздействия псориаза на качество жизни (DLQI 0/1), была значительно выше для каждой группы, в которой вводили мирикизумаб, по сравнению с плацебо, и наивысший уровень ответа отмечали в группах, в которых вводили 100 и 300 мг (табл. 3).

В популяциях, которые ранее получали или не получали предшествующую биологическую терапию, уровень ответа PASI 90 было улучшен для групп 100 мг (66,7%, 47,6%; $p=0,001$), 300 мг (69,0%, 63,6%; $p=0,001$) и 30 мг (38,7%, 15,0%; $p=0,013$) по сравнению с плацебо (0%). Аналогично, уровень ответа PASI 100 в обеих популяциях был улучшен для групп 100 мг (36,7%, 23,8%; $p=0,016$), 300 мг (31,0%, 31,8%; $p=0,025$) и 30 мг (22,6%, 5,0%; $p=0,050$) по сравнению с плацебо (0%). Кроме того, уровень ответа PASI 75 был значительно выше для 100 мг Q8W и 300 мг Q8W по сравнению с плацебо в популяциях пациентов, которые получали или не получали биологическую терапию (80,0% по сравнению с 6,5 и 72,4% по сравнению с 6,5%; $p<0,001$) и которые ранее получали биологическую терапию (76,2% по сравнению с 0 и 77,3% по сравнению с 0%; $p<0,001$). Схожие результаты были получены и при сравнении 30 мг Q8W с плацебо в обеих популяциях пациентов (без биологической терапии: 61,3% по сравнению с 6,5%; после биологической терапии: 40,0% по сравнению с 0%; $p<0,001$). В популяции пациентов, которые ранее не получали биологическую терапию, уровень ответа sPGA (0,1) был значительно более высоким в группах 100 мг Q8W (80,6%), 300 мг Q8W (69,0%) и 30 мг Q8W (48,4%) по сравнению с плацебо (3,2%) ($p<0,001$). Уровень ответа sPGA (0,1) в популяции пациентов, которые ранее получали биологическую терапию, также был значительно выше в группах 100 мг Q8W (55,0%; $p<0,001$), 300 мг Q8W (68,2%; $p<0,001$) и 30 мг Q8W (20,0%; $p<0,05$) по сравнению с плацебо (0%).

Таблица 3. Результаты исследования на 16 неделе

NRI и n (%), если не указано иное	Плацебо (N=52)	Мирикизумаб	Мирикизумаб	Мирикизумаб
		Q8W 30 мг (N=51)	Q8W 100 мг (N=51)	Q8W 300 мг (N=51)
Индекс PASI (наблюдаемый), среднее (СКО)	19,5 (8,4)	6,0 (5,6)***	2,7 (4,2)***	2,5 (4,2)***
PASI 100	0	8 (15,7)*	16 (31,4)**	16 (31,4)**
PASI 90	0	15 (29,4)**	30 (58,8)***	34 (66,7)***
PASI 75	2 (3,8)	27 (52,9)***	40 (78,4)***	38 (74,5)***
PASI ≤1	0	8 (15,7)*	23 (45,1)**	27 (52,9)***
PASI ≤3	2 (3,8)	21 (41,2)***	37 (72,5)***	36 (70,6)***
PASI ≤5	2 (3,8)	28 (54,9)***	41 (80,4)***	41 (80,4)***
sPGA 0/1	1 (1,9)	19 (37,3)***	36 (70,6)***	35 (68,6)***
sPGA 0	0	8 (15,7)*	16 (31,4)**	16 (31,4)**
ППТ 0/1	1 (1,9)	10 (19,6)*	28 (54,9)***	30 (58,8)***
PSSI=0	3 (5,8)	22 (43,1)***	38 (74,5)***	26 (51,0)***
PSS, индекс блока «Симптомы»=0	0	8 (15,7)*	14 (27,5)*	16 (31,4)**
DLQI 0/1	2 (3,8)	18 (35,3)***	25 (49,0)***	24 (47,1)***

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ по сравнению с плацебо.

ИМТ=индекс массы тела; NRI=данные отсутствия ответа; PASI=индекс распространенности и тяжести псориаза; PASI 75=75% снижение индекса распространенности и тяжести псориаза; PASI 90=90% улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза; PASI 100=100% улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза; sPGA=статическая шкала общей оценки тяжести псориаза врачом;

ППТ=площадь поверхности тела; PSSI=индекс тяжести поражения псориазом волосистой части головы; PSS=шкала симптомов псориаза; DLQI=дерматологический индекс качества жизни.

Всем субъектам из группы плацебо и субъектам, которые получали лечение ирикизумабом и которые имели <PASI 90 на 16 неделе, вводили 300 мг ирикизумаба п.к. Q8W в течение всего периода поддерживающей терапии.

На 52 неделе по прошествии 36 недель введения поддерживающей 300 мг дозы ирикизумаба у 82,0% (n=41) и 64,0% (n=32) пациентов в группе, в которой вводили плацебо/300 мг, были достигнуты показатели PASI 90 и 100 соответственно.

Среди субъектов, у которых показатель PASI 90 не был достигнут на 16 неделе и которые начали период поддерживающей терапии в рамках исследования, у 76,5% (n=26), 76,2% (n=16) и 60,0% (n=9) пациентов из групп 30 мг/300 мг ирикизумаба (N=34), 100 мг/300 мг (N=21) и 300 мг/300 мг (N=15), соответственно, был достигнут показатель PASI 90 на 52 неделе (фиг. 1).

PASI 100 был достигнут у 47,1% (n=16), 38,1% (n=8) и 33,3% (n=5) пациентов в группах, в которых вводили 30 мг/300 мг ирикизумаба, 100 мг/300 мг и 300 мг/300 мг, соответственно, на 52 неделе (фиг. 2).

Субъектам с \geq PASI 90 на 16 неделе (группа введения PRN) вводили ирикизумаб в дозировке, установленной на исходном уровне, не чаще чем Q8W, если уровень активности заболевания достигал <PASI 90, и продолжали указанное лечение до повторного достижения PASI \geq 90.

После 16 недели медианное время до потери ответа PASI 90 составляло 15,7 недели при введении 30 мг ирикизумаба, 11,8 недели при введении 100 мг ирикизумаба и 16,3 недели при введении 300 мг ирикизумаба. Медианное время до потери ответа PASI 100 составляло 14,1 при введении 30 мг ирикизумаба, 8,1 недели при введении 100 мг ирикизумаба и 12,1 недели при введении 300 мг ирикизумаба. Через четыре недели после повторного лечения у 78,6% пациентов после введения 30 мг ирикизумаба, у 65,4% после введения 100 мг ирикизумаба и у 80,0% после введения 300 мг ирикизумаба повторно достигался показатель PASI 90, и 0% после введения 30 мг ирикизумаба, у 12,5% после введения 100 мг ирикизумаба и у 35,7% после введения 300 мг ирикизумаба повторно достигался показатель PASI 100. Через восемь недель после повторного лечения у 92,9% пациентов после введения 30 мг ирикизумаба, у 88,5% после введения 100 мг ирикизумаба и у 96,7% после введения 300 мг ирикизумаба повторно достигался показатель PASI 90.

Ирикизумаб при введении каждые 8 недель в виде 100 или 300 мг подкожных инъекций обеспечивал очищение или практически полное очищение кожи у большинства пациентов по прошествии 16 недель индукционного лечения и впоследствии после 32 недель поддерживающей терапии. Уровни ответа для всех конечных критериев эффективности были более высокими на статистически значимом уровне во всех группах, в которых вводили ирикизумаб, по сравнению с плацебо, и самые высокие показатели были достигнуты в группах, в которых вводили 100 мг ирикизумаба и 300 мг ирикизумаба. Несмотря на то, что практически у всех пациентов в указанном испытании имелся псориаз волосистой части головы на исходном уровне, более чем у 50% пациентов из группы, в которой вводили 300 мг ирикизумаба и примерно у 75% пациентов из группы, в которой вводили 100 мг ирикизумаба, признаки псориаза волосистой части головы не наблюдались на 16 неделе.

Долгосрочное лечение (16-52 недели) ирикизумабом значительно улучшало активность заболевания как у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени, которые ранее не получали биологическую терапию, так и у пациентов, которых ранее лечили биологическими средствами, у которых не был достигнут показатель PASI 90 на 16 неделе (см. фиг. 3а, 3б и 3с). Результаты демонстрируют, что ирикизумаб эффективно обеспечивает высокий уровень ответа PASI 90 у пациентов, которые ранее получали биологическую терапию.

Результаты: безопасность

Сравнивали относительные количества пациентов, сообщавших по меньшей мере об одном НЯВЛ, в группах лечения в течение первых 16 недель исследования. Гипертензию в качестве специфического явления отмечали в группах, в которых вводили 100 мг (3 пациента) и 300 мг (2 пациента), но не в группах, в которых вводили плацебо или 30 мг. У всех указанных пациентов имелось высокое или повышенное практически до высокого уровня кровяное давление во время скрининга или на исходном уровне; двое страдали от гипертензии и проходили лечение. Ни одно из указанных явлений не было серьезным, и ни одно не приводило к досрочному завершению исследования. Уровень заболеваемости инфекциями у пациентов также был сопоставим во всех группах лечения (табл. 4). Наиболее частые НЯ (по меньшей мере 3 пациента [\geq 5%] в любой группе лечения) включали вирусные инфекции верхних и других дыхательных путей, боль в месте инъекции, гипертензию и диарею.

В течение первых 16 недель испытания не было зарегистрировано ни одной смерти, а также ни одного тяжелого нежелательного явления, связанного с сердцем, или злокачественного образования. Три пациента сообщали о серьезных НЯ (СНЯ) в течение начального 16-недельного периода испытания. Один пациент из группы, в которой вводили ирикизумаб, и 1 пациент из группы плацебо отмечали суицидальные мысли в качестве СНЯ. В обоих случаях у пациентов в анамнезе имелись психиатрические

состояния. Несмотря на улучшение после психиатрического лечения оба пациента досрочно завершили исследование. Третий пациент, сообщивший о СНЯ, был госпитализирован вследствие повышенного уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы во время визита для исследования. Результаты обоих испытаний составили >10 x ULN (верхний предел нормы). У пациента в анамнезе имелись гиперхолестеринемия и алкогольная зависимость за несколько лет до начала исследования. Другие клинические биохимические показатели были в пределах нормы (билирубин и щелочная фосфатаза), а серологические исследования давали отрицательные результаты на активную или острую инфекцию гепатита А, В или С. У пациента полностью отсутствовали какие-либо симптомы, он отказался от алкоголя. Уровень ферментов печени пациента вернулся к норме после терапии пероральными фосфолипидами; тем не менее, исследователь решил досрочно вывести пациента из исследования. По сообщениям, после исключения из исследования пациент снова пристрастился к алкоголю, и во время визита в период последующего наблюдения у него снова был повышен уровень ферментов печени.

Таблица 4. Нежелательные явления

n (%)	Мирикизумаб Q8W 30 мг (N=51)		Мирикизумаб Q8W 100 мг (N=51)		Мирикизумаб Q8W 300 мг (N=51)		Мирикизумаб, всего (N=153)
	Плацебо (N=52)						
Пациенты с ≥1 НЯВЛ	25 (48,1)	26 (51,0)	24 (47,1)	24 (47,1)	24 (47,1)	74 (48,4)	
Легкое	9 (17,3)	18 (35,3)	9 (17,6)	9 (17,6)	11 (21,6)	38 (24,8)	
Умеренное	15 (28,8)	7 (13,7)	14 (27,5)	14 (27,5)	11 (21,6)	32 (20,9)	
Тяжелое	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (3,9)	4 (2,6)	
Смерть	0	0	0	0	0	0	
СНЯ	1 (1,9)	1 (2,0)	0	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (1,3)	
НЯ, которые были отнесены исследователем к связанным с лечением	7 (13,5)	12 (23,5)	7 (13,7)	9 (17,6)	9 (17,6)	28 (18,3)	
Инфекции	12 (23,1)	14 (27,5)	13 (25,5)	13 (25,5)	13 (25,5)	40 (26,1)	
Частые НЯВЛ*							
Вирусные ИВДП	5 (9,6)	5 (9,8)	7 (13,7)	7 (13,7)	7 (13,7)	19 (12,4)	
Другие ИВДП	2 (3,8)	6 (11,8)	3 (5,9)	2 (3,9)	2 (3,9)	11 (7,2)	
Боль в месте инъекции	1 (1,9)	3 (5,9)	2 (3,9)	2 (3,9)	2 (3,9)	7 (4,6)	
Гипертензия	0	0	3 (5,9)	2 (3,9)	2 (3,9)	5 (3,3)	
Диарея	1 (1,9)	0	1 (2,0)	3 (5,9)	3 (5,9)	4 (2,6)	

*Частый определен как по меньшей мере 3 (≥5%) в любой группе лечения. НЯВЛ=нежелательное явление, вызванное лечением; СНЯ=серьезное нежелательное явление; ИВДП=инфекция верхних дыхательных путей.

В течение периода поддерживающей терапии (16-52 недели) в рамках настоящего исследования у пациентов, у которых не был достигнут PASI 90 на 16 неделе, наиболее частые (≥5%) нежелательные явления (НЯ), вызванные лечением, включали назофарингит (n=25; 20,8%), инфекцию верхних дыхательных путей (n=12; 10,0%), инфекцию мочевыводящих путей (n=6; 5,0%), артралгию (n=8; 6,7%), боль в спине (n=6; 5,0%), головную боль (n=6; 5,0%), боль в месте инъекции (n=7; 5,8%) и гипертензию. Четыре (3,3%) пациента отмечали СНЯ и 6 (5,0%) пациентов из указанной группы досрочно завершили исследование по причине НЯ в течение 16-52 недель.

В течение периода поддерживающей терапии (16-52 недели) в рамках указанного исследования среди тех пациентов, у которых был достигнут PASI 90 на 16 неделе, о нежелательных явлениях (НЯ), вызванных лечением, сообщали 67% субъектов из когорты, в которой вводили 30 мг мирикизумаба, 53% из когорты, в которой вводили 100 мг мирикизумаба, и 62% пациентов, которым вводили 300 мг мирикизумаба. Два пациента сообщали о серьезных НЯ, и три пациента досрочно завершали исследование по причине НЯ (n=1, 30 мг мирикизумаба; n=2, 100 мг мирикизумаба). Во всех группах, в которых вводили мирикизумаб, наиболее частыми НЯ являлись назофарингит (10,1%), инфекции верхних дыхательных путей (5,1%) и гипертензия (5,1%).

Результаты: фармакокинетика (РК) и построение модели экспозиция/ответ

Краткое описание анализа на основе модели экспозиция/ответ

30, 100 и 300 мг дозы, вводимые Q8W п.к., обеспечивали значительную эффективность по сравнению с плацебо, где для 100 и 300 мг была достигнута более высокая эффективность на 16 неделе по сравнению с 30 мг. 300 мг доза обеспечивала самую высокую эффективность в отношении основного конечного критерия оценки на 16 неделе (PASI 90), была продемонстрирована тенденция к обеспечению

более высокого уровня PASI 90 и PASI 100 для начальных временных точек. 300 мг доза также обеспечивала более продолжительный ответ после 16 недели. Таким образом, результаты исследования показывают, что самая высокая доза (300 мг) обеспечивала самую высокую эффективность.

Результаты исследования также позволяют предположить, что введение дополнительных количеств, если его проводят в течение периода индукционной терапии, может дополнительно улучшать эффективность на 16 неделе. Это предположение основано на дополнительном благоприятном действии, наблюдаемом после введения третьей дозы субъектам, у которых отсутствовал ответ на 16 неделе, при оценке в течение 4-8 недель после введения указанной дозы. При помощи моделирования и анализа на его основе было показано, что 250 мг дозы, если их вводить на 0, 4, 8 и 12 неделях (всего 1000 мг), могут максимизировать эффективность в завершении 16-недельного периода индукционной терапии. Как ожидается, режим введения 250 мг п.к. Q8W в течение периода поддерживающей терапии позволит поддерживать или даже повышать эффективность, достигаемую в конце индукционного периода. Как ожидается, 250 мг доза позволит достигнуть уровня в организме и эффективности, которые невозможно отличить от показателей, наблюдаемых после введения 300 мг дозы. Второй режим поддерживающей терапии с введением 125 мг Q8W п.к. позволяет поддерживать эффективность при введении более низкой дозы. Как ожидается, указанный второй режим введения может обеспечивать концентрации мирикизумаба, которые у отдельных субъектов будут минимально перекрываться с концентрациями, обеспечиваемым в рамках режима введения 250 мг мирикизумаба Q8W п.к.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения псориаза, включающий введение мирикизумаба пациенту, причем указанный способ включает:

- введение четырех индукционных доз мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 4-недельными интервалами, где каждая индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба; и
- введение поддерживающей(их) дозы(доз) мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы и каждая поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба, где псориаз представляет собой бляшечный псориаз умеренной или тяжелой степени.

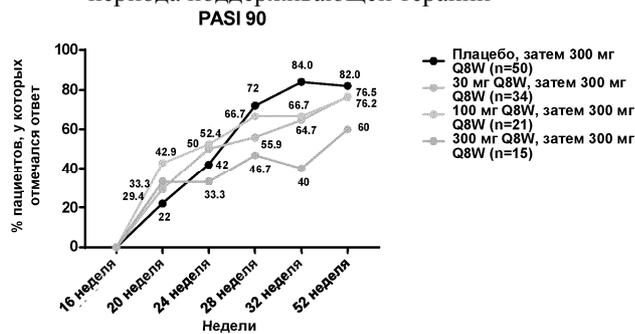
2. Применение мирикизумаба для лечения бляшечного псориаза от умеренной до тяжелой степени, где указанное лечение включает:

- введение четырех индукционных доз мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 4-недельными интервалами, где каждая индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба; и
- введение поддерживающей(их) дозы(доз) мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения заключительной индукционной дозы и каждая поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

3. Применение мирикизумаба в изготовлении лекарственного средства для применения для лечения бляшечного псориаза от умеренной до тяжелой степени, где указанное лечение включает:

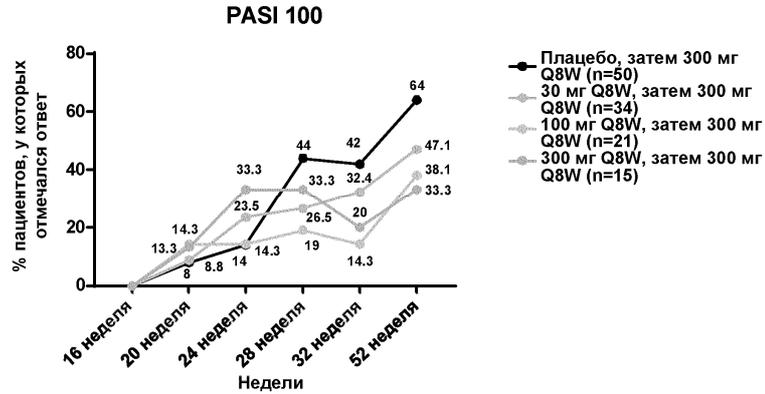
- введение четырех индукционных доз мирикизумаба путем подкожной инъекции с 4-недельными интервалами, где каждая индукционная доза содержит 250 мг мирикизумаба; и
- введение поддерживающих доз мирикизумаба пациенту путем подкожной инъекции с 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы и каждая поддерживающая доза содержит 125 или 250 мг мирикизумаба.

Доля субъектов в %, у которых наблюдался ответ PASI 90, для субъектов, которым вводили плацебо, и субъектов, которые получали лечение мирикизумабом, которые имели статус <PASI 90 на 16 неделе и которым вводили 300 мг мирикизумаба п.к. Q8W на 16-52 неделях периода поддерживающей терапии



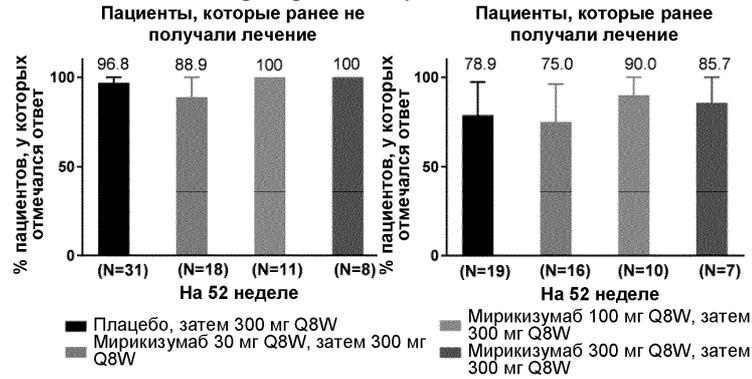
Фиг. 1

Доля субъектов в %, у которых наблюдался ответ PASI 100, для субъектов, которым вводили плацебо, и субъектов, которые получали лечение мирикизумабом, которые имели статус <PASI 90 на 16 неделе и которым вводили 300 мг мирикизумаба п.к. Q8W на 16-52 неделях периода поддерживающей терапии



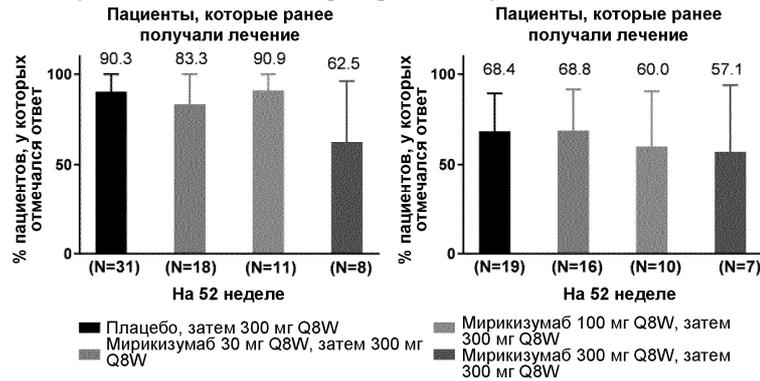
Фиг. 2

Уровень ответа PASI 75 на 52 неделе в группах пациентов, которые ранее не получали лечение и которые ранее получали лечение, NRI



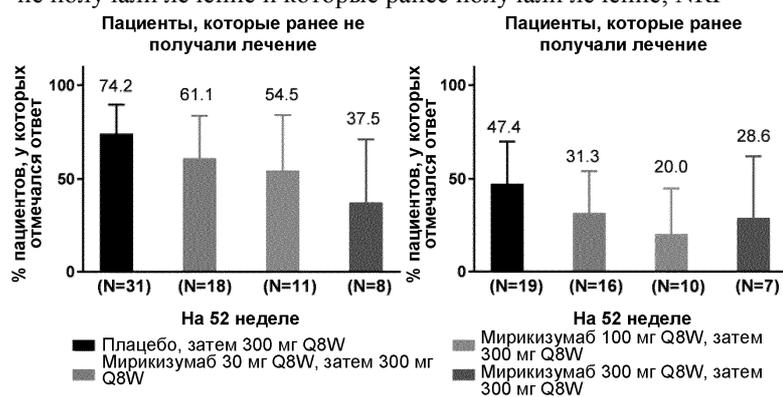
Фиг. 3а

Уровень ответа PASI 90 на 52 неделе в группах пациентов, которые ранее не получали лечение, и которые ранее получали лечение, NRI



Фиг. 3б

Уровень ответа PASI 100 на 52 неделе в группах пациентов, которые ранее не получали лечение и которые ранее получали лечение, NRI



Фиг. 3с



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2