

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391461 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.05

(51) Int. Cl. A61P 21/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(54) ДВУХФАЗНЫЕ СХЕМЫ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИТЕЛ К VLA-4

(31) 63/113,864; 63/142,968

(72) Изобретатель:

(32) 2020.11.14; 2021.01.28

Чжао Юань, Наик Химаншу,
Кэмпбелл Нолан (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/059266

(74) Представитель:

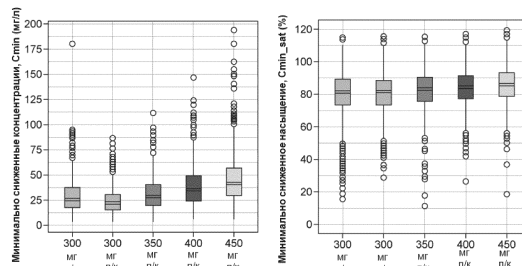
(87) WO 2022/104156 2022.05.19

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(57) В настоящем изобретении предложены двухфазные протоколы проведения терапии нагализумабом, включающие введение как со стандартными, так и с увеличенными интервалами, а также подкожное введение.



202391461
A1

202391461
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578222EA/055

ДВУХФАЗНЫЕ СХЕМЫ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИТЕЛ к VLA-4 РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/113 864, поданной 14 ноября 2020 г., и предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/142 968, поданной 28 января 2021 г., каждая из которых включена посредством ссылки в данный документ для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Подкожная (п/к) доставка биотерапевтических препаратов является ценной альтернативой внутривенному (в/в) введению и может значительно снизить бремя лечения для пациентов, обеспечивая меньшее количество времени, проводимого в клинике, больший комфорт во время введения, меньше эмоционального стресса во время лечения и более низкие уровни боли в месте инъекции. Rummel et al., *Ann. Oncol.* 2017; 28(4):836-842. Кроме того, удобство и скорость подкожного введения могут привести к экономии времени и средств в системе здравоохранения, снизить нагрузку на инфузионные центры и обеспечить более широкий доступ для пациентов. Dychter et al., *J. Infus Nurs.* 2012; 35(3):154-160.

[0003] К сожалению, однако, фармакокинетические профили между двумя путями введения могут значительно различаться (Bittner et al., Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities. *BioDrugs*, 32:425-440, 2018). Внутривенное введение биотерапевтического средства приводит к почти мгновенному достижению максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}), в то время как при подкожном введении препарат обычно медленно всасывается, что приводит к уровням C_{max} значительно ниже, чем при внутривенном введении (*там же.*, стр. 432). Это является следствием ограниченной проницаемости эндотелия сосудов для биотерапевтических средств, а также взаимодействия с интерстициальными гликозаминогликанами и белками и ферментативной деградации. Таким образом, неполная биодоступность является отличительной чертой подкожного введения по сравнению с внутривенным введением, так что часто требуется увеличение дозы подкожного введения для достижения эквивалентной терапевтически эффективной концентрации. Поскольку фармакодинамика и фармакокинетика между двумя путями введения различаются и являются специфическими для каждого отдельного биотерапевтического средства (*там же.*, стр. 436), остается осторожность и неопределенность в отношении подкожного введения для биотерапевтического средства, которое традиционно доставляется путем внутривенного введения. В качестве еще одного недавнего примера можно привести Cinquair® (реслизумаб), одобренный для внутривенного лечения астмы, но неудачный при подкожном введении с фиксированной дозой в нескольких клинических испытаниях фазы 3. Bernstein et al. *Lancet Respir Med.* doi:10.1016/S2213-2600(19)30372-8 (February 2020).

[0004] Tysabri® (натализумаб) представляет собой гуманизированное

моноклональное антитело IgG4 против очень позднего антигена (VLA)-4, которое ингибирует миграцию лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер, блокируя взаимодействие VLA-4 с молекулами адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1 и тем самым уменьшая воспалительные поражения. Натализумаб является биотерапевтическим препаратом, одобренным для лечения рассеянного склероза. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML), оппортунистическая инфекция, вызываемая вирусом Джона Каннингема (JCV), которая возникает только у пациентов с ослабленным иммунитетом, поражала небольшую популяцию пациентов, применяющих натализумаб.

[0005] Ранее было описано применение внутривенной схемы введения с увеличенным интервалом для минимизации риска PML (WO 2019/085335). Ранее также были описаны подкожные составы антитела, связывающего VLA-4, для введения ежемесячно или раз в два месяца (патент США № 9 533 044). Однако два терапевтических подхода следуют разным путям и продолжительности введения.

[0006] Таким образом, остается потребность в надежном биотерапевтическом режиме, который уменьшает патологическое воспаление, в то же время обеспечивая терапевтически эффективную концентрацию биотерапевтического вещества.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении предлагаются оптимизированные двухфазные схемы введения для уменьшения патологического воспаления с помощью антител к VLA-4 и, в частности, натализумаба, при этом предлагаемые схемы введения включают индукционную фазу со стандартным интервалом введения (SID), за которой следует длительная фаза с увеличенным интервалом введения (EID). В некоторых вариантах осуществления та же доза, вводимая во время фазы SID, может быть введена во время фазы EID. В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одна фаза лечения и более предпочтительно обе фазы лечения включают подкожное введение. В частности, как подробно описано в данном документе, авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что подкожное (п/к) введение может быть заменено внутривенным (в/в) введением в одной или обеих фазах схемы введения, что приводит к существенному повышению безопасности, стоимости и приверженности пациента к лечению. Представляет интерес тот факт, что минимальная концентрация натализумаба и насыщение альфа-4 интегрина одинаковы для внутривенного и подкожного введения, независимо от массы тела пациента. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления та же доза, вводимая внутривенно, может быть введена подкожно, что значительно упрощает клиническое внедрение и логистику цепочки поставок. И последнее, но не менее важное: представленные в данном документе оптимизированные схемы и способы также дополнительно снижают риск развития PML без существенного ущерба для эффективности.

[0008] Предлагаются способы длительного уменьшения патологического воспаления у пациента, нуждающегося в этом, такие способы включают введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антитела к VLA-4 в

двухфазной схеме введения, при этом двухфазная схема введения включает индукционную фазу, включающую введение антитела к VLA-4 один раз в 2 недели, около одного раза в 2 недели, один раз в 4 недели, около одного раза в 4 недели, один раз в 30 дней, около одного раза в 30 дней, один раз в месяц или около одного раза в месяц по меньшей мере в течение 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере в течение 8, 10 или 12 месяцев с последующей длительной фазой, включающей введение антитела к VLA-4 один раз каждые 5-10 недель, более предпочтительно один раз каждые 5, 6, 7 или 8 недель. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза составляет от 6 до 18 месяцев, от 8 до 16 месяцев, от 10 до 14 месяцев, составляет 11 месяцев, составляет 12 месяцев или составляет 13 месяцев. В конкретных вариантах осуществления индукционная фаза составляет 12 месяцев, а длительная фаза включает введение антитела к VLA-4 каждые 5 недель, примерно каждые 5 недель, каждые 6 недель, примерно каждые 6 недель, 7 недель или примерно каждые 7 недель, более предпочтительно каждые 6 недель или примерно каждые 6 недель.

[0009] В некоторых вариантах осуществления антитело к VLA-4 представляет собой натализумаб. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение и количество могут соответствовать внутривенному введению. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, вводимое во время индукционной фазы и длительной фазы является одинаковым, и терапевтически эффективное количество составляет от 250 до 450 мг (*например*, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг или 450 мг), более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, вводимое подкожно во время длительной фазы, составляет от 300 до 500 мг (*например*, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг или 500 мг). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 250 до около 450 мг (*например*, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг или около 450 мг), более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, вводимое подкожно во время длительной фазы, составляет от около 300 до около 500 мг (*например*, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг), более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг.

[0010] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одна фаза лечения и предпочтительно обе фазы лечения включают подкожное введение, а предпочтительно только подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает подкожное введение и предпочтительно только подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления длительная фаза включает подкожное введение и только подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления как индукционная фаза, так и длительная фаза включают подкожное введение и предпочтительно только подкожное введение. В типовых вариантах осуществления пациент ранее не получал терапию натализумабом, и патологическое воспаление

представляет собой рассеянный склероз.

[0011] В дополнительных аспектах настоящего изобретения предлагаются способы снижения риска развития прогрессирующего многоочагового лейкоза (PML) у субъекта, страдающего рассеянным склерозом, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антитела к VLA-4 в двухфазной схеме введения, при этом двухфазная схема введения включает индукционную фазу, включающую введение антитела к VLA-4 один раз в 2 недели, около одного раза в 2 недели, один раз в 4 недели, около одного раза в 4 недели, один раз в месяц или около одного раза в месяц по меньшей мере в течение 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере в течение 8, 10 или 12 месяцев с последующей длительной фазой, включающей введение антитела к VLA-4 один раз каждые 5-10 недель, более предпочтительно один раз каждые 5, 6, 7 или 8 недель. В некоторых вариантах осуществления индукционный период составляет от 6 до 18 месяцев, от 8 до 16 месяцев, от 10 до 14 месяцев, составляет 11 месяцев, составляет 12 месяцев или составляет 13 месяцев. В конкретных вариантах осуществления индукционная фаза составляет 12 месяцев, а длительная фаза включает введение антитела к VLA-4 каждые 5 недель, примерно каждые 5 недель, каждые 6 недель, примерно каждые 6 недель, каждые 7 недель или примерно каждые 7 недель, более предпочтительно каждые 6 недель или примерно каждые 6 недель.

[0012] В некоторых вариантах осуществления антитело к VLA-4 представляет собой натализумаб. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение и количество могут соответствовать внутривенному введению. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, вводимое во время индукционной фазы и длительной фазы является одинаковым, и терапевтически эффективное количество составляет от 250 до 450 мг (*например*, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг или 450 мг), более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, вводимое подкожно во время длительной фазы, составляет от 300 до 500 мг (*например*, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг или 500 мг). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 250 до около 450 мг (*например*, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг или около 450 мг), более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, вводимое подкожно во время длительной фазы, составляет от около 300 до около 500 мг (*например*, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг), более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг.

[0013] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одна фаза лечения и предпочтительно обе фазы лечения включают подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает подкожное введение и предпочтительно только подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления длительная фаза включает подкожное введение и только подкожное введение. В некоторых

вариантах осуществления как индукционная фаза, так и длительная фаза включают подкожное введение и предпочтительно только подкожное введение. В типовых вариантах осуществления пациент ранее не получал терапию натализумабом, и патологическое воспаление представляет собой рассеянный склероз.

[0014] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ введения натализумаба пациенту, нуждающемуся в этом, на основе двухфазного протокола лечения, при этом указанный способ включает введение терапии натализумабом по схеме SID с 4-недельными интервалами в течение индукционной фазы по меньшей мере 12 месяцев, а затем длительно проводят терапию натализумабом по схеме EID с интервалами по меньшей мере в 6 недель, при этом одна или обе, а предпочтительно обе, фазы лечения включают подкожное введение и еще более предпочтительно только подкожное введение. В определенных вариантах осуществления фаза длительного введения может составлять от 6 месяцев до 48 месяцев, от 8 месяцев до 36 месяцев, от 12 месяцев до 24 месяцев или в других вариантах осуществления более 4 лет, более 8 лет или в течение всей жизни пациента.

[0015] В некоторых вариантах осуществления заявленные способы дополнительно включают а) измерение растворимой молекулы в первом биологическом образце, полученном от пациента во время индукционной фазы, при этом растворимая молекула представляет собой sVCAM; б) измерение sVCAM во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время длительной фазы; в) определение наличия повышения уровней sVCAM в пределах допустимого диапазона между первым и вторым биологическими образцами, *например*, от около >0 до около <600 нг/мл, при этом указанный диапазон коррелирует с приемлемым увеличением активности иммунного надзора у индивидуума, и д) в случае неприемлемого повышения уровней sVCAM, *например*, > 600 нг/мл, перевод указанного пациента на схему SID с 4-недельными интервалами и/или схему введения один раз в месяц, или увеличение частоты введения дозы по схеме EID, например, введение каждые пять недель, а не каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала индукционной фазы, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала длительной фазы.

[0016] В некоторых вариантах осуществления заявленные способы дополнительно включают а) измерение растворимой молекулы по меньшей мере в одном первом биологическом образце, полученном от пациента во время индукционной фазы, при этом растворимая молекула представляет собой легкую цепь нейрофиламента (Nf-L); б) измерение Nf-L по меньшей мере в одном втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время длительной фазы; в) определение наличия повышения уровней Nf-L между первым и вторым биологическими образцами, при этом выявляемое повышение коррелирует с продолжающимся повреждением нейронов у индивидуума, и д) в случае выявленного повышения, перевод указанного пациента на схему SID с 4-недельными интервалами и/или схему введения один раз в месяц, или увеличение частоты введения дозы по схеме EID, *например*, введение каждые пять недель, а не каждые шесть недель. В

некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала индукционной фазы, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала длительной фазы.

[0017] В других аспектах настоящего изобретения предлагаются способы повышения эффективности длительной терапии натализумабом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества натализумаба по схеме SID с 4-недельными интервалами в течение по меньшей мере 12 месяцев с последующим длительным введением субъекту терапевтически эффективного количества натализумаба по схеме EID с интервалом по меньшей мере 6 недель, с мониторингом того, превышает ли среднее снижение насыщения рецептора α 4-интегрина показатель 40, 50, 60 или 70% у пациента, и перевод пациента на схему SID, если насыщение рецептора α 4-интегрина падает ниже необходимого порога, при этом одна или обе схемы, и предпочтительно как схема SID, так и EID включают подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления схемы SID и/или EID включают дозу 300 миллиграммов, а предпочтительно обе.

[0018] В некоторых вариантах осуществления мониторинг среднего снижения насыщения рецептора α 4-интегрина включает а) измерение растворимой молекулы в биологическом образце, полученном от пациента во время схемы SID, при этом растворимая молекула представляет собой sVCAM; б) измерение sVCAM во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время схемы EID; в) определение наличия повышения уровней sVCAM между первым и вторым биологическими образцами, при этом указанное повышение коррелирует с повышением активности альфа-4 интегрина у индивидуума, и д) в случае превышения порогового значения, *например*, > 600 нг/мл, перевод указанного пациента на схему SID или увеличение частоты введения дозы по схеме EID, *например*, введение каждые пять недель, а не каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала схемы SID, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала схемы EID.

[0019] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой MS. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Крона. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирована или имеется эпилепсия.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0020] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один графический материал, выполненный в цвете. Копии этого патента или этой публикации заявки на патент с цветным графическим материалом(ами) будут предоставлены Ведомством по запросу и после уплаты необходимой пошлины.

[0021] **Фиг. 1:** Распределение смоделированных параметров PD/ПК натализумаба в

равновесном состоянии. Рамки указывают межквартильный диапазон, а усы указывают диапазон без выбросов. Незакрашенные кружки представляют собой выбросы, которые $>$ или $<$ 1,5 раза превышают значение первого или третьего квартиля. Горизонтальная линия в каждой рамке представляет собой медиану. C_{avg} определяется как AUC_{tau}/tau , при этом tau составляет 672 ч. C_{trough} представляет собой минимальную концентрацию натализумаба в сыворотке или насыщение α 4-интегрин.

[0022] **Фиг. 2:** PK профиль натализумаба после внутривенного и подкожного лечения. Стрелки указывают время введения дозы.

[0023] **Фиг. 3:** Уровни насыщения альфа-4 интегрин с течением времени после внутривенного и подкожного лечения натализумабом. Стрелки указывают время введения дозы.

[0024] **Фиг. 4:** Уровни растворимой молекулы VCAM в динамике после внутривенного и подкожного лечения натализумабом. Стрелки указывают время введения дозы.

[0025] **Фиг. 5A-B:** Фармакокинетические профили после различных схем введения: Q4W или Q6W (после 12-месячного лечения натализумабом Q4W). На исходном уровне, средние снижения концентрации были одинаковыми для групп Q6W и Q4W (Q6W: 34,0929 мкг/мл; Q4W: 34,2811 мкг/мл). Средние снижения концентрации после интервала введения по схеме Q6W и Q4W варьировались от 10 мкг/мл до 21 мкг/мл для Q6W, и от 33 мкг/мл до 38 мкг/мл для Q4W. В целом средние снижения концентрации после интервала введения по схеме Q6W были на около 60-70% ниже, чем те, которые наблюдались при интервале введения по схеме Q4W. Введение осуществлялось внутривенно.

[0026] **Фиг. 6A-B:** Фармакодинамические профили после различных схем введения: Q4W или Q6W (после 12-месячного лечения натализумабом Q4W). Наблюдения $<10\%$ или $>150\%$ не показаны на графиках ($n=4$ для Q4W и $n=22$ для Q4W до Q6W). На исходном уровне, среднее снижение концентрации насыщения α 4 интегрин на MNC было сходным для групп лечения Q4W и Q6W. При интервале введения по схеме Q6W, насыщение α 4 интегрин снизилось на 8% до 12% на Неделе 12, а затем оставалось стабильным выше 63% в течение исследования. При интервале введения по схеме Q4W, насыщение α 4 интегрин стабильно поддерживалось на уровне выше 76% на протяжении всего исследования. По сравнению с группой Q4W, в группе Q6W насыщение α 4 интегрин было на 9-16% ниже во все моменты времени.

[0027] **Фиг. 7:** C_{trough} в равновесном состоянии после введения натализумаба в дозе 300 мг Q6W, при сравнении внутривенного введения с подкожным. Верхняя и нижняя границы рамки представляют 75^й и 25^й процентиля соответственно. Сплошная линия в рамке обозначает медиану. Усы указывают на 97,5^й и 2,5^й процентиля результатов моделирования.

[0028] **Фиг. 8:** C_{trough} насыщения альфа-4-интегрин в равновесном состоянии после введения натализумаба в дозе 300 мг Q6W, при сравнении внутривенного введения с подкожным. Верхняя и нижняя границы рамки представляют 75^й и 25^й процентиля

соответственно. Сплошная линия в рамке обозначает медиану. Усы указывают на 97,5^й и 2,5^й процентиля результатов моделирования.

[0029] **Фиг. 9А-В:** Прогнозируемая минимальная (А) концентрация натализумаба в равновесном состоянии и (В) насыщение альфа-интегрина после подкожного введения дозы 300 мг Q4W в зависимости от массы тела.

[0030] **Фиг. 10А-В:** Прогнозируемая минимальная (А) концентрация натализумаба в равновесном состоянии и (В) насыщение альфа-интегрина после подкожного введения дозы 300 мг Q4W в зависимости от предшествующего воздействия натализумаба.

[0031] **Фиг. 11А-В:** Модель прогнозировала (А) минимальные фармакокинетические (концентрация натализумаба) и (В) фармакодинамические (насыщение альфа-4-интегрина) конечные точки в равновесном состоянии в зависимости от категории массы тела. Спрогнозированная концентрация натализумаба Q6W и насыщение альфа-4 интегрин в равновесном состоянии снижались с увеличением массы тела аналогично при внутривенном и подкожном введении.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Натализумаб, продаваемый под торговой маркой TYSABRI® (BIOGEN®, MA), представляет собой антагонист рецептора интегрин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения рассеянного склероза и болезни Крона. Стандартная схема введения, одобренная FDA, составляет 300 миллиграммов (мг), вводимых внутривенно в течение около одного часа каждые четыре недели. Среди популяции пациентов, получавших терапию натализумабом, имеется небольшая субпопуляция пациентов, у которых развилась прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML) (Plavina, T. et al. *Ann Neurol* 2014;76:802-12). Были предприняты значительные усилия для выявления и сведения к минимуму этого риска, включая разработку широкого спектра методов наблюдения за пациентами и альтернативных протоколов введения доз. Тем не менее, оказалось трудно сбалансировать повышение безопасности лечения натализумабом без одновременного снижения его эффективности, потому что риск и эффективность натализумаба, вероятно, механистически связаны.

Определения

[0033] Субъект, как описано в данном документе, обычно представляет собой человека (пациента) мужского или женского пола, который проходит или будет проходить лечение натализумабом по поводу конкретного патологического состояния. Патологическое состояние может быть аутоиммунным или воспалительным. Часто аутоиммунные состояния считаются воспалительными состояниями и наоборот, таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъект имеет аутоиммунное состояние и/или воспалительное состояние. Аутоиммунное состояние представляет собой состояние, при котором иммунная система субъекта атакует собственные клетки/ткани субъекта. Неограничивающие примеры аутоиммунных состояний включают рассеянный склероз (MS) (*например*, рецидивирующе-ремиттирующий MS, вторично-прогрессирующий MS

и/или первично-прогрессирующий MS), болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанку, глютеновую болезнь, синдром Шегрена, ревматическую полимиалгию, анкилозирующий спондилит, диабет 1 типа, очаговую алопецию, васкулит и височный артериит.

[0034] В контексте данного документа термин «около» относится к от 0,1% до 5% от заданного значения (например, в пределах 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% выше или ниже заданного значения) В тех случаях, когда в документе приведены количества и другие указанные значения, допустимое отклонение находится в пределах фармацевтически приемлемых стандартов.

[0035] Упоминания единственного числа в описании и формуле изобретения, если явно не указано иное, следует понимать как означающие «по меньшей мере один».

[0036] Также следует понимать, что, если явно не указано иное, в любых заявленных в настоящем документе способах, которые включают более одного этапа или действия, порядок этапов или действий способа не обязательно ограничивается порядком, в котором эти этапы или действия способа указаны.

[0037] В формуле изобретения, а также в описании выше, все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «содержащий», «вмещающий», «удерживающий», «состоящий из» и т. п. следует понимать как неограниченные, т. е., что означает, помимо прочего, включение. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами, соответственно, как указано в Руководстве Патентного ведомства США по процедурам патентной экспертизы, раздел 2111.03.

[0038] Термины «около» и «по существу», когда они предшествуют числовому значению, означают $\pm 10\%$ от указанного числового значения.

[0039] Когда приводится диапазон значений, каждое значение между верхней и нижней границами этого диапазона конкретно предусмотрено и описано в настоящем документе. Термины «фармацевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», применяемые взаимозаменяемо, представляют собой количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания и/или осложнений заболевания.

[0040] «Антитело к VLA-4» представляет собой моноклональное антитело против очень позднего антигена (VLA)-4, гуманизированное, человеческое или химерное моноклональное антитело к VLA-4.

[0041] Двухфазная схема введения в данном изобретении относится к введению натализумаба по меньшей мере в две фазы, *например*, индукционная фаза и длительная фаза. Предпочтительно индукционная фаза включает введение натализумаба по схеме SID, а длительная фаза включает введение натализумаба по схеме EID. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает введение натализумаба один раз каждые 2 недели, около одного раза каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели, около одного раза каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели, около одного раза каждые 4 недели, один раз каждые 30 дней, около одного раза каждые 30 дней, один раз в месяц или около одного раза

в месяц в течение по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно в течение по меньшей мере 8, 10 или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза составляет от 6 до 18 месяцев, от 8 до 16 месяцев, от 10 до 14 месяцев, составляет 11 месяцев, составляет 12 месяцев или составляет 13 месяцев. В некоторых вариантах осуществления длительная фаза включает введение натализумаба один раз каждые 5-10 недель, более предпочтительно один раз каждые 5 недель, примерно каждые 5 недель, каждые 6 недель, примерно каждые 6 недель, каждые 7 недель, примерно каждые 7 недель, каждые 8 недель или примерно каждые 8 недель. В конкретных вариантах осуществления как индукционная фаза, так и длительная фаза включают подкожное введение и предпочтительно только подкожное введение.

[0042] Введение с увеличенным интервалом (EID) в данном документе относится к введению натализумаба с интервалами, превышающими стандартный интервал введения (SID), составляющий 300 мг каждые 4 недели. Схема EID не должна превышать 12 доз натализумаба в течение 12-месячного периода (один месяц равен 30 дням) и обычно не превышает 11 или 10 доз в течение 12-месячного периода (один месяц равен 30 дням). Таким образом, схема SID должна превышать 10 доз натализумаба в течение 12-месячного периода и обычно превышает 11 или 12 доз в течение 12-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID для введения натализумаба (*например*, в дозе 300 мг) составляет по меньшей мере 5 недель (35 дней). Например, интервал схемы EID может составлять по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель или по меньшей мере 10 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 5-12 недель. Например, интервал схемы EID может составлять 5-10 недель, 5-9 недель, 5-8 недель, 5-7 недель или 5-6 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель или около 10 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель или 10 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 5 недель и 1 день, 5 недель и 2 дня, 5 недель и 3 дня, 5 недель и 4 дня, 5 недель и 5 дней или 5 недель и 6 дней. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 6 недель и 1 день, 6 недель и 2 дня, 6 недель и 3 дня, 6 недель и 4 дня, 6 недель и 5 дней или 6 недель и 6 дней. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 7 недель и 1 день, 7 недель и 2 дня, 7 недель и 3 дня, 7 недель и 4 дня, 7 недель и 5 дней или 7 недель и 6 дней. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 8 недель и 1 день, 8 недель и 2 дня, 8 недель и 3 дня, 8 недель и 4 дня, 8 недель и 5 дней или 8 недель и 6 дней. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID составляет 9 недель и 1 день, 9 недель и 2 дня, 9 недель и 3 дня, 9 недель и 4 дня, 9 недель и 5 дней или 9 недель и 6 дней.

[0043] В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID и/или длительной фазы схемы введения составляет более 4 недель и менее 10 недель или более чем около 4 недель и менее чем около 10 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы

EID и/или длительной фазы схемы введения составляет по меньшей мере 5 недель и менее 10 недель или по меньшей мере около 5 недель и менее чем около 10 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID и/или длительной фазы схемы введения составляет более 5 недель или около 5 недель и не более чем около 6, 7 или 8 недель или около 6, 7 или 8 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID и/или длительной фазы схемы введения составляет по меньшей мере около 6 недель и не более чем около 9 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID и/или длительной фазы схемы введения составляет более 5 недель и не более 8 недель или более чем около 5 недель и не более чем около 8 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал схемы EID и/или длительной фазы схемы введения составляет по меньшей мере 6 недель и не более чем около 8 недель или по меньшей мере около 6 недель и не более чем около 8 недель. В определенных вариантах осуществления период длительного введения может составлять от 6 месяцев до 48 месяцев, от около 6 месяцев до около 48 месяцев, от 8 месяцев до 36 месяцев, от около 8 месяцев до около 36 месяцев, от 12 месяцев до 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев или, в других вариантах осуществления, более 4 лет, более чем около 4 лет, более 8 лет, более чем около 8 лет или в течение всей жизни пациента.

[0044] В некоторых вариантах осуществления двухфазную схему введения выбирают для поддержания среднего снижения насыщенности рецептора $\alpha 4\beta 1$ -интегрин более чем на 40%, 45% или 50% (или более чем на 55%, 60%, 65% или 70%) или по меньшей мере на около 40%, 45% или 50% (или по меньшей мере на около 55%, 60%, 65% или 70%) во время обеих фаз лечения в популяции пациентов, нуждающихся в лечении натализумабом. В некоторых случаях двухфазная схема введения, которая поддерживает эталонное (более чем на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%, или по меньшей мере на около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%) среднее снижение насыщения рецептора $\alpha 4\beta 1$ -интегрин в популяции пациентов, нуждающихся в лечении натализумабом, представляет собой схему SID в течение не менее 12 месяцев с последующим длительным введением по схеме EID, имеющей интервал от более 5 недель до не более 10 недель. В некоторых случаях интервал схемы EID, который поддерживает эталонное среднее снижение насыщения рецептора $\alpha 4\beta 1$ -интегрин во время длительной фазы в популяции пациентов, нуждающихся в лечении натализумабом, представляет собой схему EID, имеющую интервал от по меньшей мере 6 недель, от более 4 недель до менее 10 недель, от более 5 недель до не более 10 недель, от по меньшей мере 6 недель до менее 10 недель или от по меньшей мере 6 недель до не более 7, 8 или 9 недель.

[0045] В некоторых случаях двухфазная схема введения включает схему SID, включающую введение натализумаба один раз каждые 2 недели, около одного раза каждые 2 недели, один раз каждые 4 недели, около одного раза каждые 4 недели, один раз каждые 30 дней, около одного раза каждые 30 дней, один раз в месяц или около одного раза в месяц в течение по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно в течение по меньшей мере 8, 10 или 12 месяцев, с последующим применением схемы EID, включающей введение

натализумаба один раз каждые 5-10 недель, более предпочтительно один раз каждые 5, 6, 7 или 8 недель. В некоторых вариантах осуществления схема SID составляет от 6 до 18 месяцев, от 8 до 16 месяцев, от 10 до 14 месяцев, составляет 11 месяцев, составляет 12 месяцев или составляет 13 месяцев. В конкретных вариантах осуществления схема SID составляет 12 месяцев, а схема EID включает введение натализумаба каждые 5 недель, примерно каждые 5 недель, каждые 6 недель, примерно каждые 6 недель, каждые 7 недель или примерно каждые 7 недель, более предпочтительно каждые 6 недель или примерно каждые 6 недель.

[0046] В некоторых вариантах осуществления схема EID включает 15 или менее доз в течение 18-месячного периода. В других вариантах осуществления схема EID включает 10 или менее доз в течение 12-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает 10 доз или менее в год в течение всего периода проведения инфузий. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает по меньшей мере 5 доз во время длительной фазы. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает по меньшей мере 6 доз во время длительной фазы. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает 5 доз или более во время во время длительной фазы. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает 6 доз или более во время во время длительной фазы.

[0047] В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается (вводится) в течение по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 12 месяцев (1 года). В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 24 месяцев (2 года). В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 36 месяцев (3 года). В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 48 месяцев (4 года). В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение по меньшей мере 96 месяцев (8 лет). В некоторых вариантах осуществления схема EID соблюдается в течение всей жизни пациента.

[0048] В некоторых вариантах осуществления схема SID включает введение натализумаба в дозе 300 мг подкожно каждые 4 недели (-2/+5 дней), *например*, до Недели 52. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает введение натализумаба в дозе 300 мг подкожно каждые 6 недель (-2/+5 дней), *например*, после Недели 52. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает введение натализумаба в дозе 350 мг, 400 мг, 450 мг или 500 мг подкожно каждые 6 недель (-2/+5 дней), *например*, после Недели 52. В некоторых вариантах осуществления схема EID включает введение натализумаба в дозе 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг или 250 мг подкожно каждые 3 недели (-2/+5 дней), *например*, после Недели 52.

[0049] В некоторых вариантах осуществления мониторинг среднего снижения насыщения рецептора $\alpha 4$ -интегрина включает а) измерение растворимой молекулы в

первом биологическом образце, полученном от пациента во время схемы SID, при этом растворимая молекула представляет собой sVCAM; b) измерение sVCAM во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время схемы EID; c) определение наличия повышения уровней sVCAM между первым и вторым биологическими образцами, при этом указанное повышение коррелирует с повышением активности α 4-интегрина у индивидуума, и d) в случае превышения порогового значения, например, > 600 нг/мл, перевод указанного пациента на схему SID или увеличение частоты введения дозы по схеме EID, *например*, введение каждые пять недель, а не каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала схемы SID, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала схемы EID.

[0050] Релевантные биомаркеры для определения и/или мониторинга эффективности протоколов двухфазного лечения, представленных в настоящем изобретении, включают, *например*, sVCAM и/или Nf-L. Не ограничиваясь какой-либо теорией, повышенное насыщение и/или наполнение натализумабом его целевого α 4-интегрина на поверхности циркулирующих лимфоцитов приводит к снижению поверхностной экспрессии α 4-интегрина на лимфоцитах, а также к снижению концентрации sVCAM в сыворотке. Соответственно, sVCAM является эффективным суррогатным биомаркером насыщения рецептора α 4-интегрина и активности иммунного надзора в целом. *см. например*, Plavina *et al.*, *Neurology* (2017) 89(15):1584-1593. Белки нейрофиламентов, такие как Nf-L, напротив, указывают на повреждение аксонов и гибель нейронов и служат эффективными суррогатными биомаркерами продолжающейся активности заболевания, в частности, у пациентов с MS. *См., например*, Kuhle *et al.* *Mult Scler.* (2013) 19:1597-603; Varhaug *et al.*, *Front Neurol.* (2019) 10: 338.

[0051] В альтернативных вариантах осуществления рассматриваемые способы дополнительно включают определение и/или мониторинг эффективности протоколов двухфазного введения, описанных в данном документе, включая a) измерение растворимой молекулы в первом биологическом образце, полученном от пациента во время индукционной фазы, при этом растворимая молекула представляет собой sVCAM и/или Nf-L; b) измерение sVCAM и/или Nf-L во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время длительной фазы; c) определение наличия повышения уровней sVCAM и/или Nf-L выше заранее заданных пороговых значений между первым и вторым образцами, и d) в случае превышения одного или обоих заранее заданных пороговых значений, перевод указанного пациента на схему SID с 4-недельными интервалами и/или схему введения один раз в месяц, или увеличение частоты введения дозы по схеме EID, *например*, введение каждые пять недель, а не каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала индукционной фазы, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала длительной фазы.

[0052] В некоторых вариантах осуществления растворимым маркером является

sVCAM, а заданный порог составляет > 600 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления растворимым маркером является Nf-L, а заданный порог представляет собой любое увеличение, превышающее вариабельность между повторными тестами в анализе, будь то на уровне отдельного пациента или на уровне популяции. В некоторых вариантах осуществления растворимым маркером является Nf-L, и этап с) включает определение того, имеет ли место увеличение уровня во втором образце по сравнению со значением при лечении или равновесном состоянии, установленным в первом образце для отдельного пациента, или установленным значением при лечении, полученным из литературы. См., например, Delcoigne *et al.*, *Neurology* (2020) 94:e1201-e1212; Kuhle *et al.* *J. Multiple Sclerosis* (2020) 26(13):1691-99.

[0053] Лечение натализумабом также связано с увеличением количества циркулирующих иммунных клеток по сравнению с уровнями пренатализумаба, и, в частности, было обнаружено, что количество CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников превышает нормальный эталонный уровень. Polman *et al.*, *N. Engl J. Med* (2006) 354:899-910; Bonig *et al.*, *Blood* (2008) 111:3439-3441. Таким образом, в дополнительных вариантах осуществления рассматриваемые способы дополнительно включают определение эффективности двухфазного протокола введения, включающее а) измерение лимфоцитов крови и/или субпопуляций лимфоцитов в первом биологическом образце, полученном от пациента во время индукционной фазы, предпочтительно, при этом субпопуляция лимфоцитов выбрана из группы, включающей или состоящей из CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD19+ В-клеток, CD56+ NK-клеток и/или CD34+/CD45+ гемопоэтических клеток-предшественников; б) измерение лимфоцитов крови и/или одного или большего количества подмножеств лимфоцитов во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время длительной фазы; с) определение того, есть ли изменение уровней лимфоцитов и/или субпопуляций лимфоцитов между первым и вторым образцами, и d) в случае, если общее количество лимфоцитов и/или количество определенного подмножества лимфоцитов уменьшается между индукционной фазой и длительной фазой, перевод указанного пациента на схему SID с 4-недельными интервалами и/или схему введения один раз в месяц, или увеличение частоты введения дозы по схеме EID, например, введение каждые пять недель, а не каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала индукционной фазы, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала длительной фазы.

[0054] В некоторых вариантах осуществления уменьшение общего числа лимфоцитов $> 1 \times 10^9$ клеток указывает на потенциальное снижение эффективности лечения и необходимость изменения схемы введения для пациента. В другом варианте осуществления уменьшение числа CD4+ Т-клеток по меньшей мере на около 300 клеток/мм³ указывает на потенциальное снижение эффективности лечения и необходимость изменения схемы введения для пациента. В другом варианте осуществления уменьшение числа CD8+ Т-клеток по меньшей мере на около 200 клеток/мм³ указывает на

потенциальное снижение эффективности лечения и необходимость изменения схемы введения для пациента. В другом варианте осуществления уменьшение числа CD19+ В-клеток по меньшей мере на около 300 клеток/мм³ указывает на потенциальное снижение эффективности лечения и необходимость изменения схемы введения для пациента. В другом варианте осуществления уменьшение числа CD56+ NK-клеток по меньшей мере на около 100 клеток/мм³ указывает на потенциальное снижение эффективности лечения и необходимость изменения схемы введения для пациента. В другом варианте осуществления уменьшение числа CD34+/CD45+ клеток-предшественников по меньшей мере на 5 клеток/мм³ указывает на потенциальное снижение эффективности лечения и необходимость изменения схемы введения для пациента.

[0055] Как описано в данном документе, двухфазные схемы введения, включающие подкожное введение, предназначены для повышения безопасности терапии натализумабом. В некоторых вариантах осуществления предлагаются двухфазные схемы введения для повышения безопасности длительной терапии натализумабом. Безопасность может быть повышена за счет снижения риска нежелательного явления по сравнению с SID. В типовом варианте осуществления двухфазная схема снижает риск PML. В некоторых случаях двухфазная схема снижает риск PML, снижает риск индукции выработки антител против натализумаба, снижает риск сенсibilизации пациентов к натализумабу или их комбинации. В некоторых случаях двухфазная схема снижает риск потери эффективности лечения натализумабом, связанной с образованием у пациента антиидиотипических антител к натализумабу.

[0056] В некоторых вариантах осуществления риск развития PML у субъекта, получающего натализумаб по двухфазной схеме введения, включающей подкожное введение, описанное в данном документе, снижается по меньшей мере на 20% по сравнению с риском развития PML у субъекта, получающего терапию натализумабом по схеме SID, и эффективность терапии натализумабом снижается менее чем на 10% по сравнению с эффективностью схемы SID. Например, риск развития PML у субъекта, получающего натализумаб по двухфазной схеме введения, включающей подкожное введение, описанное в данном документе, снижается по меньшей мере на 30%, 40% или 50% по сравнению с риском развития PML у субъекта, получающего терапию натализумабом по схеме SID с 4-недельными интервалами, и эффективность терапии натализумабом снижается менее чем на 10% по сравнению с эффективностью схемы SID.

[0057] Субъект, как описано в данном документе, обычно представляет собой человека (пациента) мужского или женского пола, который проходит или будет проходить лечение натализумабом по поводу конкретного патологического состояния. Патологическое состояние может быть аутоиммунным или воспалительным. Часто аутоиммунные состояния считаются воспалительными состояниями и наоборот, таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъект имеет аутоиммунное состояние и/или воспалительное состояние. Аутоиммунное состояние представляет собой состояние, при котором иммунная система субъекта атакует собственные клетки/ткани субъекта.

Неограничивающие примеры аутоиммунных состояний включают рассеянный склероз (MS) (*например*, рецидивирующе-ремиттирующий MS, вторично-прогрессирующий MS и/или первично-прогрессирующий MS), болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанку, глютенную болезнь, синдром Шегрена, ревматическую полимиалгию, анкилозирующий спондилит, диабет 1 типа, очаговую алопецию, васкулит и височный артериит. Многие из вышеперечисленных состояний также являются воспалительными состояниями. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему изобретению включают идентификацию субъекта для терапии натализумабом по двухфазной схеме введения, включающей подкожное введение, или введение субъекту терапии натализумабом по двухфазной схеме введения, включающей подкожное введение, при этом субъект имеет высокий риск развития PML и имеет аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное состояние представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное состояние представляет собой болезнь Крона.

[0058] В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирована эпилепсия. Эпилепсия - это нарушение центральной нервной системы (неврологическое нарушение), при котором активность нервных клеток в головном мозге нарушается, вызывая припадки или периоды необычного поведения, ощущений и иногда потери сознания. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему изобретению включают идентификацию субъекта для терапии натализумабом по двухфазной схеме введения, включающей подкожное введение, или введение субъекту терапии натализумабом по двухфазной схеме введения, включающей подкожное введение, при этом субъект страдает эпилепсией, недавно перенес припадок или страдает эпилепсией и недавно перенес припадок. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет высокий риск PML и страдает эпилепсией, недавно перенес припадок или страдает эпилепсией и недавно перенес припадок.

[0059] В некоторых вариантах осуществления субъект в анамнезе имеет иммуносупрессию. В некоторых вариантах осуществления субъект получал лечение иммунодепрессантом до начала терапии натализумабом по схеме SID с 4-недельными интервалами. В конкретных вариантах осуществления иммунодепрессант выбран из группы, включающей или состоящей из митоксантрона, метотрексата, микофенлата мофетила, азатиоприна и циклофосфида.

[0060] Субъектом с высоким риском PML является субъект, который является серопозитивным в отношении антител анти-JCV. В некоторых вариантах осуществления субъект с высоким риском PML ранее имел иммуносупрессию и является серопозитивным в отношении антител анти-JCV. В некоторых вариантах осуществления субъект с риском PML имеет уровень индекса антител анти-JCV (*например*, средний уровень индекса) выше 1,5. В некоторых вариантах осуществления субъект с низким риском PML имеет уровень индекса антител анти-JCV (*например*, средний уровень индекса) меньше или равен 0,9. Значения индекса антител против JC вируса рассчитывают на основе двухэтапного анализа

ELISA сыворотки/плазмы на антитела (STRATIFY JCV™ Antibody (с индексом) с анализом рефлекса на ингибирование; см. *например*, публикацию Lee, P. et al. *J of Clin Virol*, 2013;57(2):141-146, включенную в настоящее описание посредством ссылки). Уровень индекса антител, анализы для оценки уровня индекса и применение таких уровней индекса и анализов для определения риска PML описаны, *например*, в WO 2012/166971 и WO 2014/193804.

[0061] Субъект может считаться подверженным высокому риску PML, если у субъекта был получен сероположительный результат на антитела к-JCV до начала терапии натализумабом, или если субъект во время терапии натализумабом переходит с серонегативного статуса антител анти-JCV на сероположительный статус антител анти-JCV во время терапии натализумабом. В некоторых вариантах осуществления субъект считается подверженным высокому риску PML, если у субъекта уровень индекса антител анти-JCV выше 1,5 до начала терапии натализумабом, или если субъект во время терапии натализумабом переходит с более низкого уровня индекса антител анти-JCV ниже или равного 0,9 до более высокого уровня индекса антител анти-JCV выше 1,5. Например, перед началом терапии натализумабом субъект может быть протестирован на наличие или отсутствие антител анти-JCV. Если результаты теста показывают, что субъект является субъектом с низким риском PML (серонегативным в отношении антител анти-JCV или имеющим уровень индекса антител анти-JCV меньше или равный 0,9), то субъект может быть идентифицирован как субъект для терапии натализумабом по схеме SID с 4-недельными интервалами. Во время курса терапии натализумабом по схеме SID субъект может проходить повторное тестирование на наличие или отсутствие антител анти-JCV (*например*, тестирование каждый месяц или каждые 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев или каждые год). Если при повторном тестировании статус субъекта изменился с серонегативного на серопозитивный в отношении антител анти-JCV или уровень индекса антител анти-JCV, который был ниже или равный 0,9, изменился на уровень индекса антител анти-JCV выше 1,5, то субъект может быть идентифицирован как субъект для терапии натализумабом по схеме EID с интервалом по меньшей мере 5 недель.

[0062] Типовые варианты осуществления включают способ лечения рассеянного склероза (MS) у субъекта, включающий: а. введение субъекту терапевтически эффективного количества натализумаба по схеме SID с 4-недельными интервалами в течение по меньшей мере 12 месяцев с последующим длительным введением субъекту терапевтически эффективного количества натализумаба по схеме EID с интервалами по меньшей мере 6 недель; б. определение того, поддерживает ли терапия натализумабом по схеме EID снижение насыщения натализумабом рецептора α 4-интегрина по меньшей мере или по меньшей мере на около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%; и с. если снижение насыщения натализумабом рецептора α 4-интегрина падает ниже установленного уровня, пациент должен перейти на схему SID или увеличить частоту введения дозы по схеме EID, например, с введением каждые пять недель, а не каждые шесть недель.

[0063] Типовые варианты осуществления включают способ лечения болезни Крона

у субъекта, включающий: а. введение субъекту терапевтически эффективного количества натализумаба по схеме SID с 4-недельными интервалами в течение по меньшей мере 12 месяцев с последующим длительным введением субъекту терапевтически эффективного количества натализумаба по схеме EID с интервалами по меньшей мере 6 недель; б. определение того, поддерживает ли терапия натализумабом по схеме EID снижение насыщения натализумабом рецептора α 4-интегрина по меньшей мере или по меньшей мере на около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%; и с. если снижение насыщения натализумабом рецептора α 4-интегрина падает ниже установленного уровня, пациент должен перейти на схему SID или увеличить частоту введения дозы по схеме EID, например, с введением каждые пять недель, а не каждые шесть недель.

[0064] В некоторых случаях одного или большего количества типовых вариантов осуществления этап (b) включает а) измерение растворимой молекулы в биологическом образце, полученном от пациента во время схемы SID, при этом растворимая молекула представляет собой sVCAM; б) измерение sVCAM во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время схемы EID; с) определение наличия повышения уровня sVCAM между первым и вторым биологическими образцами, при этом повышение коррелирует с уменьшением снижения насыщения натализумабом рецептора α 4-интегрина у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления первый биологический образец получают от пациента по меньшей мере через 6 месяцев после начала схемы SID, а второй биологический образец получают в течение 6 месяцев после начала схемы EID.

[0065] Хотя приведенные выше двухфазные схемы введения описаны применительно к терапии натализумабом, понятно, что такие двухфазные схемы, вероятно, пригодны для применения с другими антителами, связывающимися α 4-интегрин, которые повышают риск PML, и, в частности, с теми, которые связывают тот же эпитоп, что и натализумаб, или конкурируют за связывание эпитопа с натализумабом, или теми, которые ингибируют перенос лимфоцитов в мозг.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Фармакокинетика и фармакодинамика натализумаба каждые 4 недели после подкожного и внутривенного введения

[0066] **Справочная информация:** Натализумаб в дозе 300 мг внутривенно (в/в) каждые 4 недели (Q4W) представляет собой эффективное лечение пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза, которое действует путем связывания с альфа-4 интегрином на лимфоцитах, чтобы предотвратить их миграцию из сосудистой системы в центральную нервную систему. Пациенты могут предпочесть подкожное (п/к) введение из-за большего удобства и экономии времени по сравнению с внутривенным введением. Натализумаб для п/к введения был разработан и изучен в 2 клинических исследованиях, DELIVER (NCT00559702) и REFINE (NCT01405820).

[0067] **Цели:** Охарактеризовать фармакокинетический (PK)/фармакодинамический (PD) (насыщение натализумабом альфа-4 интегрина) профиль натализумаба после однократного и многократного подкожного введения для обоснования выбора подкожной

дозы с помощью моделирования на основе популяционной модели PK/PD для достижения эффективности, аналогичной 300 мг, вводимых в/в.

[0068] **Методы:** В исследовании DELIVER, образцы для изучения PK/PD с однократной дозой собирали в течение 8 недель с отбором через 4 часа и в дни 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42 и 56; образцы для изучения PK/PD с многократными дозами собирали для дополнительных 6 доз в течение 24 недель. Популяционная модель PK/PD ранее была разработана с использованием клинических данных 11 клинических исследований. Снижения концентрации натализумаба в сыворотке в равновесном состоянии и насыщение натализумабом интегрин альфа-4 с течением времени для натализумаба в дозах 300, 350, 400 и 450 мг, вводимых подкожно каждые 4 недели, моделировали для 1000 субъектов на одну подкожную дозу и сравнивали с PK/PD-профилем натализумаба в дозе 300 мг, вводимой внутривенно каждые 4 недели.

[0069] **Результаты:** После однократного подкожного введения концентрация натализумаба достигла пика примерно через 168 часов (7 дней) и 4 часа при подкожном и внутривенном введении соответственно, как показано в Таблице 1. Фаза элиминации была аналогичной при подкожном и внутривенном введении. Насыщение альфа-4 интегрин натализумабом происходило быстро, при этом более 80% насыщения достигалось в течение 4 часов. PD была сходной при внутривенном и подкожном введении во все оцениваемые моменты времени. При многократных дозах уровни снижения концентрации натализумаба и соответствующие уровни насыщения альфа-4 интегрин также были сходными при подкожном и внутривенном введении. Самое низкое снижение концентрации при подкожном введении, наблюдаемое при дозе 300 мг, составляло 22 мг/мл, что превышает концентрацию полного PD ответа (определяемую как концентрацию, приводящую к 70% связыванию альфа-4 интегрин).

Таблица 1: PK и PD натализумаба, вводимого подкожно и внутривенно

Конечная точка	PK		PD	
	п/к (n=22)	в/в (n=24)	п/к (n=22)	в/в (n=24)
Время от однократного введения до пиковой концентрации натализумаба в сыворотке или насыщения альфа-4 интегрин (часы)	168	4	72	24
Пиковая концентрация натализумаба при однократном введении (мкг/мл) или насыщение альфа-4 интегрин (%), среднее значение (стандартное отклонение)	35,7 (10,4)	108,2 (26,9)	94,1 (5,8)	96,2 (3,2)
Концентрация натализумаба при	2,9 (2,4)	5,6 (6,3)	46,1 (26,3)	50,2 (26,5)

однократном введении (мкг/мл) или насыщение альфа-4 интегрина (%) на день 56, среднее значение (стандартное отклонение)				
Концентрация натализумаба в дозе Q4W или насыщение альфа-4 интегрина (%) в равновесном состоянии, среднее значение (стандартное отклонение)	27,2 (15,3)	29,8 (19,5)	81,3 (18,7)	86,2 (7,2)

[0070] **Выводы:** Профиль PD, наблюдаемый при однократном и многократном введении, а также моделирование, проведенное с помощью популяционной модели PK/PD, демонстрируют, что подкожное введение 300 мг приводит к такому же насыщению альфа-4 интегрина, как и внутривенное введение дозы 300 мг. Эти данные обосновывают дозу 300 мг подкожно и прогнозируют, что она будет достигать эффективности, аналогичной одобренной в настоящее время дозе 300 мг внутривенно.

Пример 2: Моделирование и симуляционное сравнение фармакокинетики и фармакодинамики натализумаба каждые 6 недель после внутривенного и подкожного введения.

[0071] **Справочная информация:** Натализумаб в дозе 300 мг внутривенно (в/в) примерно каждые 6 недель (Q6W) ассоциируется со значительно более низким риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, чем натализумаб в дозе 300 мг внутривенно каждые 4 недели (Q4W). Подкожный (п/к) натализумаб был разработан и изучен в 2 клинических исследованиях, DELIVER (NCT00559702) и REFINE (NCT01405820), с расчетом на то, что подкожное введение будет более удобным и экономит время по сравнению с внутривенным введением. Клинические исследования продемонстрировали, что 300 мг Q4W внутривенно и подкожно имеют сопоставимые фармакодинамику (PD) и эффективность. Ни в одном из клинических исследований не было предоставлено данных о фармакокинетики (PK)/PD или эффективности натализумаба подкожно Q6W.

[0072] **Цели:** Использовать ранее существовавшую популяционную PK/PD модель натализумаба для имитации PK/PD профилей натализумаба при подкожном введении Q6W и сравнить эти модели с прогнозируемыми данными при внутривенном введении Q6W и с промежуточными наблюдаемыми PK/PD данными при внутривенном введении Q6W из клинического исследования NOVA (NCT03689972).

[0073] **Методы:** Снижение концентрации натализумаба (PK) и насыщение альфа-4 интегрина (PD) после внутривенного и подкожного введения 300 мг Q6W моделировали с помощью ранее существовавшей популяционной модели PK/PD. Для моделирования использовались окончательные оценки параметров модели и виртуальной популяции из 1000 субъектов с ковариантным распределением, наблюдаемым в предыдущих

клинических исследованиях. Результаты PK/PD для пациентов, которые перешли на дозу Q6W после 1 года введения дозы Q4W (10 000 смоделированных субъектов), сравнивали с наблюдаемыми промежуточными результатами PK/PD для пациентов, получавших ту же схему в исследовании NOVA.

[0074] **Результаты:** Прогнозируемые медианы (интервал прогнозирования 95%) показателей снижения концентрации натализумаба в равновесном состоянии и насыщение альфа-4 интегрин при внутривенном и подкожном введении Q6W были сопоставимы: 7,22 (0,61-24,76) мг/мл и 6,11 (0,58-18,39) мг/мл и 71,4% (15,8-99,8%) и 68,6% (14,8-97,8%) соответственно. Медиана насыщения альфа-4 интегрин составляла $\geq 70\%$ как при внутривенном, так и при подкожном введении Q6W. Прогнозируемая концентрация натализумаба Q6W в равновесном состоянии (PK) и насыщение альфа-4 интегрин (PD) снижались сходным образом с увеличением массы тела (Фиг. 11). Спрогнозированные моделью диапазоны PK и PD после перехода на внутривенное введение дозы Q6W охватывают наблюдаемые данные исследования NOVA.

[0075] **Выводы:** Эти результаты прогнозируют, что показатели снижения концентрации натализумаба и насыщение альфа-4 интегрин будут сходными при внутривенном и подкожном введении Q6W, что свидетельствует о том, что при внутривенном и подкожном введении можно ожидать сходные профили эффективности и безопасности. Согласованность наблюдаемых и прогнозируемых данных для внутривенного введения Q6W укрепляет уверенность в прогностической способности модели. Данные PK/PD для подкожного натализумаба Q6W из запланированного открытого расширенного исследования NOVA могут обеспечить дополнительную валидацию указанной модели.

Пример 3: Сравнение перехода на введение натализумаба с интервалом 6 недель с сохранением интервала 4 недели между введениями у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом: рандомизированное контролируемое исследование (NOVA)

[0076] **Справочная информация:** У пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (RRMS), получавших натализумаб каждые 4 недели (Q4W), которые переходят на увеличенный интервал между введениями, составляющий приблизительно 6 недель (Q6W), значительно снизился риск прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML) по сравнению с пациентами, получавшими дозу Q4W. Было проведено рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности натализумаба Q6W у пациентов с RRMS.

[0077] **Цели:** Проверить эффективность схемы EID натализумаба и введения дозы Q4W у сопоставимых пациентов, которые переходят на EID (частота введения примерно Q6W) после 1-2 лет стабильного введения с частотой Q4W.

[0078] **Методы:** NOVA - это контролируемое, проспективное, открытое, заслепленное для оценщика многонациональное исследование с участием пациентов из 89 центров, получавших натализумаб в дозе 300 мг внутривенно капельно Q4W в течение ≥ 12

месяцев, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 для перехода на внутривенную дозу натализумаба Q6W или для продолжения введения с частотой Q4W. Первичным критерием оценки было количество новых/вновь увеличивающихся T2 гиперинтенсивных поражений (N/NET2) по данным MRI на неделе 72, и оно оценивалось в модифицированной популяции, начавшей лечение (все рандомизированные пациенты, получившие ≥ 1 дозу исследуемого препарата и имели ≥ 1 постисходную оценку эффективности). Безопасность оценивали у всех рандомизированных пациентов, получивших ≥ 1 дозу исследуемого препарата. NOVA зарегистрирована на сайте clinicaltrials.gov (NCT03689972).

[0079] **Результаты:** В период с 26 декабря 2018 г. по 30 августа 2019 г. 499 пациентов были рандомизированы по 89 исследовательским центрам. Из них 251 были рандомизированы для получения натализумаба Q6W, а 248 были рандомизированы для продолжения лечения натализумабом Q4W. Примерно равные пропорции пациентов Q6W (207 из 251 [82%]) и Q4W (195 из 248 [79%]) завершили исследование. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в популяциях mITT Q6W (n=247) и Q4W (n=242) были хорошо сбалансированы, включая сходную медианную продолжительность заболевания MS (10 0 против 9 0 лет), медианное число рецидивов в предыдущем году (1 0 для обоих) и медианная продолжительность воздействия натализумаба до рандомизации (4 0 года для обоих) (Таблица 2). Приверженность до последней дозы составляла 100% для пациентов Q6W и 99 9% для пациентов Q4W. Среднее время между дозами натализумаба составляло 6 0 (стандартное отклонение [SD] 0 06) недель для пациентов Q6W и 4 0 (SD 0 08) недель для пациентов Q4W.

Таблица 2. Демографические характеристики и характеристики заболевания на исходном уровне исследования (популяция mITT)

Демографические характеристики ^a	Q6W (n=247)	Q4W (n=242)	Всего (N=489)
Возраст, лет	40·9 (9·66%)	40·3 (9·94%)	40·6 (9·80%)
Пол, женский	174 (70·4%)	176 (72·7%)	350 (71·6%)
Этничность, не испанского или латиноамериканского происхождения	220 (89·1%)	219 (90·5%)	439 (89·8%)
Раса			
Белый	208 (84·2%)	205 (84·7%)	413 (84·5%)
Темнокожий или афроамериканец	14 (5·7%)	23 (9·5%)	37 (7·6%)
Азиат	4 (1·6%)	1 (0·4%)	5 (1·0%)

Американский индеец или коренной житель Аляски	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)
Другое	5 (2,0%)	1 (0,4%)	6 (1,2%)
Не сообщается ^b	15 (6,1%)	11 (4,5%)	26 (5,3%)
Регион			
Северная Америка ^c	129 (52·2%)	130 (53·7%)	259 (53·0%)
Европа и Израиль ^d	101 (40·9%)	98 (40·5%)	199 (40·7%)
Австралия	12 (4·9%)	9 (3·7%)	21 (4·3%)
Великобритания			
Рост, среднее значение (SD), см	169·10 (8·83)	168·36 (9·43)	168·74 (9·13)
Вес, среднее значение (SD), кг	79·70 (19·59)	78·62 (20·28)	79·16 (19·92)
≤80 кг	146 (59·1%)	138 (57·0%)	284 (58·1%)
ИМТ, среднее значение (SD), кг/м ²	27·74 (6·70)	27·51 (6·71)	27·63 (6·70)
Характеристика заболевания^e	Q6W (n=247)	Q4W (n=242)	Всего (N=489)
Время от начала симптомов MS, лет ^f	10·0 (6·0, 15·0) ^g	9·0 (5,0, 15,0)	10,0 (6,0, 15,0) ^h
Время с момента постановки диагноза RRMS, лет ⁱ	8,0 (4,0, 13,0) ^j	8,0 (4,0, 12,0) ^k	8,0 (4, 13,0) ^l
Рецидивы в течение предшествующих 12 месяцев	1,0 (0,0, 2,0) ^k	1,0 (0,0, 1,0) ^m	1,0 (0,0, 1,0) ⁿ
Продолжительность воздействия натализумаба	4,0 (2,1, 6,6)	4,0 (2,2, 6,1)	4,0 (2,1, 6,5)

в начале исследования, лет			
Пациенты, не пропустившие дозы за 3 месяца до скрининга	247 (100%)	241 (99·6%)	488 (99·8%)
Пациенты без перерыва во введении доз >3 месяцев	227 (91·9%)	229 (94·6%)	456 (93·3%)
Оценка EDSS на исходном уровне, среднее значение (SD)	2·32 (1·3)	2·31 (1·3)	2·31 (1·30)
Объем T2 гиперинтенсивного поражения, мл	10,0 (4,8, 18,5)	9,6 (4,3, 18,2)	9,9 (4,6, 18,4)
Объем T1 гипоинтенсивного поражения, мл	0·6 (0·2, 1·7)	0·6 (0·1, 1·7)	0·6 (0·2, 1·7)
Нормированный объем головного мозга, мл	1516,4 (1453,4, 1572,7)	1532,5 (1459,1, 1579,0)	1523,9 (1456,1, 1577,2)

^aДемографические характеристики приведены как n (%), если не указано иное; ^bне сообщается из-за правил конфиденциальности; ^cвключает США и Канаду; ^dвключает Бельгию, Францию, Германию, Израиль, Италию, Нидерланды и Испанию; ^eхарактеристики заболевания являются медианой (IQR), если не указано иное; ^fрассчитано как дата рандомизации минус дата начала MS; ^gn=246; ^hn=488; ⁱрассчитывается как дата рандомизации минус дата постановки диагноза; ^jn=245; ^kn=241; ^ln=486; ^mn=236; ⁿn=477.

ИМТ=индекс массы тела; IQR=межквартильный размах; mITT=модифицированная популяция, начавшая лечение; SD=стандартное отклонение; Q4W=каждые 4 недели; Q6W=каждые 6 недель.

[0080] Интеркуррентные явления (явления, приведшие к прекращению лечения) были зарегистрированы у 46 из 247 (18·6%) пациентов Q6W и у 51 из 242 (21·1%) пациентов Q4W, а среднее время до первого интеркуррентного явления было одинаковым в двух группах (Q6W: 33·1 [SD, 18·75] недели; Q4W: 30·3 [SD, 21·83] недели). Большинство интеркуррентных явлений не были связаны с лечением (Q6W: 35 из 46 [76·1%]; Q4W: 44 из 51 [86·3%]) или не было информации о причине явления (Q6W: 4 из 46 [8·7%]; Q4W: 4 из 51 [7·8%]). Интеркуррентные явления из-за рецидива, подтвержденного INEC, были зарегистрированы для сходных пропорций в 2 группах (Q6W: 7 из 247 [2·8%]; Q4W: 5 из

242 [2 1%]). Однако количество пациентов с рецидивом, выбравших «спасательную» терапию, было неравномерным между двумя группами: 6 из 7 пациентов Q6W выбрали необязательную «спасательную» терапию после рецидива, в то время как ни один из пациентов Q4W не сделал этого.

[0081] Значение первичного критерия оценки (количество новых/вновь увеличивающихся T2 поражений на неделе 72) составило 0·20 (95% ДИ: 0·07, 0·63) в группе Q6W и 0·05 (95% ДИ: 0·01, 0·31) в группе Q4W (отношение 4·24 [95% ДИ: 0·86, 20·85]; $p=0\ 076$) при оценке стратегии политики лечения и 0·31 (95% ДИ: 0·12, 0·82) в группе Q6W и 0·06 (95% ДИ: 0·01, 0·31) в группе Q4W (отношение, 4·93 [95% ДИ: 1·05, 23·20]; $p=0\ 044$) при оценке гипотетической стратегии (Таблица 3).

Таблица 3. Анализ первичного критерия оценки: новые/вновь увеличивающиеся T2 поражения на неделе 72 (популяция mITT)

	Q6W (n=247)	Q4W (n=242)
Пациенты с поражениями		
0	202 (81·8%)	189 (78·1%)
1	5 (2·0%)	7 (3·6%)
2	2 (0·8%)	1 (0·5%)
3	0	0
4	0	0
≥5	2 (0·8%) ^a	0
Отсутствующие данные	36 (14·6%)	45 (18·6%)
Количество поражений, среднее (SD)	0·3 (2·69)	0 (0·23)
Диапазон	0, 30	0, 2
Скорректированное среднее количество поражений (оценка стратегии политики лечения), 95% ДИ ^{b, c}	0·20 (0·07, 0·63)	0·05 (0·01, 0·22)
Соотношение скорректированного среднего количества поражений, Q6W:Q4W, 95% ДИ ^{b, c}	4·24 (0·86, 20·85)	-
p значение ^{b, c}	0·076	-
Скорректированное среднее количество поражений (оценка гипотетической стратегии), 95% ДИ ^{b, d}	0·31 (0·12, 0·82)	0·06 (0·01, 0·31)
Соотношение скорректированного среднего количества поражений, Q6W:Q4W, 95% ДИ ^{b, d}	4·93 (1·05, 23·20)	-

p значение ^{b, d}	0.044	-
----------------------------	-------	---

^aУ одного пациента было 30 поражений; у одного пациента было 25 поражений.

^bОценено с помощью отрицательной биномиальной регрессии с лечением в качестве классификационного критерия и исходной массы тела (≤ 80 по сравнению с >80 кг), продолжительности воздействия натализумаба на исходном уровне (≤ 3 по сравнению с >3 годами) и региона (Северная Америка, Великобритания, Европа и Израиль, а также Австралия) в качестве ковариат.

^cНаблюдаемые поражения включаются в анализ независимо от интеркуррентных явлений, а отсутствующие значения, связанные с эффективностью или безопасностью (2 пациента перешли на частоту введения Q4W и 1 пациент прекратил лечение в группе с частотой Q6W; 1 пациент прекратил лечение в группе с частотой Q4W) интерполируются по наихудшему случаю пациентов, получающих лечение на том же визите в той же группе лечения; в противном случае - путем множественной интерполяции.

^dНаблюдаемые поражения до интеркуррентных явлений включены в анализ, а отсутствующие данные по эффективности (6 пациентов перешли на частоту введения Q4W, и 1 пациент прекратил лечение в группе с частотой Q6W; 1 пациент прекратил лечение в группе с частотой Q4W) интерполируются по наихудшему случаю пациентов, находящихся на лечении; в противном случае - путем множественной интерполяции.

[0082] Распределение пациентов с 0 (78.1% против 81.8%), 1 (2.9% против 2.0%) и 2 (0.4% против 0.8%) новыми/вновь увеличивающимися гиперинтенсивными T2 поражениями на неделе 72 было сходным в группах с частотой введения Q4W и Q6W, соответственно. Однако у двух пациентов в группе Q6W было ≥ 5 поражений, в то время как ни у одного пациента из группы Q4W не было >2 . Из этих двух пациентов группы Q6W у Пациента 1 не было новой активности заболевания во время лечения, но он прекратил прием натализумаба на неделе 55 из-за развития серопозитивного статуса анти-JCV и рецидива на неделе 67. Впоследствии проведенная MRI выявила 30 новых/вновь увеличивающихся T2 поражений. Поскольку увеличение T2 поражения у Пациента 1 произошло после лечения, Пациент 1 внес вклад только в оценку стратегии политики лечения, а значение поражения 30 не было рассчитано для других пациентов в группе Q6W с отсутствующими данными. У пациента 2 была диагностирована бессимптомная PML после завершения 72 недель лечения. Регулярно проводимые MRI-сканирования показали наличие пяти новых/вновь увеличивающихся T2 поражений на неделе 24, десяти дополнительных поражений на неделе 48 и еще десяти поражений на неделе 72 (всего 25 поражений). Поскольку увеличение T2 поражения у Пациента 2 произошло во время лечения, этот пациент внес вклад в анализ первичного критерия как в соответствии с оценкой стратегии политики лечения, так и в соответствии с оценкой гипотетической стратегии. Кроме того, количество T2 поражений на неделе 72 (25) было использовано в качестве наихудшего значения для интерполяции на фоне лечения для шести пациентов группы Q6W, которые выбрали необязательную «спасательную» терапию.

[0083] Вторичные клинические исходы существенно не отличались у пациентов

mITT, рандомизированных для применения натализумаба с частотой Q6W или Q4W. Кумулятивная вероятность рецидива в момент времени 72 недели была сходной для групп Q6W и Q4W (0.97 против 0.98), как и расчетное время до первого рецидива (отношение рисков [HR], 1.31 [95% ДИ: 0.42, 4.13]; $p=0.64$). Показатель ARR в момент времени 72 недели существенно не различался для пациентов Q6W и Q4W (0.00013 [95% ДИ: 0.00006, 0.00027] против 0.00010 [95% ДИ: 0.00004, 0.00024]; соотношение, 1.32481 [95% ДИ: (0.42016, 4.17725)]; $p=0.63$). Кумулятивная вероятность 24-недельной CDW в момент времени 72 недели была сходной в обеих группах (Q6W 0.90; Q4W 0.92), как и время до 24-недельной CDW (HR, 1.29 [95% ДИ: 0.71, 2.34]; $p=0.40$).

[0084] Результаты вторичного MRI-сканирования во всех моментах времени были сходными для 247 Q6W и 242 Q4W mITT-пациентов. В момент времени 72 недели, у 1 пациента Q6W и 1 пациента Q4W (0.4% каждый) имели место Gd+ поражения. Пациент Q6W с ≥ 5 Gd+ поражениями на неделе 72 был тем же пациентом с 30 новыми/вновь увеличивающимися T2 поражениями после прекращения лечения (Пациент 1, описанный выше). В тот же момент времени у 3 пациентов Q6W (1.2%) и у 2 пациентов Q4W (0.8%) отмечались новые T1 гипоинтенсивные поражения. Одним из пациентов Q6W с гипоинтенсивными T1 поражениями был Пациент 1, а другим был пациент с бессимптомной PML с 25 новыми/вновь увеличивающимися T2 поражениями (Пациент 2, описанный выше). В момент времени 48 недель, у 7 пациентов Q6W (2.8%) и у 6 пациентов Q4W (2.5%) отмечались новые/вновь увеличивающиеся T2 поражения. В группе Q6W, у Пациента 1 (30 поражений на неделе 72) и Пациента 2 (25 поражений на неделе 72) было 0 и 15 поражений на неделе 48 соответственно. В то время как в предварительно определенном анализе все поражения рассматривались как рассеянный склероз, этиология T2 поражений у Пациента 2 на неделе 24 и 48 оставалась неизвестной.

[0085] Популяция для изучения безопасности включала 250 пациентов Q6W и 247 пациентов Q4W. Частота возникновения АЕ и SAE была сходной между двумя группами лечения. В ходе исследования SAE наблюдались у 17 из 250 (6.8%) пациентов Q6W и у 17 из 247 (6.9%) пациентов Q4W. О нежелательных явлениях, приведших к прекращению исследуемого лечения, сообщалось у 4 из 250 (1.6%) пациентов Q6W и 1 из 247 (0.4%) пациентов Q4W. Ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая смерти.

[0086] Один случай PML произошел в группе лечения натализумабом Q6W (Пациент 2, описанный выше), при этом таких случаев в группе Q4W не было. У Пациента 2 были известные факторы риска развития PML, в том числе общее воздействие натализумаба в течение 2 лет (1 год до включения в исследование и 1 год приема дозы с частотой Q4W во время исследования), а также индекс антител анти-JCV, превышающий предел обнаружения анализа (сообщается как >2.35) при включении в исследование и всех последующих оценках. Пациент не получал какого-либо лечения DMT в течение года до начала приема натализумаба после семи лет инъекционного или перорального лечения DMT. Случай был классифицирован как бессимптомная PML и продолжающийся.

[0087] Поисковый критерий оценки NEDA был достигнут при сходных пропорциях

пациентов в обеих группах (Q6W: 173 из 247 [70 0%]; Q4W: 163 из 242 [67 4%]; OR 1 1 95% ДИ 0 8-1·7]; p=0 52).

[0088] Поскольку необязательная «спасательная» терапия была несбалансированной между группами на основе критериев рецидива, был проведен ad hoc анализ, чтобы оценить, могут ли различия в частоте или тяжести рецидивов объяснить этот дисбаланс. Доля пациентов, отвечающих критериям «спасения» в группах Q6W и Q4W, которым потребовалось лечение стероидами (4 из 7 [57 1%] против 4 из 5 [80 0%]) или госпитализация (1 из 7 [14 3%] против 1 из 5 [20 0%]), была сходной между группами, что указывает на то, что рецидивы были одинаковой частоты и тяжести в целом, несмотря на наблюдаемый дисбаланс в долях пациентов, принимавших «спасательное» лечение.

[0089] **Выводы:** Результаты этого исследования показывают, что активность заболевания остается низкой у пациентов, которые переходят на частоту введения натализумаба Q6W после ≥ 1 года стабильного лечения с частотой Q4W. Полученные данные также свидетельствуют о том, что большинство пациентов, стабильно получающих дозу натализумаба Q4W, могут перейти на дозу Q6W с незначительной потерей эффективности или без клинически значимой потери эффективности. Профиль безопасности натализумаба при частоте введения Q6W был аналогичен профилю безопасности при частоте введения Q4W, и при этом не было выявлено никаких новых сигналов безопасности.

[0090] **Выводы по фармакокинетике и фармакодинамике:** Средние показатели снижения концентрации для группы Q6W были примерно на 60-70% ниже, чем для группы Q4W. Даже при меньшем PK воздействии в группе Q6W по сравнению с группой Q4W, насыщение a4 интегрин (на MNC, моноцитах, лимфоцитах, В-клетках, Т-клетках и дендритных клетках) было сопоставимо между группами Q6W и Q4W, с разницей в насыщении интегрин a4 в пределах от 9% до 16%. (См., например, Фиг. 5 и 6)

Пример 4: Субъект предпочитает подкожный (п/к) путь введения натализумаба по сравнению с внутривенным (в/в)

[0091] **Справочная информация:** Пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (RRMS), которые участвовали в рандомизированном контролируемом исследовании (NOVA), описанном в Примере III, будут участвовать в открытом перекрестном расширенном исследовании (OLE), включающем подкожное и внутривенное введение.

[0092] **Цели:** Оценить предпочтение субъектов относительно подкожного введения натализумаба по сравнению с внутривенным, а также изучить долгосрочную эффективность, безопасность и переносимость схемы EID.

[0093] **Методы** Субъекты, участвовавшие в исследовании, описанном в Примере 3, получали натализумаб в дозе 300 мг путем внутривенной инфузии один раз каждые 6 недель (42 ± 7 дней) в течение 36 недель и были рандомизированы на дополнительные 48 недель перекрестного лечения, включающего 24 недели EID Q6W подкожно и 24 недели EID Q6W внутривенно. Все снимки MRI анализировались в центральном учреждении заслепленными

оценщиками. По завершении 48-недельного перекрестного периода лечения субъекты получают окончательную дозу натализумаба 300 мг путем подкожной инъекции или внутривенной инфузии на Неделе 156, при этом способ введения определяется по выбору субъекта, и переходят в 12-недельный период последующего наблюдения, после чего получают последующий звонок по телефону для анализа безопасности через 12 недель (т. е. через 24 недели после последней дозы исследуемого препарата) до завершения исследования. Первичным критерием оценки является доля субъектов, отдающих предпочтение подкожному введению натализумаба в конце периода исследования..

[0094] Вторичные критерии оценки анализируются между 6 месяцами подкожного лечения и 6 месяцами внутривенного лечения в рандомизированном перекрестном периоде и включают: удовлетворенность подкожным путем по сравнению с внутривенным путем введения, сравнение приготовления препарата и времени введения между подкожным и внутривенным способами введения натализумаба, оценку безопасности и иммуногенности подкожного введения натализумаба по сравнению с внутривенным введением, оценку эффективности подкожного введения по сравнению с внутривенным введением натализумаба и анализ фармакокинетики и фармакодинамики подкожного по сравнению с внутривенным путем введения натализумаба. Субъекты, прекратившие исследуемое лечение по какой-либо причине, будут исключены из исследования и будут получать лечение в соответствии с местными стандартами лечения.

Все ссылки, патенты и патентные заявки, описанные в данном документе, включены в него посредством ссылки полностью и для всех целей, в отношении объекта, для которого каждый из них цитируется, что в некоторых случаях может охватывать весь документ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения патологического воспаления у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к VLA-4 пациенту по двухфазной схеме введения, при этом двухфазная схема введения включает индукционную фазу, включающую введение антитела к VLA-4 один раз в месяц в течение 10-14 месяцев, предпочтительно по меньшей мере в течение 12 месяцев, с последующей длительной фазой, включающей введение антитела к VLA-4 один раз в 5, 6, 7 или 8 недель, предпочтительно при этом по меньшей мере одна фаза двухфазного протокола включает подкожное (п/к) введение.

2. Способ уменьшения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML) у пациента, страдающего рассеянным склерозом или с подозрением на его наличие, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к VLA-4 пациенту по двухфазной схеме введения, при этом двухфазная схема введения включает индукционную фазу, включающую введение антитела к VLA-4 один раз в месяц в течение 10-14 месяцев, предпочтительно по меньшей мере в течение 12 месяцев, с последующей длительной фазой, включающей введение антитела к VLA-4 один раз в 5, 6, 7 или 8 недель, предпочтительно при этом по меньшей мере одна фаза двухфазного протокола включает подкожное (п/к) введение.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что патологическое воспаление вызвано рассеянным склерозом, а терапевтически эффективного количества достаточно для облегчения симптомов рассеянного склероза.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что антитело к VLA-4 представляет собой натализумаб.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что введение во время индукционной фазы осуществляется внутривенно (в/в) или подкожно (п/к), предпочтительно п/к.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что введение во время длительной фазы осуществляется в/в или п/к, предпочтительно п/к.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что обе фазы схемы включают п/к введение.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество, вводимое во время индукционной фазы и длительной фазы, является одинаковым; предпочтительно при этом терапевтически эффективное количество составляет 300 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество, вводимое п/к во время длительной фазы, составляет около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг, более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг.

10. Способ введения натализумаба пациенту, нуждающемуся в этом, на основе двухфазной схемы, при этом способ включает п/к введение натализумаба по схеме SID в

ходе индукционной фазы по меньшей мере в течение 12 месяцев, а затем проводят длительную терапию натализумабом по схеме EID с интервалами по меньшей мере в 6 недель, при этом одна или обе, а предпочтительно обе, фазы лечения включают п/к введение.

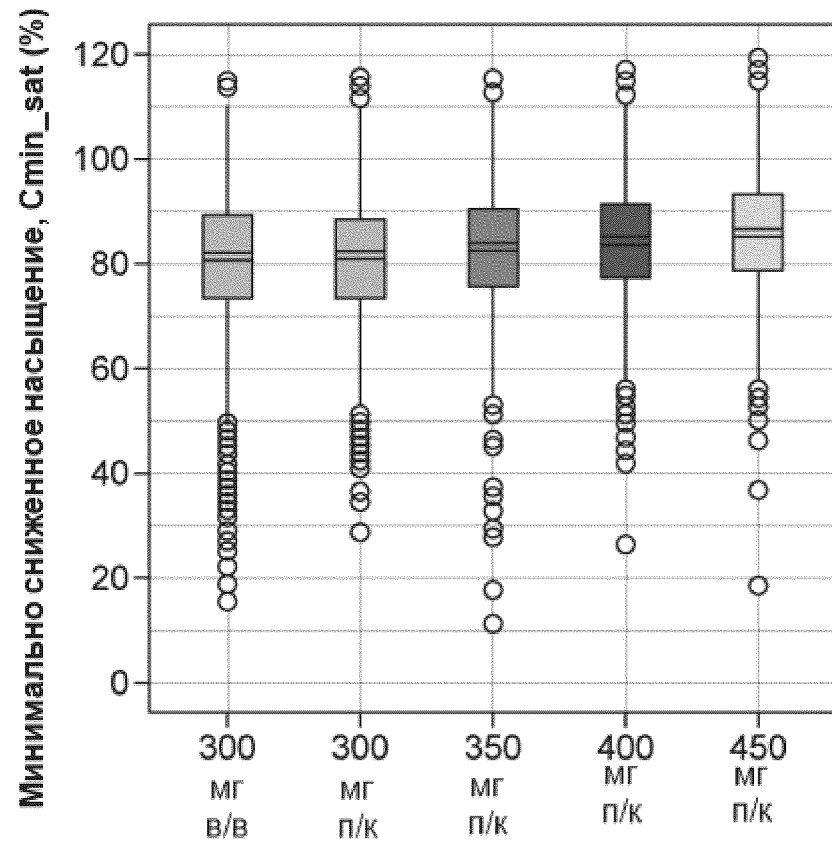
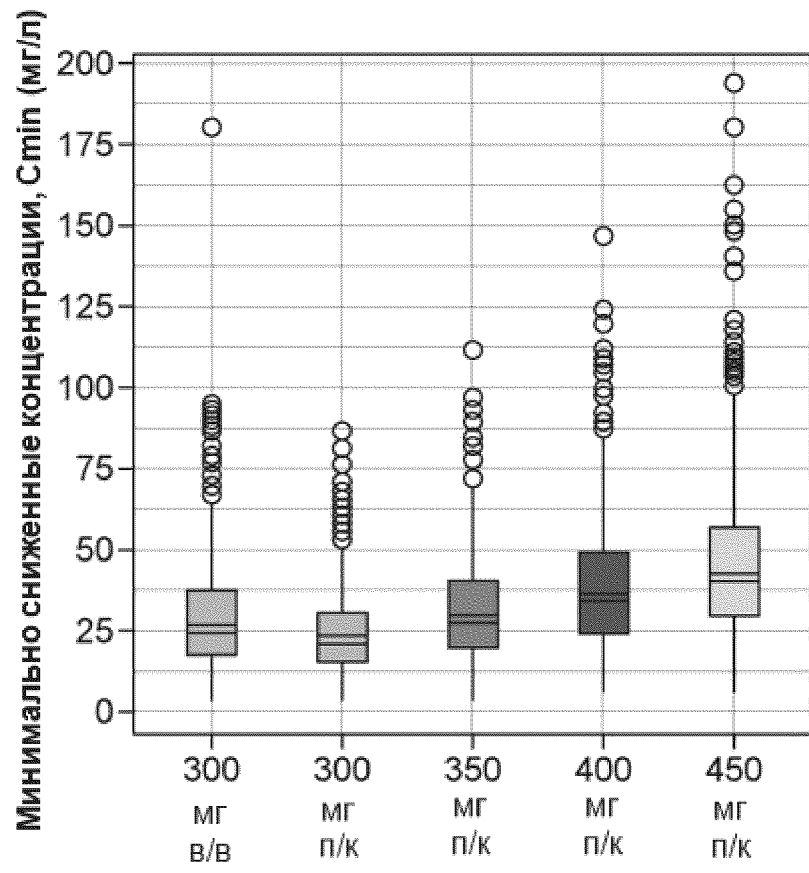
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество, вводимое во время индукционной фазы и длительной фазы, является одинаковым; предпочтительно при этом терапевтически эффективное количество составляет 300 мг.

12. Способ по п. 9, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество, вводимое п/к во время длительной фазы, составляет около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг, более предпочтительно около 300 мг, еще более предпочтительно 300 мг.

13. Способ по любому из пп. 1-12, дополнительно включающий а) измерение концентрации растворимой молекулы в первом биологическом образце, полученном от пациента во время индукционной фазы, при этом растворимая молекула представляет собой сывороточную молекулу клеточной адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM) и/или легкую цепь нейрофиламента (Nf-L); б) измерение sVCAM и/или Nf-L во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время длительной фазы; с) определение наличия повышения уровней sVCAM и/или Nf-L выше предварительно установленных уровней между первым и вторым биологическими образцами, и d) в случае превышения указанных предварительно установленных уровней, перевод указанного пациента на схему SID или увеличение частоты введения дозы по схеме EID.

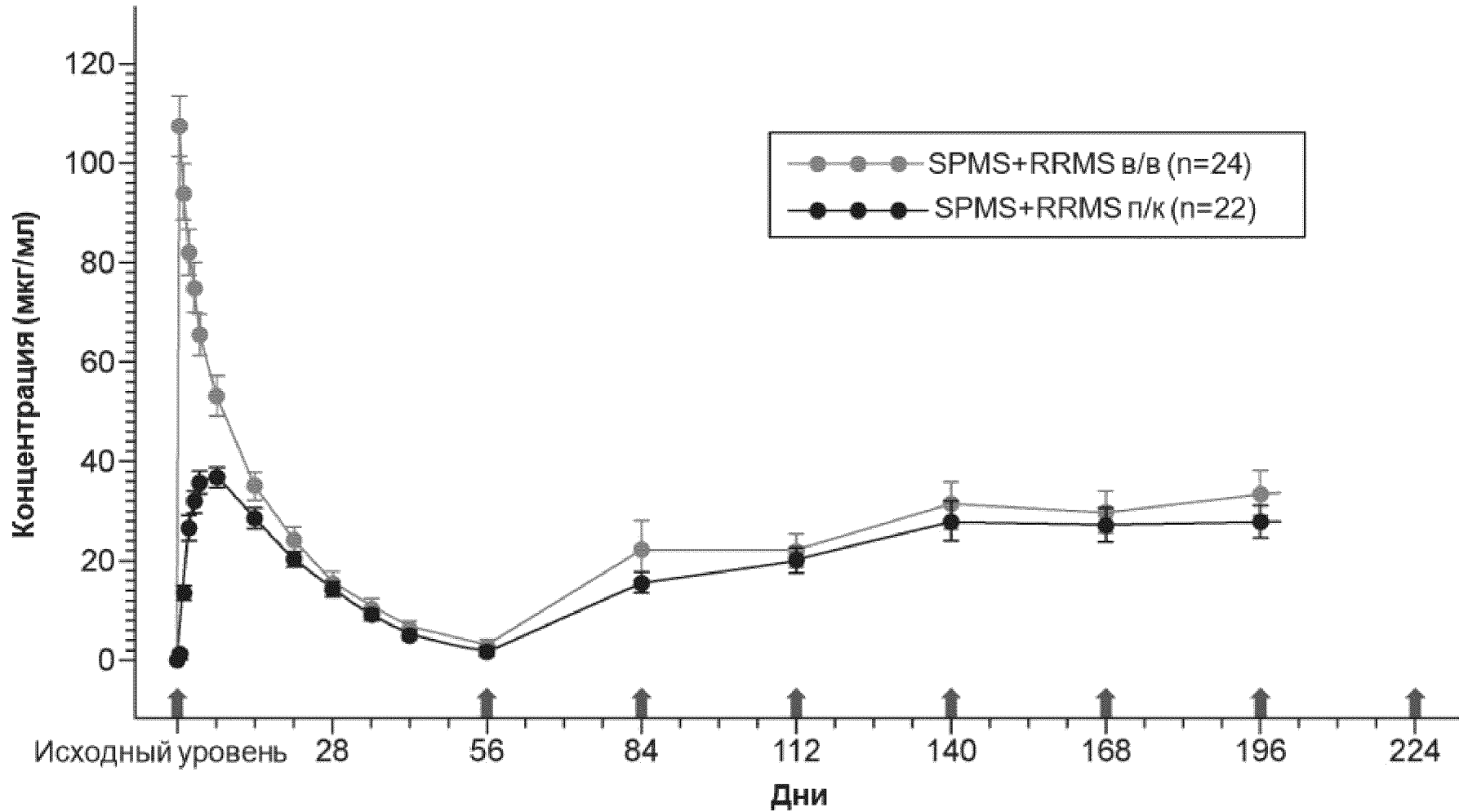
14. Способ определения и/или мониторинга эффективности двухфазного протокола введения натализумаба, имеющего индукционную фазу, включающую схему SID, и длительную фазу, включающую схему EID, у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает а) измерение растворимой молекулы в первом биологическом образце, полученном от пациента во время индукционной фазы, при этом растворимая молекула представляет собой sVCAM и/или Nf-L; б) измерение sVCAM и/или Nf-L во втором биологическом образце, полученном от индивидуума во время длительной фазы; с) определение наличия повышения уровней sVCAM и/или Nf-L выше предварительно установленных пороговых значений между первым и вторым образцами, и d) в случае превышения одного или обоих предварительно установленных пороговых значений, перевод указанного пациента на схему SID или увеличение частоты введения дозы по схеме EID.

По доверенности



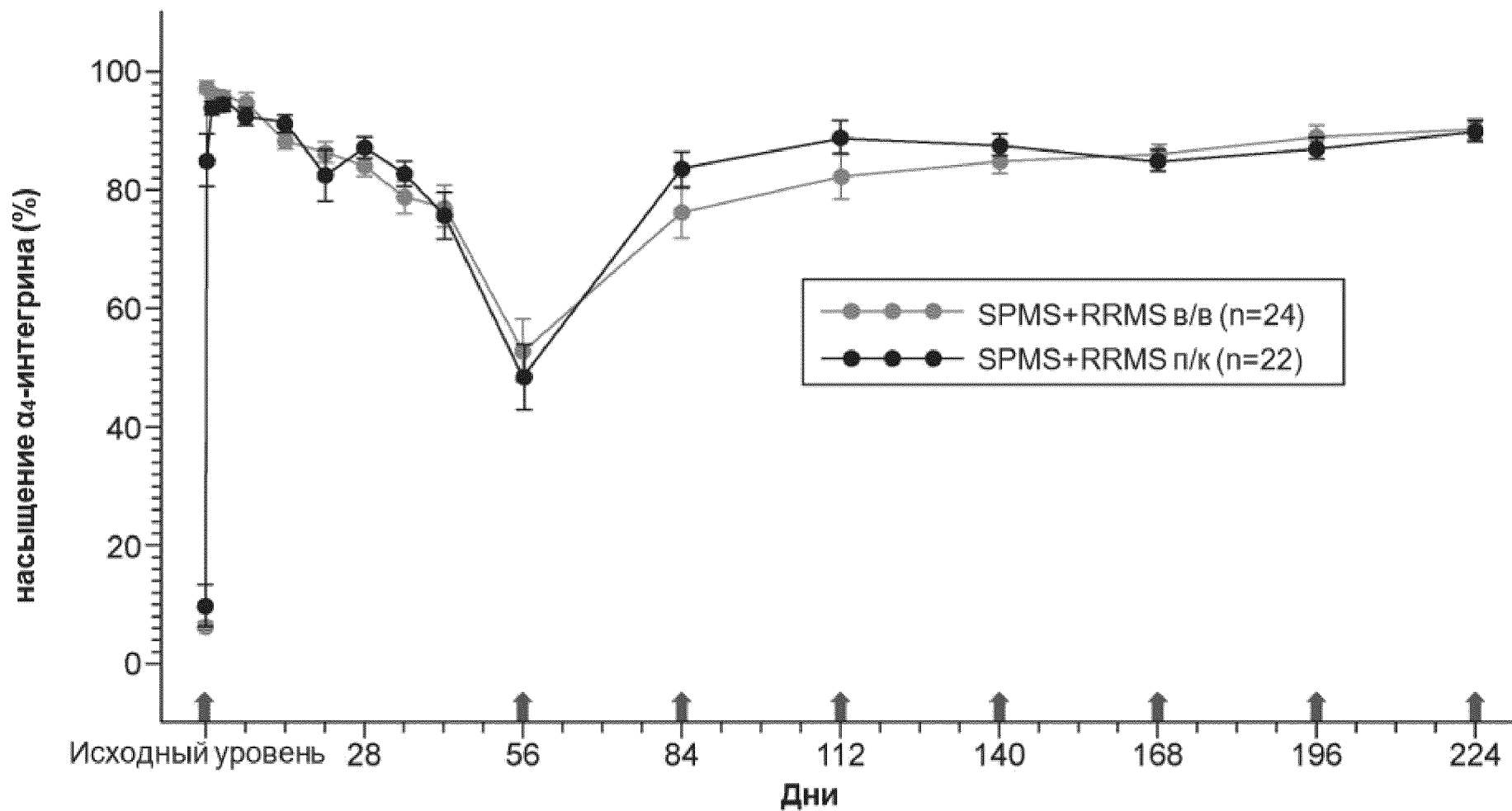
Фиг. 1

Средняя (+/- SE) концентрация натализумаба с течением времени - группы комбинированного в/в и п/к введения



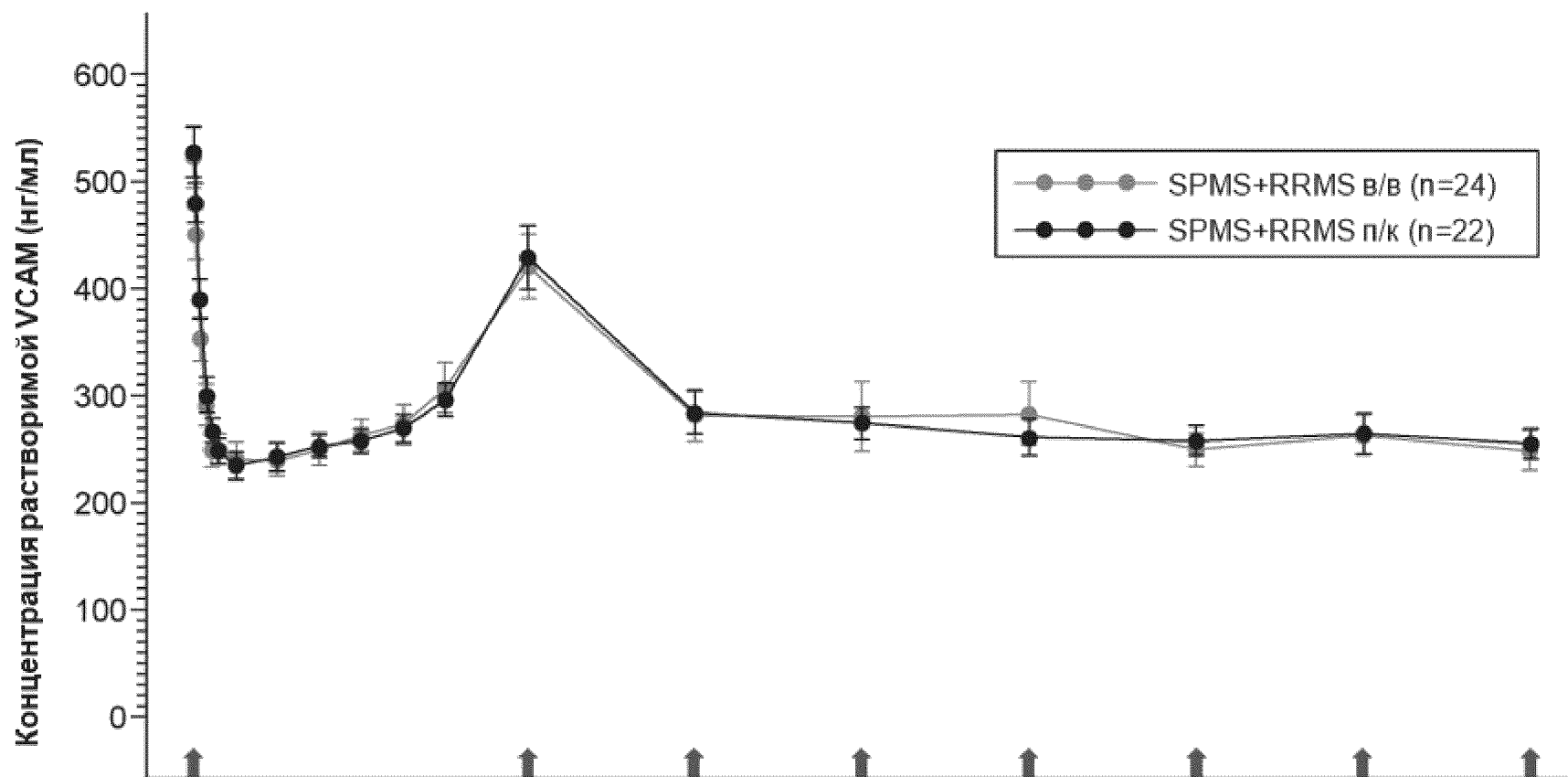
Фиг. 2

Среднее насыщение α_4 -интегрина (%) с течением времени - группы комбинированного в/в и п/к введения



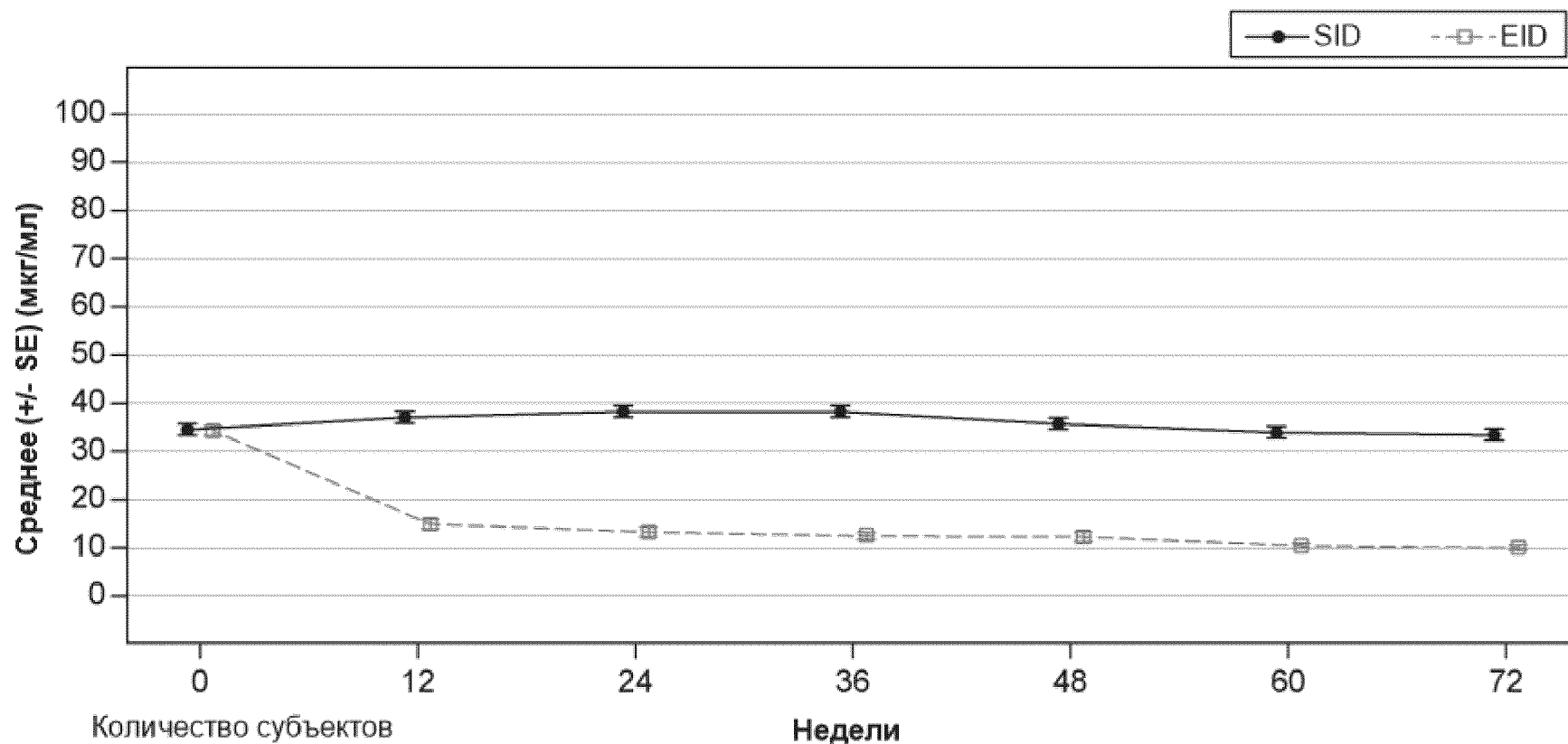
Фиг. 3

Средняя (+/- SE) концентрация растворимой VCAM (нг/мл) с течением времени - группы комбинированного в/в и п/к введения



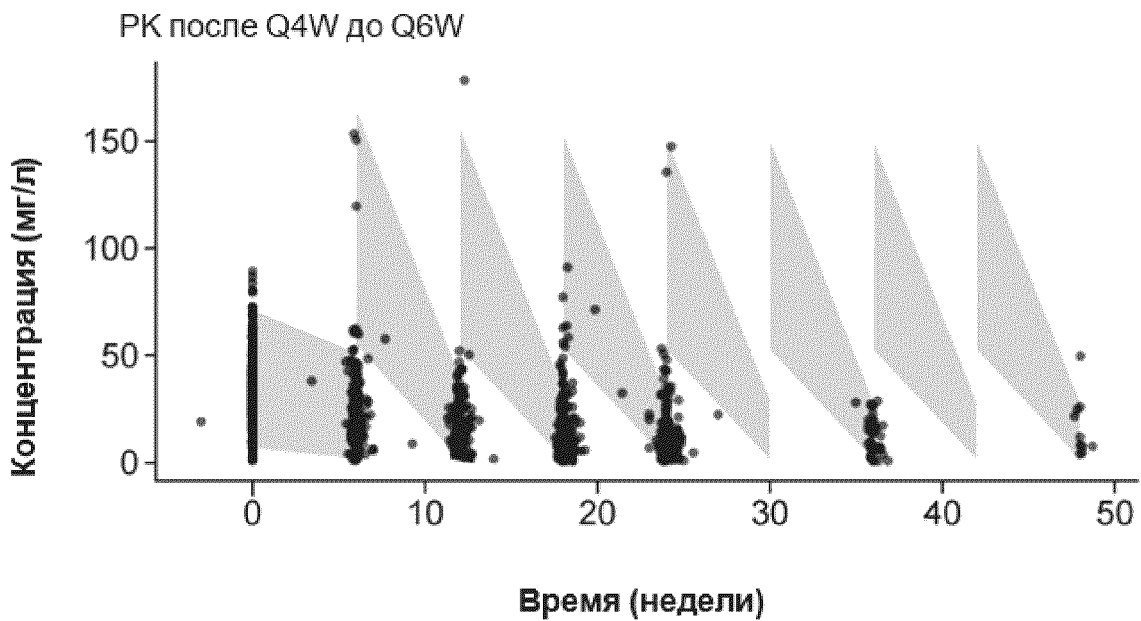
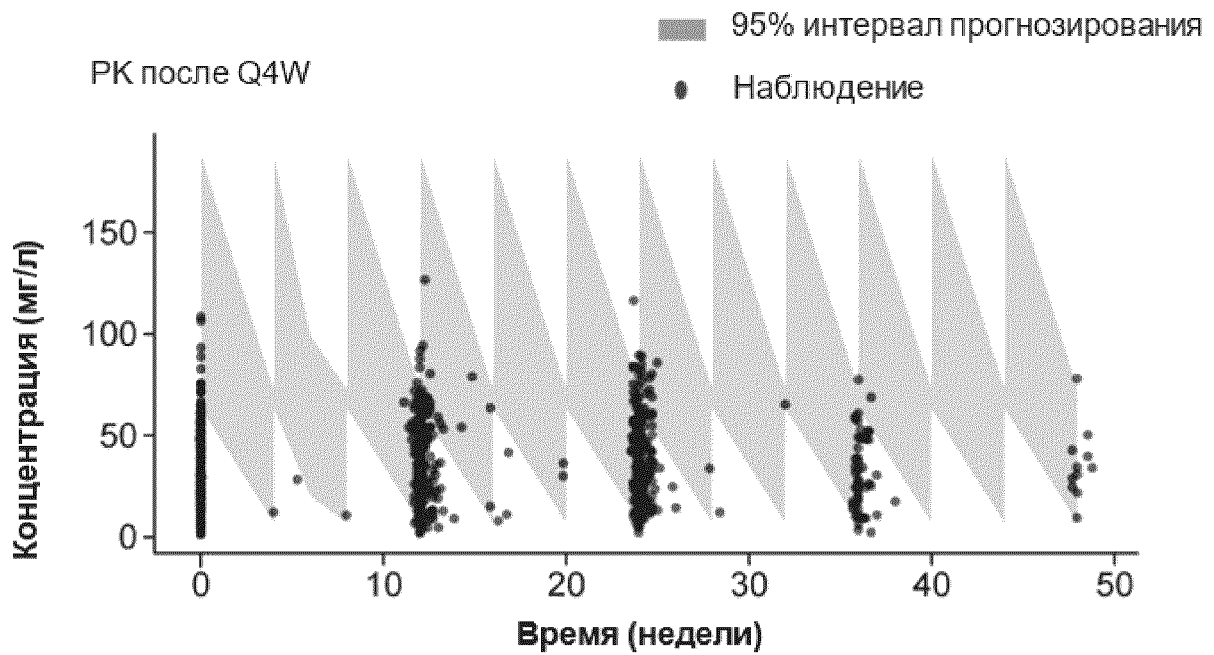
Фиг. 4

Среднее значение минимально сниженной концентрации натализумаба в сыворотке с течением времени - популяция РК



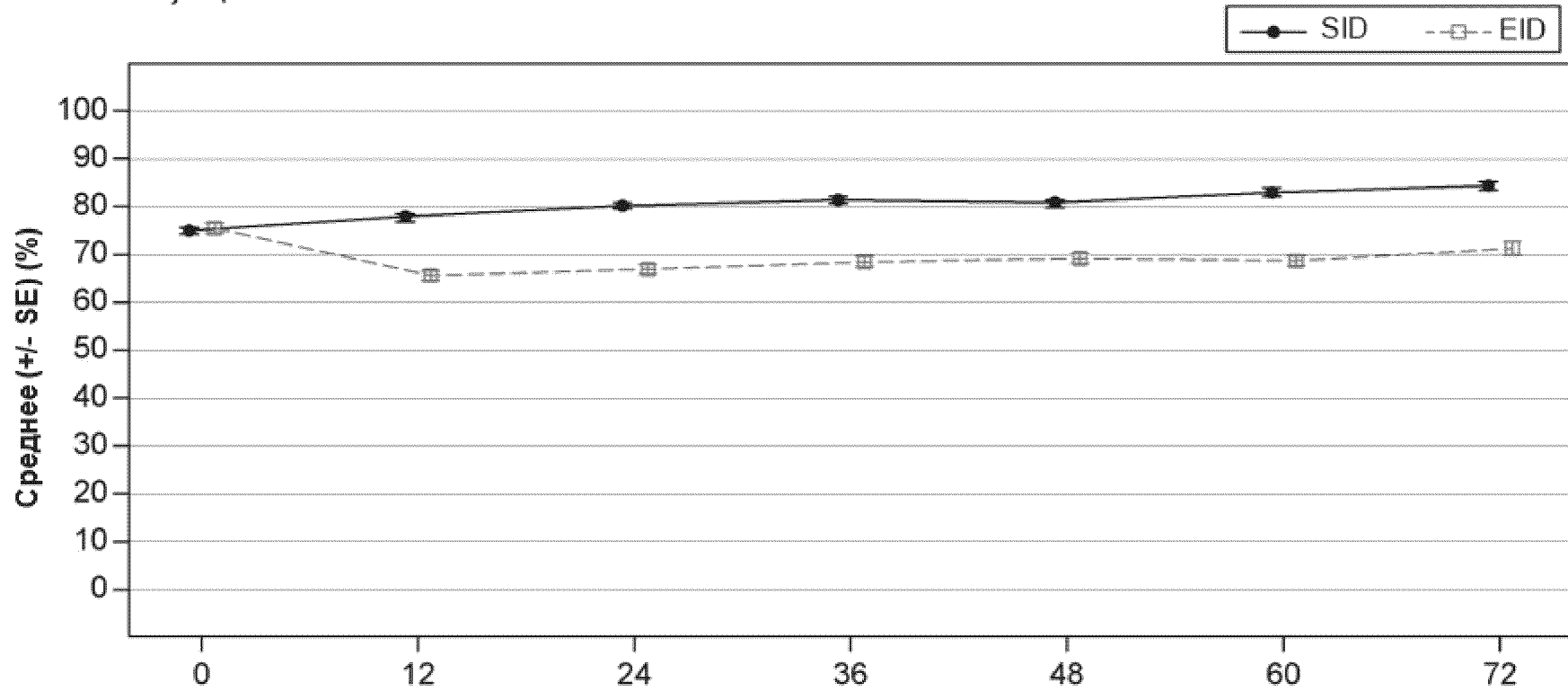
	0	12	24	36	48	60	72
Количество субъектов							
SID	238	224	222	207	207	200	200
EID	245	237	238	220	222	215	207

Фиг. 5А



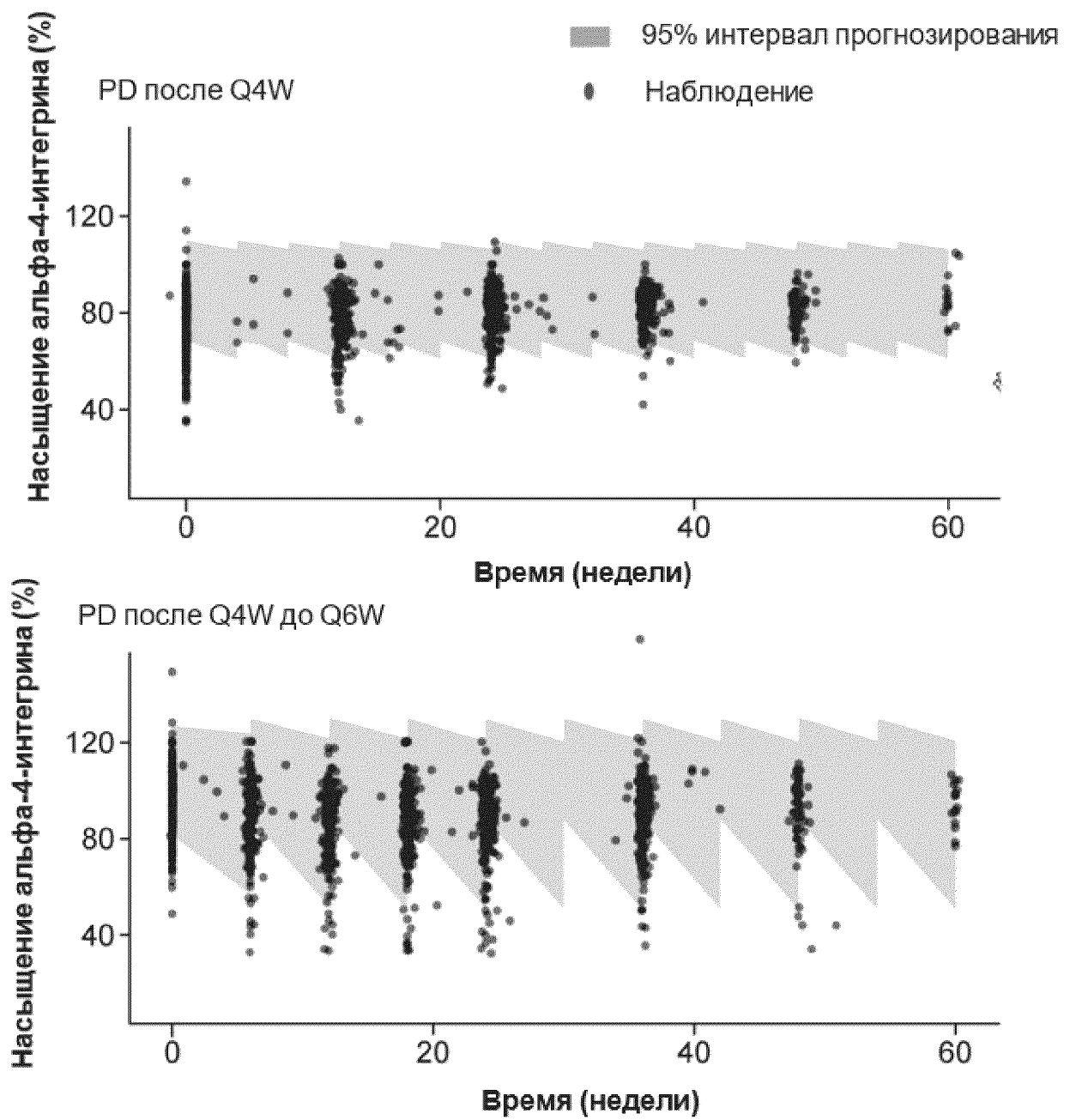
Фиг. 5В

Среднее значение минимально сниженного насыщения $\alpha 4$ -интегрина (на MNC) с течением времени -
 популяция PD

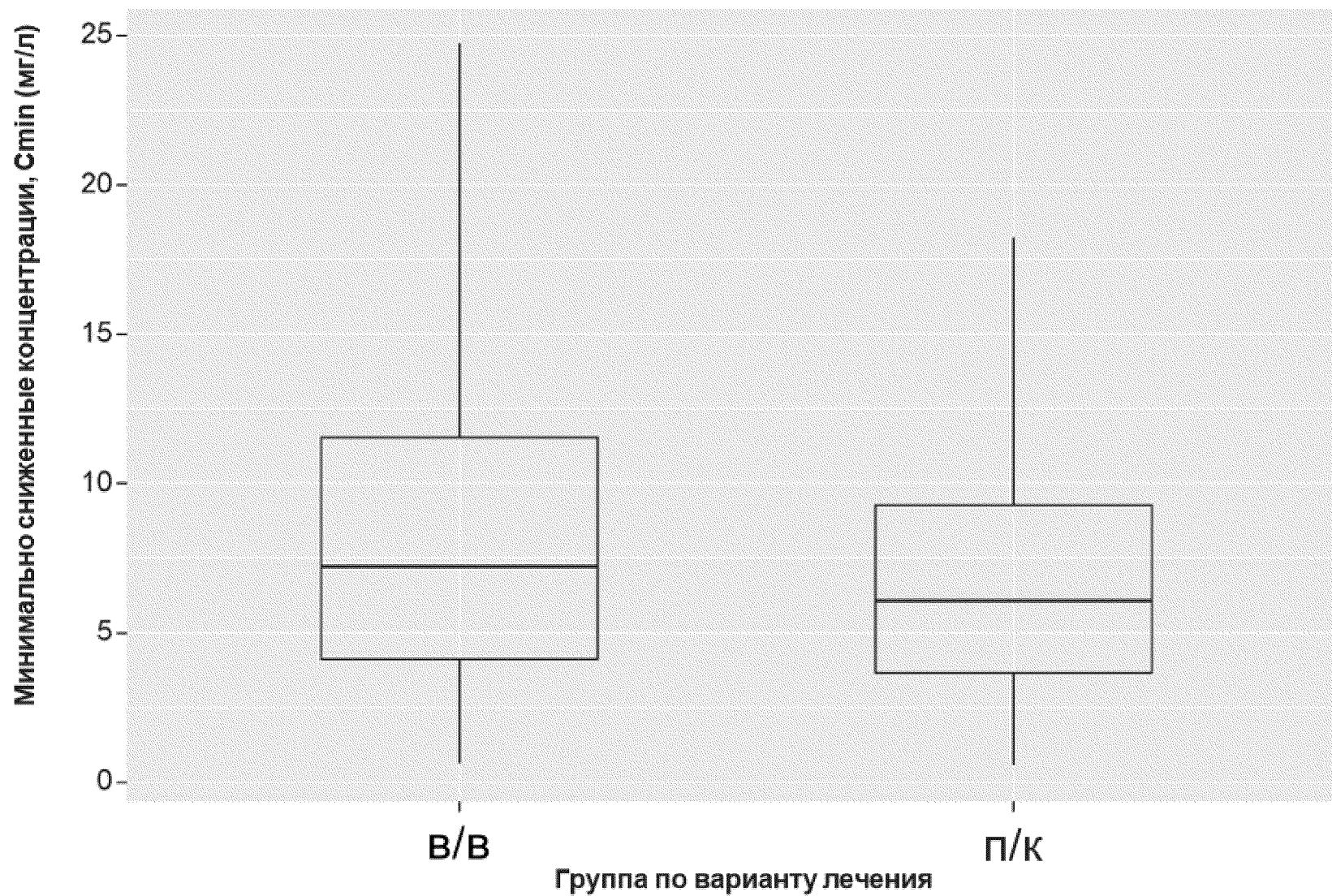


	Количество субъектов						
	Недели						
SID	236	230	224	202	205	193	187
EID	244	245	238	218	215	206	197

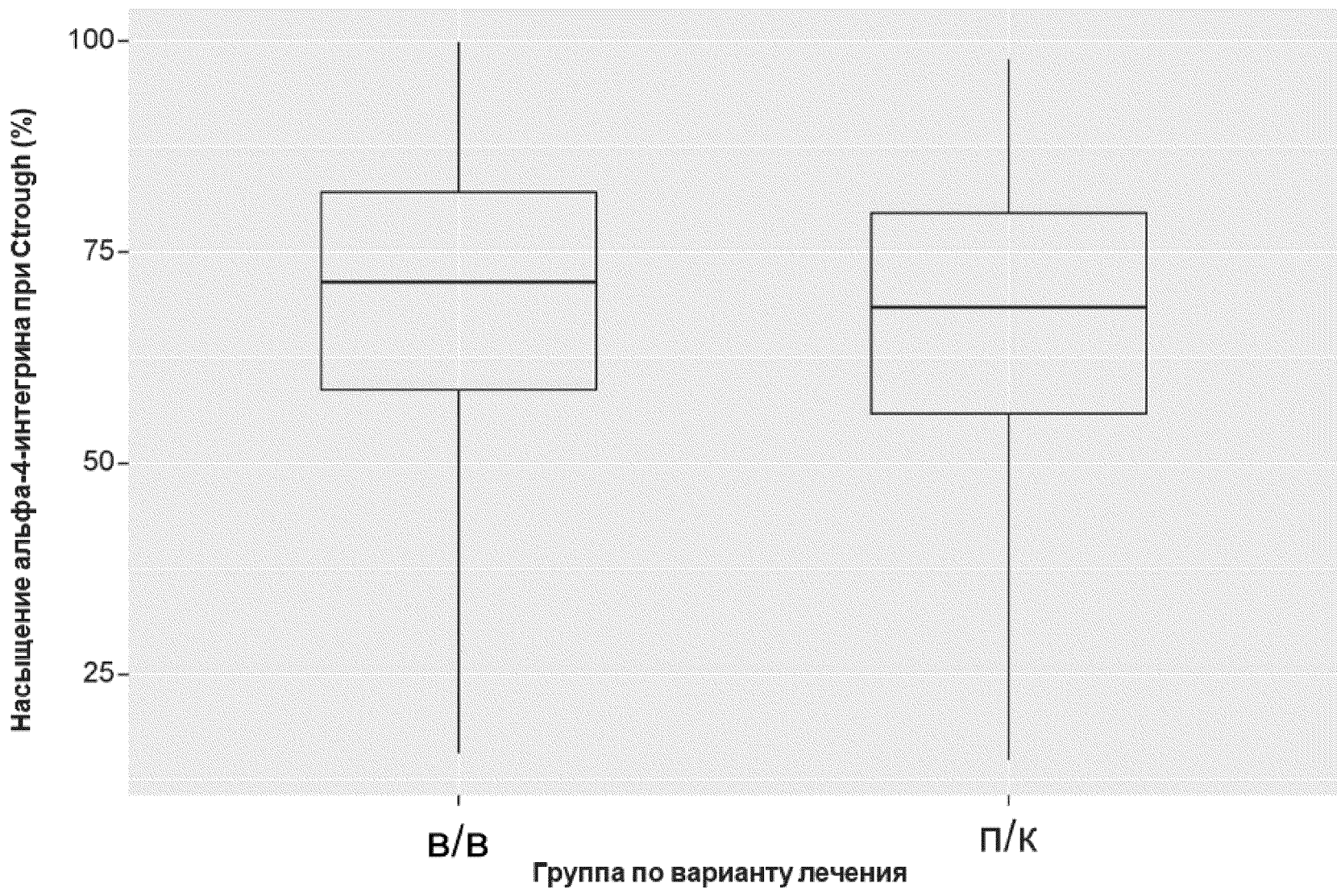
Фиг. 6А



Фиг. 6В

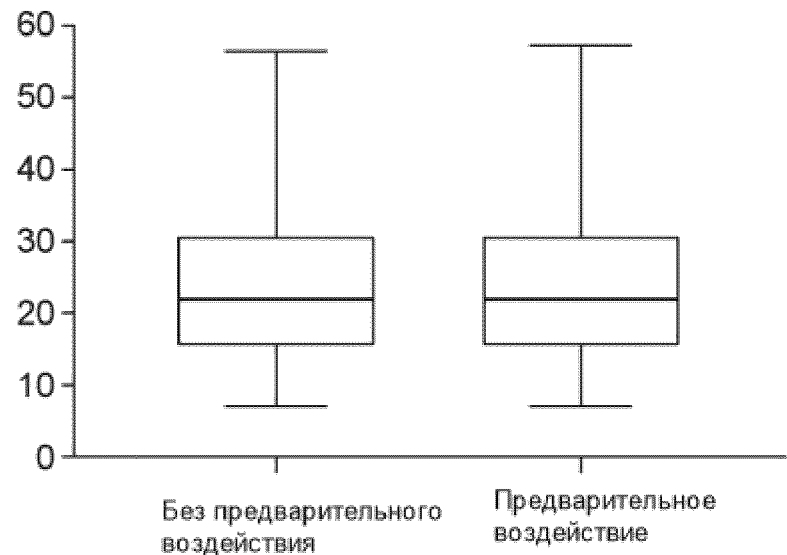


Фиг. 7



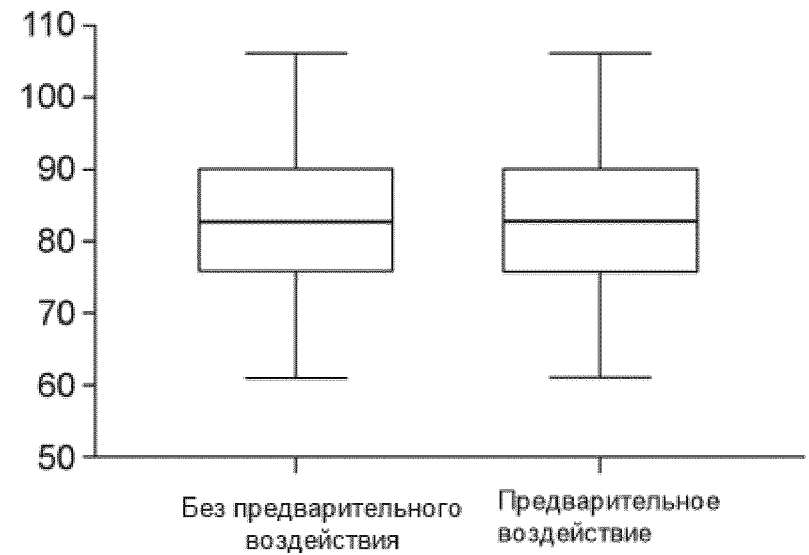
Фиг. 8

Минимально сниженная концентрация натализумаба,
пг/мл



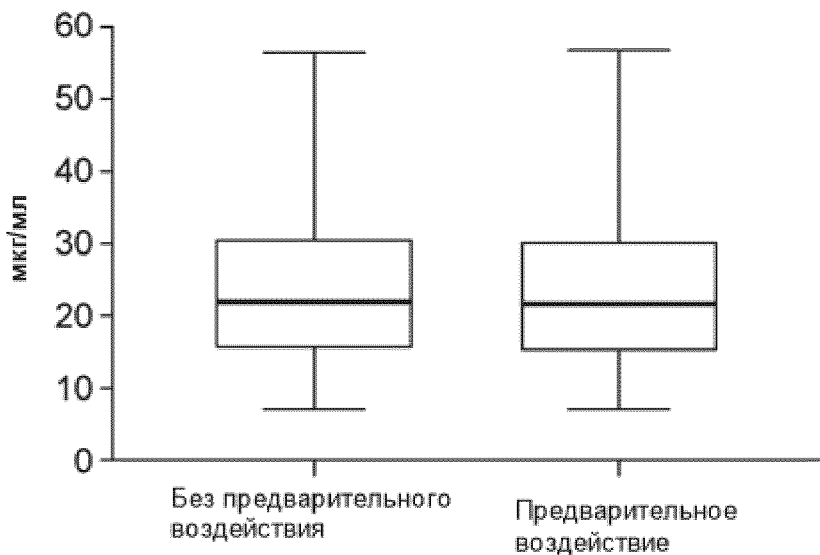
Фиг. 9А

Минимально сниженная концентрация натализумаба,
мкг/мл



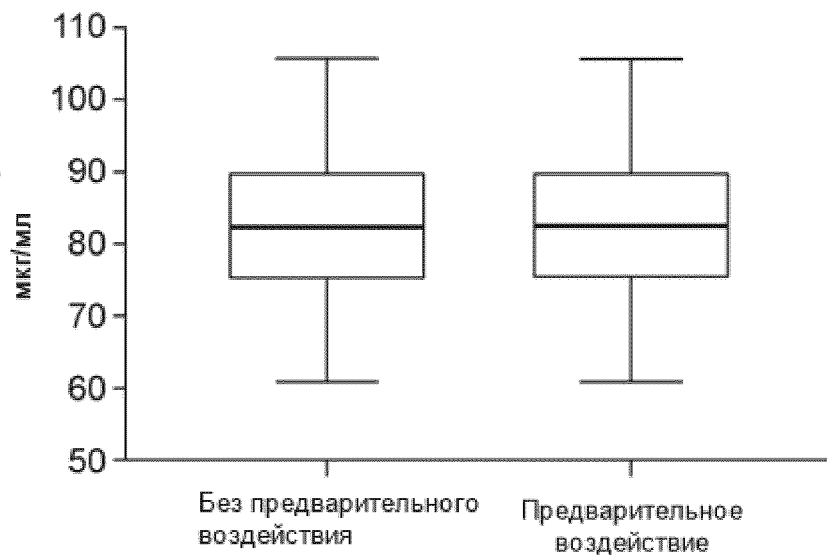
Фиг. 9В

Минимально сниженная концентрация натализумаба,
мкг/мл



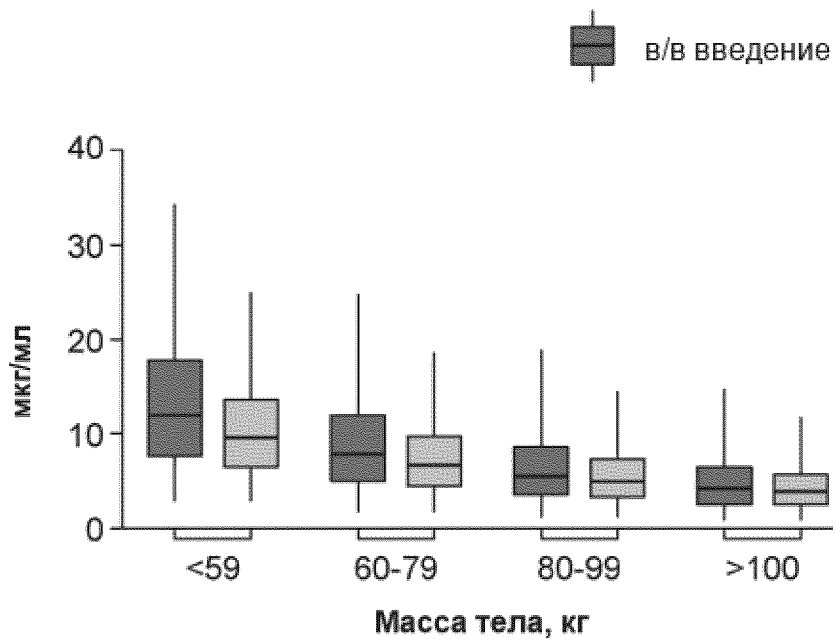
Фиг. 10А

Минимально сниженная концентрация натализумаба,
мкг/мл



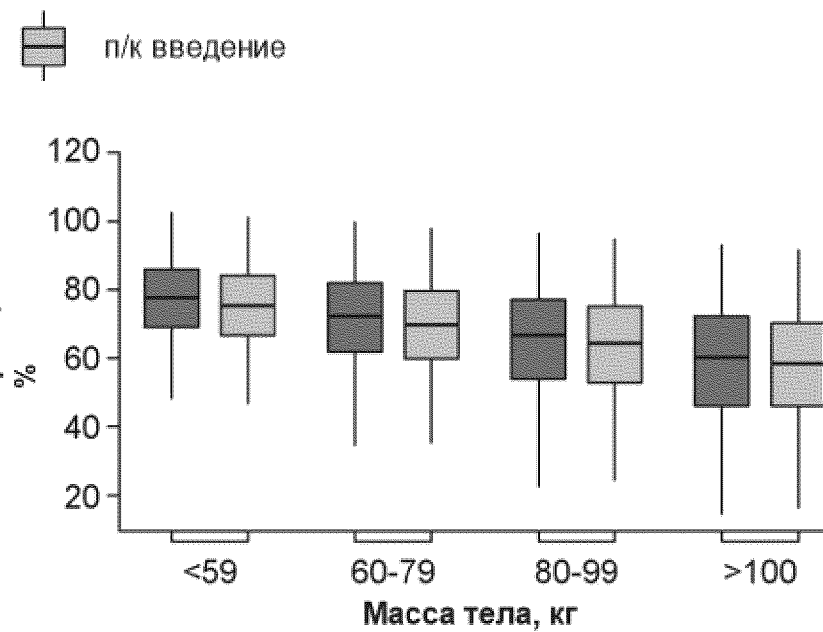
Фиг. 10В

Минимально сниженная концентрация натализумаба,



Фиг. 11А

Минимально сниженное насыщение α4-интегрина, %



Фиг. 11В