

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045979**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.24

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202192532

(22) Дата подачи заявки
2020.04.15

(54) **МИРИКИЗУМАБ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА**

(31) **62/836,910**

(32) **2019.04.22**

(33) **US**

(43) **2022.01.21**

(86) **PCT/US2020/028273**

(87) **WO 2020/219314 2020.10.29**

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

(56) CHRISTOPHER MA ET AL.: "Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 27, no. 8, 3 August 2018 (2018-08-03), pages 649-660, XP055711425, UK ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1080/13543784.2018.1506764, page 655
WO-A1-2017048901

(72) Изобретатель:
**Фридрих Стюарт Уильям, Поллак
Пол Фредерик, Таттл Джей Лоуренс
(US)**

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

(57) Изобретение в общем относится к лечению болезни Крона с помощью антитела к IL-23p19, в частности к схемам дозирования для лечения указанного заболевания.

B1

045979

045979

B1

Настоящее изобретение в общем относится к способу лечения болезни Крона (БК) антителами, которые связываются с субъединицей p19 человеческого IL-23.

БК представляет собой хроническое заболевание неизвестной этиологии, развитию которого способствуют факторы окружающей среды, генетические и иммунологические факторы. Трансмуральное воспаление, поражающее любую часть желудочно-кишечного тракта от рта до ануса, обычно проявляющееся в виде прерывистых поражений, является типичным проявлением БК (Baumgart D C and Sandborn WJ, *Lancet*, т. 369, стр. 1641-57, 2007). Симптомы включают хроническую диарею (часто с кровью и содержащую гной или слизь), боль в животе, потерю веса, лихорадку, утомляемость, анемию, ректальное кровотечение и чувство распирания в животе. Симптомы зависят от степени тяжести и локализации заболевания, при этом у большинства пациентов возникают абсцесс, свищ, стриктура или непроходимость, требующие хирургического вмешательства. При БК очень часто встречаются возвратно-ремиттирующие симптомы, что означает, что у многих пациентов возникают периодические обострения болезни, чередующиеся с периодами ремиссии (Lichtenstein G K et al., *American Journal of Gastroenterology*, т. 113, стр. 481-517, 2018). Целями лечения в клинической практике является контроль симптомов и заживление слизистой оболочки кишечника.

Преследуется цель лечения аутоиммунных/воспалительных заболеваний с помощью терапии, нацеленной на IL-23. Первым таким биологическим препаратом, продемонстрировавшим клиническую пользу при аутоиммунном заболевании, был устекинумаб, представляющий собой одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) моноклональное антитело для лечения псориаза, псориатического артрита и БК. Устекинумаб связывает субъединицу p40, общую для IL-12 и IL-23; следовательно, он нацелен на оба цитокина, а не только на IL-23. Блокада пути IL-12 может предотвращать индуцированную Th1-клетками интерфероновую блокаду развития Th17-клеток, что потенциально ограничивает клиническую активность антител, нацеленных на p40. Экспериментальные исследования показывают, что блокады только иммунной оси IL-23/Th17/IL-17 достаточно для лечения аутоиммунного воспаления (Monteleone G et al., *Mediators of Inflammation*, электронная публикация, 27 мая 2009 г.). Агенты, специфически нацеленные на субъединицу p19 IL-23, продемонстрировали клиническую активность при псориазе (Sofen H et al., *J Allergy Clin Immunol.* т. 133, No. 4, стр. 1032-1040, 2014; Kopp T. et al., *Nature*, т. 521, No. 7551, стр. 222-226, 2015; Krueger J. G. et al., *J Allergy Clin Immunol.*, т. 136, No. 1, стр. 116-124 e7, 2015). IL-23 p19-специфичные антитела также продемонстрировали клиническую активность при БК (Sands B. E. et al., *Gastroenterology*, т. 148, No. 4, приложение 1, S163-S164, реферат 830, 2015; Feagan B. G. et al., *Gastroenterology*, т. 150, No. 4, приложение 1, S1266, реферат 812a, 2016).

Схемы лечения БК антителами к IL-23p19 раскрыты в WO 2014/143540 A1 и WO 2017/048901 A1.

Сохраняется потребность в вариантах лечения БК, которые обеспечивают благоприятные результаты у пациентов, например, с точки зрения эффективности, безопасности и/или переносимости лечения. В частности, сохраняется потребность в вариантах лечения в виде схемы дозирования мирикизумаба, обеспечивающей оптимальную эффективность при лечении БК.

Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения БК, включающий:

а) введение по меньшей мере одной индукционной дозы мирикизумаба указанному пациенту, где индукционная доза содержит от приблизительно 200 до приблизительно 1200 мг мирикизумаба; и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба указанному пациенту после введения последней индукционной дозы, где поддерживающая доза содержит от приблизительно 100 до приблизительно 600 мг мирикизумаба.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению у пациента было неэффективным стандартное лечение.

В еще одном альтернативном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

В еще одном альтернативном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанная по меньшей мере одна индукционная доза содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг или приблизительно 1200 мг мирикизумаба.

В предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанная по меньшей мере одна индукционная доза содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению пациенту вводят одну, две, три или четыре индукционные дозы.

В предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению пациенту

вводят три индукционные дозы с приблизительно 4-недельными интервалами.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанную по меньшей мере одну индукционную дозу вводят путем внутривенной инфузии.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению, если пациент не достиг эндоскопического ответа через от приблизительно 4 до приблизительно 12 недель после введения последней индукционной дозы, пациенту вводят по меньшей мере одну продленную индукционную дозу мирикизумаба, где пациенту вводят указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу мирикизумаба, если пациент достиг эндоскопического ответа через от приблизительно 4 до приблизительно 12 недель после введения последней продленной индукционной дозы, и где эндоскопический ответ определен как снижение оценки по шкале SES-CD (простой эндоскопический индекс активности болезни Крона) на 50% по сравнению с исходным уровнем.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению пациенту вводят указанную по меньшей мере одну продленную индукционную дозу, если пациент не достиг эндоскопического ответа через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению вводят несколько продленных индукционных доз с приблизительно 4-недельными интервалами.

В еще одном предпочтительном осуществлении способа согласно настоящему изобретению вводят три продленные индукционные дозы с приблизительно 4-недельными интервалами.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению продленная индукционная доза (дозы) содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг или приблизительно 1200 мг мирикизумаба.

Предпочтительно продленная индукционная доза (дозы) содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг мирикизумаба.

Еще более предпочтительно продленная индукционная доза (дозы) содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению одну, две или три продленные индукционные дозы вводят путем внутривенной инфузии.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанная по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг или приблизительно 600 мг мирикизумаба.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанная по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит приблизительно 300 мг мирикизумаба.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанная по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит приблизительно 200 мг мирикизумаба.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель, приблизительно 8 недель, приблизительно 12 недель или приблизительно 16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном дополнительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению пациенту вводят несколько поддерживающих доз, причем первую поддерживающую дозу вводят через 2-16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель, приблизительно 8 недель, приблизительно 12 недель или приблизительно 16 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобрете-

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

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В еще одном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с приблизительно 4-, приблизительно 8- или приблизительно 12-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с приблизительно 4-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с приблизительно 8-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению поддерживающую(ие) дозу (дозы) вводят путем подкожной инъекции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению способ включает:

а) введение пациенту трех индукционных доз мирикизумаба путем внутривенной инъекции, где каждая индукционная доза содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба; и

б) введение пациенту поддерживающей(их) дозы (доз) мирикизумаба путем подкожной инъекции с приблизительно 4- или приблизительно 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели или приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы, и где каждая поддерживающая доза содержит 200 или 300 мг мирикизумаба, где БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным стандартное лечение.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа согласно настоящему изобретению вводят три индукционные дозы мирикизумаба с приблизительно 4-недельными интервалами, и первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен мирикизумаб для применения при лечении БК, где указанное лечение включает:

а) введение по меньшей мере одной индукционной дозы мирикизумаба пациенту, где индукционная доза содержит от приблизительно 200 до приблизительно 1200 мг мирикизумаба; и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба пациенту после введения последней индукционной дозы, где поддерживающая доза содержит от приблизительно 100 до приблизительно 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным стандартное лечение.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна индукционная доза содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг или приблизительно 1200 мг мирикизумаба.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна индукционная доза содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба.

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

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациенту вводят три индукционные дозы с приблизительно 4-недельными интервалами.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанную

по меньшей мере одну индукционную дозу вводят путем внутривенной инфузии.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения, если пациент не достиг эндоскопического ответа через от приблизительно 4 до приблизительно 12 недель после введения последней индукционной дозы, пациенту вводят по меньшей мере одну продленную индукционную дозу мирикизумаба, где пациенту вводят указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу мирикизумаба, если пациент достиг эндоскопического ответа через от приблизительно 4 до приблизительно 12 недель после введения последней продленной индукционной дозы, и где эндоскопический ответ определен как снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациенту вводят указанную по меньшей мере одну продленную индукционную дозу, если пациент не достиг эндоскопического ответа через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения вводят несколько продленных индукционных доз с приблизительно 4-недельными интервалами.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вводят три продленные индукционные дозы с приблизительно 4-недельными интервалами.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения продленная индукционная доза (дозы) содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг или приблизительно 1200 мг мирикизумаба.

Предпочтительно продленная индукционная доза (дозы) содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг мирикизумаба.

Еще более предпочтительно продленная индукционная доза (дозы) содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения одну, две или три продленные индукционные дозы вводят путем внутривенной инфузии.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг или приблизительно 600 мг мирикизумаба.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит приблизительно 300 мг мирикизумаба.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна поддерживающая доза содержит приблизительно 200 мг мирикизумаба.

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

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

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят через приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы.

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

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

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы.

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

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения одну или более

дополнительных поддерживающих доз вводят с приблизительно 4-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения одну или более дополнительных поддерживающих доз вводят с приблизительно 8-недельным(и) интервалом(ами) после введения первой поддерживающей дозы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения поддерживающую(ие) дозу (дозы) вводят путем подкожной инъекции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения лечение включает:

а) введение пациенту трех индукционных доз мирикизумаба путем внутривенной инъекции, где каждая индукционная доза содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба; и

б) введение пациенту поддерживающей(их) дозы (доз) мирикизумаба путем подкожной инъекции с приблизительно 4- или приблизительно 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели или приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы, и где каждая поддерживающая доза содержит 200 или 300 мг мирикизумаба,

где БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным стандартное лечение.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вводят три индукционные дозы мирикизумаба с приблизительно 4-недельными интервалами, и первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение мирикизумаба в изготовлении лекарственного средства для применения при лечении БК, где указанное лечение включает:

а) введение по меньшей мере одной индукционной дозы мирикизумаба пациенту, где индукционная доза содержит от приблизительно 200 до приблизительно 1200 мг мирикизумаба; и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы мирикизумаба пациенту после введения последней индукционной дозы, где поддерживающая доза содержит от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг мирикизумаба.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным стандартное лечение.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна индукционная доза содержит приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг или приблизительно 1200 мг мирикизумаба.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна индукционная доза содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба.

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

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациенту вводят три индукционные дозы с приблизительно 4-недельными интервалами.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанную по меньшей мере одну индукционную дозу вводят путем внутривенной инфузии.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения, если пациент не достиг эндоскопического ответа через от приблизительно 4 до приблизительно 12 недель после введения последней индукционной дозы, пациенту вводят по меньшей мере одну продленную индукционную дозу мирикизумаба, где пациенту вводят указанную по меньшей мере одну поддерживающую дозу мирикизумаба, если пациент достиг эндоскопического ответа через от приблизительно 4 до приблизительно 12 недель после введения последней продленной индукционной дозы, и где эндоскопический ответ определен как снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациенту вводят указанную по меньшей мере одну продленную индукционную дозу, если пациент не достиг эндоскопи-

ждая индукционная доза содержит приблизительно 900 мг мирикизумаба и

b) введение пациенту поддерживающей(их) дозы (доз) мирикизумаба путем подкожной инъекции с приблизительно 4- или приблизительно 8-недельными интервалами, где первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели или приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы, и где каждая поддерживающая доза содержит 200 или 300 мг мирикизумаба,

где БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным стандартное лечение.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вводят три индукционные дозы мирикизумаба с приблизительно 4-недельными интервалами, и первую поддерживающую дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения последней индукционной дозы.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны средние сывороточные концентрации мирикизумаба в течение индукционного периода в исследовании, описанном в примере 1. Средняя концентрация оценена на основе популяционных ФК-анализов с использованием значений клиренса у отдельных субъектов и общей дозы, полученной в течение индукционного периода. Субъекты с выпадающими низкими концентрациями в основном относятся к субъектам, которые прекратили участие в исследовании и не получили всех запланированных введений мирикизумаба.

На фиг. 2 показаны средние сывороточные концентрации мирикизумаба в течение поддерживающего периода в исследовании, описанном в примере 1. Средняя концентрация оценена на основе популяционных ФК-анализов с использованием значений клиренса у отдельных субъектов и дозы, полученной в течение поддерживающего периода.

На фиг. 3 изображена зависимость клиренса, рассчитанного из популяционной фармакокинетической модели, от массы тела в исследовании из примера 1.

На фиг. 4 изображена зависимость объема распределения в центральном компартменте, рассчитанного из популяционной фармакокинетической модели, от массы тела в исследовании из примера 1.

На фиг. 5 изображена визуальная оценка предсказательной способности подбора модели для эндоскопического ответа на 12 неделе в исследовании из примера 1.

На фиг. 6 изображена визуальная оценка предсказательной способности подбора модели для эндоскопической ремиссии на 12 неделе в исследовании из примера 1.

На фиг. 7 показано моделирование частоты эндоскопического ответа и эндоскопической ремиссии на 12 неделе для доз мирикизумаба и экспозиций, представляющих интерес, для исследования из примера 2.

Подробное описание

Существуют различные варианты измерения уровня активности заболевания БК, включая, не ограничиваясь перечисленным, Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона (SES-CD) (Daperno M et al., *Gastrointest Endosc*, т. 60, No. 4, стр. 505-512, 2004) и Индекс активности болезни Крона (CAI).

SES-CD представляет собой эндоскопическую систему оценки БК, основанную на 4 эндоскопических переменных (наличие и размер язв, доля поверхности, покрытой язвами, доля поверхности, пораженной заболеванием, а также наличие и выраженность стеноза), которые оцениваются в 5 тонко-подвздошно-ободочных сегментах кишечника (подвздошная кишка; восходящая, поперечная и нисходящая ободочная кишка; и прямая кишка). Каждая из 4 эндоскопических переменных оценивается от 0 до 3: наличие и размер язв (отсутствуют=0 баллов; диаметр от 0,1 см до 0,5 см=1 балл; от 0,5 см до 2 см=2 балла; >2 см=3 балла); степень изъязвления поверхности (отсутствует=0; <10%=1; от 10 до 30%=2; >30%=3); степень поражения поверхности (отсутствует=0; <50%=1; от 50 до 75%=2; >75%=3); и наличие и тип сужения (отсутствует=0; единичное, проходимо=1; множественное, проходимо=2; нет проходимости=3). Общий итог получают как сумму оценок по всем эндоскопическим шкалам по всем сегментам кишечника. Оценки находятся в диапазоне от 0 до 56, причем более высокие оценки указывают на более тяжелое заболевание.

Индекс активности болезни Крона (CAI) - это показатель активности заболевания по 8 показателям, состоящий из 3 показателей, сообщаемых пациентом, и 5 показателей, сообщаемых врачом/лабораторией (физикальные признаки и лабораторный параметр [гематокрит]). Ответы пациентов суммируются за 7-дневный период, после чего все элементы взвешиваются с получением суммарного балла в диапазоне от 0 до 600 баллов. См. Приложение 10.8 для получения более подробной информации об исходах, сообщаемых пациентами (PRO) (например, CDAI-SF, CDAI-AP и CDAI-общее самочувствие).

PRO включают следующие:

Количество дефекаций (BMC)

Индекс активности болезни Крона - частота стула (CDAI-SF)

Примечание: Бристольская шкала стула используется в качестве справочного материала для заполнения CDAI-SF.

Индекс активности болезни Крона - боль в животе (CDAI-AP)

Индекс активности болезни Крона - общее самочувствие (CDAI-общее самочувствие)

NRS (цифровая оценочная шкала) боли в животе

NRS неотложных позывов к дефекации

Общая оценка степени тяжести пациентом (PGRS)

Функциональная оценка усталости от лечения хронического заболевания (FACIT-усталость)

Опросник по воспалительному заболеванию кишечника (IBDQ)

В контексте настоящего документа термин "ранее получал лечение биологическим препаратом" относится к пациентам, которым вводили биологический препарат, например, антитело к TNF- α , для лечения БК, в частности, для лечения БК от средней до тяжелой степени тяжести. Такие пациенты могли получать или не получать стандартное лекарственное средство для лечения БК. Стандартные лекарственные средства для лечения БК включают аminosалицилаты, 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), кортикостероиды, 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA) и стероиды.

В контексте настоящего документа термин "было неэффективным лечение биологическим препаратом" относится к пациентам, которым вводили биологический препарат, например, антитело к TNF- α , для лечения БК, в частности, для лечения БК от средней до тяжелой степени тяжести. Такие пациенты могли получать или не получать стандартное лекарственное средство для лечения БК. Стандартные лекарственные средства для лечения БК включают аminosалицилаты, 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), кортикостероиды, 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA) и стероиды. У таких пациентов наблюдается неудовлетворительный ответ на, потеря ответа на или непереносимость терапии биологическими препаратами для лечения БК (такими как антитела к TNF). В контексте терминов "было неэффективным лечение биологическим препаратом" неудовлетворительный ответ означает признаки и симптомы постоянно активного заболевания, несмотря на индукционное лечение с одобренным индукционным дозированием, которое было указано в инструкции по применению лекарственного препарата на момент использования. В контексте термина "было неэффективным лечение биологическим препаратом" потеря ответа определена как повторное проявление признаков и симптомов активного заболевания во время одобренного поддерживающего дозирования после ранее достигнутого улучшения клинических показателей (прекращение лечения, несмотря на улучшение клинических показателей, не относится к неэффективному лечению или непереносимости биологических препаратов для терапии БК). В контексте термина "было неэффективным лечение биологическим препаратом" непереносимость означает непереносимость в анамнезе инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пэгола, ведолизумаба, натализумаба или других одобренных биологических препаратов (включая, не ограничиваясь перечисленным, инфузионную реакцию, демиелинизацию, застойную сердечную недостаточность или любое другое связанное с лекарственным средством НЯ, которое привело к снижению дозы или отмене лекарственного препарата).

В контексте настоящего документа термин "не получал лечение биологическим препаратом" относится к пациентам, которым не вводили биологический препарат, например антитело к TNF- α , для лечения БК, в частности, для лечения БК от средней до тяжелой степени тяжести. Такие пациенты могли получать или не получать стандартное лекарственное средство для лечения БК. Стандартные лекарственные средства для лечения БК включают аminosалицилаты, 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), кортикостероиды, 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA) и стероиды.

В контексте настоящего документа термин "было неэффективным стандартное лечение" относится к пациентам, у которых наблюдается неудовлетворительный ответ, потеря ответа на или непереносимость по меньшей мере одного из следующих лекарственных средств: соединения 5-аминосалициловой (ASA) кислоты; кортикостероиды; AZA, 6-MP или метотрексат (MTX), или антибиотики, применяемые при БК. У пациентов, у которых было неэффективным стандартное лечение, не было ни отсутствия ответов к биологическому препарату, ни проявлений непереносимости биологического препарата (антитела к TNF или антитела к интегрину), применяемого для лечения БК.

В контексте настоящего документа "БК от средней до тяжелой степени тяжести" определена как диагноз БК в течение ≥ 3 месяцев, наличие активной БК и оценка по шкале SES-CD ≥ 7 (централизованная интерпретация) для субъектов с заболеванием подвздошной и ободочной кишки или ≥ 4 для субъектов с заболеванием, ограниченным подвздошной кишкой, в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого препарата.

В контексте настоящего документа "улучшение клинических показателей" определено как наличие эндоскопического ответа (снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем) или снижение оценки по шкале SES-CD на 25% по сравнению с исходным уровнем в сочетании со снижением оценки по шкале частоты стула (SF) или боли в животе (AP) на 40% по сравнению с исход-

ным уровнем.

В контексте настоящего документа "эндоскопический ответ" определен как снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем.

В контексте настоящего документа "эндоскопическая ремиссия SES-CD ≤ 4 " определена как общая оценка по шкале SES-CD ≤ 4 и снижение по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем, и отсутствие оценки >1 по какой-либо из дополнительных шкал.

В контексте настоящего документа "эндоскопическая ремиссия SES-CD 0-2" определена как общая оценка по шкале SES-CD ≤ 2 .

В контексте настоящего документа "клиническая ремиссия по PRO" определена как невзвешенная среднесуточная SF $\leq 2,5$ или ≤ 3 (количество жидкого или очень мягкого стула [согласно Индексу активности болезни Крона, CDAI], отнесенного к категории 6 или 7 Бристольской шкалы стула [Lewis and Heaton 1997], т.е. жидкий или водянистый стул) и невзвешенная среднесуточная AP ≤ 1 (AP [4-балльная шкала: 0=отсутствует, 1=легкая, 2=средняя, 3=тяжелая]), и как SF, так и AP не хуже исходного уровня.

В контексте настоящего документа "клинический ответ по PRO" определен как снижение SF и/или AP по меньшей мере на 30% и не хуже исходного уровня.

В контексте настоящего документа "клиническая ремиссия по CDAI" определена как оценка по шкале CDAI <150 .

В контексте настоящего документа "клинический ответ по CDAI" определен как снижение оценки по шкале CDAI на ≥ 100 баллов по сравнению с исходным уровнем и/или клиническая ремиссия по CDAI.

В контексте настоящего документа "доза" или "дозирование" относится к введению вещества (например, мирикизумаба) для достижения терапевтической цели (например, лечения БК).

В контексте настоящего документа "индукционный период" относится к периоду лечения пациента, включающему введение указанному пациенту мирикизумаба, чтобы вызвать эндоскопический ответ, эндоскопическую ремиссию SES-CD ≤ 4 , эндоскопическую ремиссию SES-CD 0-2, клиническую ремиссию по PRO, клинический ответ по PRO, клиническую ремиссию по CDAI или клинический ответ по CDAI, где каждый из этих терминов соответствует приведенному выше определению. Не существует минимальной или максимальной продолжительности "индукционного периода", но, как правило, его продолжительность составляет приблизительно 4, приблизительно 8 или приблизительно 12 недель. Окончание индукционного периода обычно представляет собой оценку по окончании индукции, происходящую через приблизительно 4 недели или приблизительно 8 недель после введения последней индукционной дозы.

В контексте настоящего документа "индукционная доза" относится к первой дозе мирикизумаба, вводимой пациенту, чтобы вызвать эндоскопический ответ, эндоскопическую ремиссию SES-CD ≤ 4 , эндоскопическую ремиссию SES-CD 0-2, клиническую ремиссию по PRO, клинический ответ по PRO, клиническую ремиссию по CDAI или клинический ответ по CDAI, где каждый из этих терминов соответствует приведенному выше определению. "Индукционная доза" может представлять собой разовую дозу или, в качестве альтернативы, несколько доз. "Индукционную дозу" вводят в течение индукционного периода.

В контексте настоящего документа "продленный индукционный период" относится к периоду лечения пациента, включающему введение пациенту мирикизумаба, необходимое, чтобы вызвать эндоскопический ответ, эндоскопическую ремиссию SES-CD ≤ 4 , эндоскопическую ремиссию SES-CD 0-2, клиническую ремиссию по PRO, клинический ответ по PRO, клиническую ремиссию по CDAI или клинический ответ по CDAI, где каждый из этих терминов соответствует приведенному выше определению, потому что эндоскопический ответ, эндоскопическая ремиссия SES-CD ≤ 4 , эндоскопическая ремиссия SES-CD 0-2, клиническая ремиссия по PRO, клинический ответ по PRO, клиническая ремиссия по CDAI, клинический ответ по CDAI не были достигнуты в течение первоначального индукционного периода. Продолжительность "продленного индукционного периода" может составлять приблизительно 4, приблизительно 8 или приблизительно 12 недель.

В контексте настоящего документа "продленная индукционная доза" относится к дополнительной индукционной дозе мирикизумаба, вводимой пациенту, чтобы вызвать эндоскопический ответ, эндоскопическую ремиссию SES-CD ≤ 4 , эндоскопическую ремиссию SES-CD 0-2, клиническую ремиссию по PRO, клинический ответ по PRO, клиническую ремиссию по CDAI, клинический ответ по CDAI, где каждый из этих терминов соответствует приведенному выше определению, потому что эндоскопический ответ, эндоскопическая ремиссия SES-CD ≤ 4 , эндоскопическая ремиссия SES-CD 0-2, клиническая ремиссия по PRO, клинический ответ по PRO, клиническая ремиссия по CDAI или клинический ответ по CDAI не были достигнуты в течение первоначального индукционного периода. "Продленная индукционная доза" может представлять собой разовую дозу или, в качестве альтернативы, несколько доз. Не существует минимальной или максимальной продолжительности "продленного индукционного периода", но, как правило, его продолжительность составляет приблизительно 4, приблизительно 8 или приблизительно 12 недель. Окончание продленного индукционного периода обычно представляет собой оценку по окончании продленной индукции, происходящую через приблизительно 4 или приблизительно 8 недель.

после введения последней продленной индукционной дозы. "Продленную индукционную дозу" вводят в течение продленного индукционного периода.

В контексте настоящего документа "поддерживающий период" относится к периоду лечения, включающему введение пациенту мирикизумаба для поддержания желаемого терапевтического эффекта, представляющего собой эндоскопический ответ, эндоскопическую ремиссию SES-CD ≤ 4 , эндоскопическую ремиссию SES-CD 0-2, клиническую ремиссию по PRO, клинический ответ по PRO, клиническую ремиссию по CDAI или клинический ответ по CDAI, где каждый из этих терминов соответствует приведенному выше определению. "Поддерживающий период" следует за индукционным периодом или продленным индукционным периодом и, следовательно, начинается после достижения желаемого терапевтического эффекта - эндоскопического ответа, эндоскопической ремиссии SES-CD ≤ 4 , эндоскопической ремиссии SES-CD 0-2, клинической ремиссии по PRO, клинического ответа по PRO, клинической ремиссии по CDAI или клинического ответа по CDAI.

В контексте настоящего документа "поддерживающая доза" относится к последующей дозе мирикизумаба, вводимой пациенту для поддержания или продолжения желаемого терапевтического эффекта, а именно, эндоскопического ответа, эндоскопической ремиссии SES-CD ≤ 4 , эндоскопической ремиссии SES-CD 0-2, клинической ремиссии по PRO, клинического ответа по PRO, клинической ремиссии по CDAI или клинического ответа по CDAI, где каждый из этих терминов соответствует приведенному выше определению. "Поддерживающую дозу" вводят после индукционной дозы. "Поддерживающая доза" может представлять собой разовую дозу или, в качестве альтернативы, несколько доз.

В контексте настоящего документа термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" относятся к ограничению, замедлению, облегчению, снижению или реверсии прогрессирования существующего симптома, расстройства, состояния или заболевания, или к ослаблению клинических симптомов и/или признаков состояния. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, не ограничиваясь перечисленным, облегчение симптомов, снижение степени тяжести заболевания или расстройства, стабилизацию заболевания или расстройства (т.е. отсутствие ухудшения заболевания или расстройства), задержку или замедление прогрессирования заболевания или расстройства, ослабление или временное облегчение заболевания или расстройства и ремиссию (которая может быть частичной или полной) заболевания или расстройства, независимо от того, могут быть они обнаружены или нет. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают субъектов, у которых уже имеется заболевание.

В контексте настоящего документа "антитело к IL-23p19" относится к антителу или его фрагменту, которое связывается с субъединицей p19 человеческого IL-23, но не связывается с субъединицей p40 человеческого IL-23. Таким образом, антитело к IL-23p19 связывается с человеческим IL-23, но не связывается с человеческим IL-12.

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

Мирикизумаб или содержащие его фармацевтические композиции могут быть введены парентеральными способами (например, подкожно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или трансдермально).

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

Термин "подкожная инъекция" относится к введению агента под кожу пациента-животного или пациента-человека, предпочтительно в карман между кожей и подлежащей тканью, путем относительно медленной непрерывной доставки из емкости с лекарственным средством. Указанный карман может быть образован при захватывании или оттягивании кожи вверх по направлению от подлежащей ткани.

Фармацевтические композиции, содержащие мирикизумаб, 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 edition (1995), (A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.), и содержат антитело, раскрытое в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Примеры

Пример 1: Клиническое исследование

Обзор

Может быть проведено исследование фазы 2, чтобы определить, является ли мирикизумаб безопасным и эффективным у пациентов с БК от средней до тяжелой степени тяжести. В таком исследовании может быть оценена безопасность и определена клиническая активность, определяемая улучшением в показателях активности БК и показателях ключевых исходов, сообщаемых пациентами (PRO).

Цели

Основная цель такого исследования фазы II - продемонстрировать, что лечение мирикизумабом превосходит плацебо в отношении индукции эндоскопического ответа на 12 неделе. Второстепенные

цели могут включать следующее:

- оценка безопасности и переносимости лечения мирикизумабом;
- оценка действия мирикизумаба на долю субъектов с эндоскопическим ответом на 52 неделе;
- оценка эффективности мирикизумаба как превосходящего плацебо в отношении эндоскопической ремиссии на 12 неделе;
- оценка действия мирикизумаба на долю пациентов с эндоскопической ремиссией на 52 неделе;
- оценка действия мирикизумаба как превосходящего плацебо в отношении ремиссии по PRO на 12 неделе;
- оценка действия мирикизумаба на долю субъектов с ремиссией по PRO на 52 неделе;
- оценка действия мирикизумаба на показатели здоровья/качества жизни на 12 и 52 неделях и характеристика фармакокинетического (ФК) профиля мирикизумаба.

Конечные точки могут быть определены с использованием шкалы оценки SES-CD. Эндоскопии могут интерпретироваться централизованно. Частота эндоскопического заживления может быть определена на 12 и 52 неделях. Конечные точки определены следующим образом:

Эндоскопический ответ:	снижение общей оценки по шкале SES-CD по сравнению с исходным уровнем $\geq 50\%$
Эндоскопическая ремиссия SES-CD ≤ 4 :	общая оценка по шкале SES-CD ≤ 4 и снижение по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем, и отсутствие оценки >1 по какой-либо из дополнительных шкал
Эндоскопическая ремиссия SES-CD 0-2:	общая оценка по шкале SES-CD ≤ 2
Клиническая ремиссия по PRO	невзвешенная среднесуточная SF ≤ 3 (количество жидкого или очень мягкого стула [согласно Индексу активности болезни Крона, CDAI], отнесенного к категории 6 или 7 Бристольской шкалы стула [Lewis and Heaton 1997], т. е. жидкий или водянистый стул) и невзвешенная среднесуточная AP ≤ 1 (AP [4-балльная шкала: 0 = отсутствует, 1 = легкая, 2 = средняя, 3 = тяжелая]), и как SF, так и AP не хуже исходного уровня
Клинический ответ по PRO	снижение SF и/или AP по меньшей мере на 30% и не хуже исходного уровня
Клиническая ремиссия по CDAI	оценка по шкале CDAI < 150
Клинический ответ по CDAI	снижение оценки по шкале CDAI на ≥ 100 баллов по сравнению с исходным уровнем и/или клиническая ремиссия по CDAI

Методы

Это исследование может быть многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием с параллельными группами, в котором рандомизирован приблизительно 191 пациент. Субъекты могут быть стратифицированы на следующие категории, и точное количество включенных в любую группу будет зависеть от степени набора каждой из исследуемых популяций:

- i) Не менее примерно 30% субъектов не получали терапию БК биологическим препаратом (включая терапию БК экспериментальным биологическим препаратом) и
- ii) По меньшей мере 50% субъектов ранее получали терапию БК биологическим препаратом (вклю-

чая терапию БК экспериментальным биологическим препаратом).

Исследование включает следующие периоды:

Скрининг (примерно 4 недели):

Может быть оценена пригодность субъектов для участия в исследовании за ≤ 28 дней до визита для определения исходного уровня.

Субъекты могут быть пригодны для участия в исследовании, только если они удовлетворяют всем следующим критериям в течение периода скрининга, который составляет ≤ 28 дней до начала исследуемого лечения, если не указано иное: Тип субъекта и характеристики заболевания

i) Имел диагноз БК за ≥ 3 месяцев до исходного уровня

ii) Имеет активную БК, определенную как абсолютная SF ≥ 4 (жидкий и водянистый стул, отнесенный к категории 6 или 7 Бристольской шкалы стула) и/или AP ≥ 2 на исходном уровне, имеет оценку по шкале SES-CD ≥ 7 (централизованная интерпретация) для субъектов с заболеванием подвздошной и ободочной кишки или ≥ 4 для субъектов с заболеванием, ограниченным подвздошной кишкой, в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата

Предыдущее лечение воспалительного заболевания кишечника (ВЗК)

A) Субъекты должны были ранее получить лечение БК (в соответствии с "a)" или "b)" ниже или их комбинацией):

a) в анамнезе неудовлетворительный ответ на или непереносимость лечения аminosалицилатами, 6-меркаптопурином (6-MP) или азатиоприном (AZA), пероральными или внутривенными кортикостероидами, или кортикостероидная зависимость в анамнезе (неспособность успешно снижать дозировки кортикостероидов без возврата БК) или

b) получал лечение ≥ 1 биологическими агентами (такими как антагонисты TNF, ведолизумаб, экспериментальные биологические терапевтические препараты для лечения БК) с или без документально подтвержденной истории отсутствия ответа на такое лечение или непереносимости такого лечения:

Лечение должно было быть прекращено в следующие сроки:

анти-TNF терапия - по меньшей мере за 8 недель до исходного уровня;

лечение ведолизумабом - по меньшей мере за 12 недель до исходного уровня;

терапия БК экспериментальным биологическим препаратом - по меньшей мере за 8 недель до исходного уровня.

B) Может получать следующие лекарственные средства в терапевтических дозировках:

a) Пероральные соединения 5-аминосалициловой (ASA) кислоты: если назначенная доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 недель до скрининговой колоноскопии или лечение было прекращено по меньшей мере за 3 недели до скрининговой колоноскопии;

b) Пероральные кортикостероиды должны быть в дозе, эквивалентной ≤ 20 мг/сут преднизона или ≤ 9 мг/сут будесонида, и должны быть в стабильной дозе не менее 3 недель до скрининговой колоноскопии. Если лечение пероральными кортикостероидами прекращено до исходного уровня, оно должно быть прекращено по меньшей мере за 3 недели до скрининговой колоноскопии;

c) AZA, 6-MP или метотрексат (MTX): если назначенная доза была стабильной в течение по меньшей мере 4 недель до скрининговой эндоскопии. Субъекты, которые прекратили терапию AZA, 6-MP или MTX, должны были прекратить прием препарата по меньшей мере за 4 недели до скрининговой эндоскопии, чтобы считаться подходящими для включения в исследование.

c) антибиотики, применяемые при БК: если назначенная доза была стабильной приблизительно за 4 недели до исходного уровня или если лечение было прекращено по меньшей мере за 3 недели до скрининговой эндоскопии.

Распределение по лечебным группам

Распределение по лечебным группам может быть осуществлено с помощью машинно-генерируемой случайной последовательности с использованием интерактивной системы с доступом через Интернет (IWRS). Для достижения сопоставимости между группами субъектов стратифицируют на эти группы в зависимости от их предшествующей терапии (см. ниже); эта стратификация контролируется IWRS.

Как минимум примерно 30% субъектов могли ранее не получать терапию БК биологическим препаратом (включая терапию БК экспериментальным биологическим препаратом).

По меньшей мере 50% субъектов могли ранее получать терапию БК биологическим препаратом (включая терапию БК экспериментальным биологическим препаратом).

Для Периода 2 субъекты, которым назначен мирикизумаб на исходном уровне, могут быть рандомизированы либо в группу лечения исходного уровня, либо 300 мг п/к мирикизумаба 1 р/4 нед - за исключением всех субъектов в группе плацебо и субъектов в группах лечения мирикизумабом, не имевших улучшения оценки по шкале SES-CD по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе (определяется централизованно), которые получают 1000 мг мирикизумаба внутривенно (в/в) 1 р/4 нед. Предпочтительно, чтобы все субъекты получали в/в и п/к введение мирикизумаба или плацебо в течение Периода 2 по схеме с двойной маскировкой.

Период 1 (недели с 0 по 12):

Может быть разработан 12-недельный период индукционного дозирования для оценки эффективности и безопасности мирикизумаба, вводимого внутривенно (в/в) на 0, 4, 8 неделях. На исходном уровне субъекты могут быть рандомизированы с распределением 2:1:1:2 по 4 группам лечения и стратифицированы на основе предшествующей терапии БК биологическим препаратом:

Дозовая группа мирикизумаба 1	1000 мг мирикизумаба в/в 1 р/4 нед
Дозовая группа мирикизумаба 2	600 мг мирикизумаба в/в 1 р/4 нед
Дозовая группа мирикизумаба 3	200 мг мирикизумаба в/в 1 р/4 нед
Плацебо	Плацебо, вводимое в/в 1 р/4 нед

Период 1 может быть разработан для определения эффективности (эндоскопические изменения и ключевые PRO) и безопасности мирикизумаба по сравнению с плацебо у субъектов с болезнью Крона от средней до тяжелой степени тяжести. Субъекты могут продолжать фоновую фармакотерапию БК, разрешенную в соответствии с протоколом; таким образом, выбор плацебо в качестве средства сравнения в этой популяции пациентов оправдан для эффективной оценки безопасности и эффективности мирикизумаба.

Период 2 (недели с 12 по 52):

Период 2 (недели с 12 по 52) позволяет продолжить оценку эффективности и безопасности с использованием схем лечения исходного уровня и изучения п/к дозирования - за исключением всех субъектов в группе плацебо и субъектов в группах лечения мирикизумабом, не имевших какого-либо улучшения оценки по шкале SES-CD по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе.

Субъекты Периода 2 могут получать как в/в, так и подкожное (п/к) дозирование для сохранения маскировки с 12 по 48 неделю. Дозирование осуществляли 1 р/4 нед. Рандомизация была стратифицирована на основе эндоскопического ответа (т.е. достижения снижения оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем).

Все субъекты, получавшие плацебо в Периоде 1, в Периоде 2 должны получить мирикизумаб в дозе 1000 мг в/в и плацебо п/к. Пациенты, получавшие мирикизумаб и достигшие улучшения, определяемого как любое числовое снижение их оценки по шкале SES-CD по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе, могут быть рандомизированы либо на продолжение назначенного в/в лечения Периода 1 с п/к плацебо, либо в/в плацебо с п/к мирикизумабом в дозе 300 мг. Субъекты, получавшие мирикизумаб и не достигшие улучшения, то есть оценки, равной исходному уровню или выше, в их оценке по шкале SES-CD, должны получать в/в мирикизумаб в дозе 1000 мг и п/к плацебо.

Период 3 (недели с 52 по 104):

Период 3 предназначен для обеспечения продленной терапии для субъектов, которые, как полагают, имеют улучшение клинических показателей, и обеспечивает долгосрочную оценку безопасности и устойчивости улучшения клинических показателей.

Все субъекты, имеющие улучшение клинических показателей, определяемое как наличие эндоскопического ответа (снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем) или снижение оценки по шкале SES-CD на 25% по сравнению с исходным уровнем, в сочетании со снижением оценки по шкале SES или AP на 40% по сравнению с исходным уровнем, могут продолжить на исследуемое лечение и перейти к Периоду 3, и получать 300 мг п/к мирикизумаба 1 р/4 нед без маскирования, с 52 по 104 неделю. Субъекты, не достигшие улучшения клинических показателей к 52 неделе, должны прекратить лечение и перейти к 16-недельному периоду последующего наблюдения.

В качестве альтернативы пациенты могут перейти к Периоду 3, если по мнению исследователя они достигли улучшения клинических показателей.

Последующее наблюдение:

На 104 неделе субъекты прекращают лечение и проходят наблюдение для оценки безопасности в течение еще 16 недель.

Статистический анализ

Первичной конечной точкой является частота эндоскопического ответа на 12 неделе (определяемая как снижение оценки по SES-CD на 50%). Для эндоскопического ответа предполагаемая частота мирикизумаба и плацебо составляет 35 и 15% соответственно.

Сравнение лечения в основной конечной точке и других категориальных переменных эффективности может проводиться с использованием логистического регрессионного анализа с учетом лечения, географического региона и предшествующей терапии БК биологическим препаратом (да/нет) в модели. Если не указано иное, анализ эффективности и клинических результатов может проводиться в популяции всех пациентов, первоначально отобранных для исследования (ITT).

Было проведено исследование фазы II, по существу, как описано выше в данном примере 1.

Результаты: популяция пациентов

Период 1.

В популяцию всех пациентов, первоначально отобранных для исследования (ITT), входил 191 субъект: 64 субъекта в группе плацебо, 31 субъект в группе мирикизумаба 200 мг в/в, 32 субъекта в группе мирикизумаба 600 мг в/в и 64 субъекта в группе мирикизумаба 1000 мг в/в.

Из 191 субъекта, получившего хотя бы 1 дозу, 176 субъектов (92,1%) завершили Период 1, а 15 субъектов (7,9%) не завершили Период 1. Досрочное прекращение участия в исследовании было соразмерным во всех группах лечения, за исключением группы мирикизумаба 600 мг в/в (плацебо 7,8%, 200 мг в/в 6,5%, 600 мг в/в 12,5%, 1000 мг в/в 6,3%). Более высокая частота прекращения участия в исследовании, отмеченная в группе 600 мг в/в, была отражена в частоте прекращения участия в исследовании из-за НЯ. Из 15 субъектов, досрочно прекративших участие в исследовании, 8 (4,2%) досрочно прекратили участие в исследовании из-за НЯ: 4 субъекта (6,3%) в группе плацебо, 1 субъект (3,2%) в группе мирикизумаба 200 мг в/в и 3 субъекта (9,4%) в группе мирикизумаба 600 мг в/в. Досрочное прекращение участия в исследовании из-за НЯ более подробно обсуждается в Разделе 1.9 этого приложения. Два субъекта в группе мирикизумаба 1000 мг в/в досрочно прекратили участие в исследовании по решению субъекта ("отмена субъектом").

Период 2.

Из 176 субъектов, которые продолжили лечение в Периоде 2, 28 субъектов прекратили его на дату закрытия базы данных для промежуточного анализа. Из 28 субъектов, прекративших участие в исследовании к концу Периода 2 (неделя 52), 11 прекратили участие в исследовании из-за НЯ: 1 субъект в группе мирикизумаба 1000 мг в/в, 1 субъект в группе мирикизумаба 300 мг п/к, 3 субъекта в группе мирикизумаба 1000 мг в/в для группы NI и 6 субъектов в группе плацебо/1000 мг мирикизумаба в/в. Восемь субъектов досрочно прекратили участие в исследовании по решению субъекта ("отмена субъектом").

Из 176 субъектов, которые продолжили лечение в Периоде 2, 39 субъектов прекратили его на дату закрытия базы данных для окончательного анализа. Из 39 субъектов, прекративших участие в исследовании к концу Периода 2 (неделя 52), 12 прекратили участие в исследовании из-за НЯ: 1 субъект в группе мирикизумаба 1000 мг в/в, 1 субъект в группе мирикизумаба 300 мг п/к, 3 субъекта в группе мирикизумаба 1000 мг в/в для группы NI и 7 субъектов в группе плацебо/1000 мг мирикизумаба в/в.

Результаты: демографические характеристики и характеристики заболевания

Демографические характеристики

Демографические характеристики были соразмерными в общей группе лечения мирикизумабом и группе плацебо. Из 191 рандомизированного субъекта 98 субъектов (51,3%) были женщинами. Средний возраст (\pm стандартное отклонение) составил 38,65 лет (\pm 12,86 лет). Всего 159 субъектов (83,2%) были белокожими.

Средняя исходная масса тела составляла 72,71 кг (\pm 15,71 кг). Средний исходный индекс массы тела (ИМТ) составлял 25,18 кг/м² (\pm 4,88 кг/м²).

Характеристики заболевания

Характеристики заболевания были соразмерными в общей группе лечения мирикизумабом и отдельными группами дозирования и плацебо. В целом, 62,8% субъектов ранее получали терапию биологическими препаратами, и этот процент был соразмерным в группах лечения. Важные характеристики заболевания на исходном уровне, такие как продолжительность заболевания, предшествующая терапия биологическими препаратами и активность заболевания (CDAI, эндоскопическая оценка и PRO) в целом были соразмерными в 4 группах лечения. Процент пациентов с резекцией в анамнезе в группе мирикизумаба 200 мг был ниже, чем в других группах лечения.

Сопутствующие и предшествующие лекарственные препараты для лечения БК на исходном уровне

Сопутствующие и предшествующие препараты для лечения БК на исходном уровне Периода 1 приведены в табл. 1а.

Таблица 1а. Сопутствующие и предшествующие препараты для лечения БК на исходном уровне Периода 1

	РВО N=64	Мири 200 мг N=31	Мири 600 мг N=32	Мири 1000 мг N=64
Предшествующее применение биологических препаратов, n (%) ^a	43 (67,2)	19 (61,3)	19 (59,4)	39 (60,9)
Предшествующее неэффективное лечение биологическим препаратом, n (%) ^b	36 (56,3)	15 (48,4)	16 (50,0)	31 (48,4)
Предшествующее применение ведолизумаба, n (%)	14 (21,9)	5 (16,1)	5 (15,6)	6 (9,4)
Предшествующее воздействие аггитела к TNF, n (%)				
0	25 (39,1)	14 (45,2)	14 (43,8)	26 (40,6)
1	16 (25,0)	10 (32,3)	9 (28,1)	22 (34,4)
2	22 (34,4)	7 (22,6)	5 (15,6)	14 (21,9)
3+	1 (1,6)	0	4 (12,5)	2 (3,1)
Применение пероральных кортикостероидов, n (%)	21 (32,8)	14 (45,2)	7 (21,9)	15 (23,4)
Применение иммунодепрессантов, n (%)	19 (29,7)	12 (38,7)	10 (31,3)	21 (32,8)

^a Хотя предшествующее индукционное дозирование с использованием устекинумаба (UST) было разрешено, ни один из пациентов не получал предшествующего лечения UST.

^b Неудовлетворительный ответ, потеря ответа или непереносимость препарата.

Не было значимых различий между общей группой мирикизумаба или отдельными группами дозирования и плацебо в отношении доли субъектов, получавших кортикостероиды или иммунодепрессанты на исходном уровне.

Сопутствующие и предшествующие препараты для лечения БК Периода 2 приведены в табл. 1б.

Таблица 1b. Сопутствующие и предшествующие препараты для лечения БК Периода 2

	Мири 200 мг		Мири 600 мг		Мири 1000 мг		РВО	Все Мири
	Мири 200 мг в/в N=9	Мири 300 мг п/к N=10	Мири 600 мг в/в N=9	Мири 300 мг п/к N=11	Мири 1000 мг в/в N=23	Мири 300 мг п/к N=25	Мири 1000 мг в/в N=59	1000 мг в/в для NI N=30
Предшествующее применение биологических препаратов, n (%) ^a	5 (55,6)	5 (50,0)	5 (55,6)	7 (63,6)	15 (65,2)	15 (60,0)	39 (66,1)	20 (66,7)
Предшествующее неэффективное лечение биологическим препаратом, n (%) ^b	4 (44,4)	4 (40,0)	4 (44,4)	6 (54,5)	11 (47,8)	11 (44,00)	32 (54,2)	18 (60,0)
Предшествующее применение ведолизумаба, n (%)	1 (11,1)	1 (10,0)	2 (22,2)	2 (18,2)	2 (8,7)	3 (12,0)	12 (20,3)	3 (10,0)
Предшествующее воздействие антитела к TNF, n (%)								
0	5 (55,6)	5 (50,0)	5 (55,6)	4 (36,4)	9 (39,1)	10 (40,0)	24 (40,7)	11 (36,7)
1	2 (22,2)	3 (30,0)	2 (22,2)	3 (27,3)	9 (39,1)	9 (36,0)	15 (25,4)	11 (36,7)
2	2 (22,2)	2 (20,0)	1 (11,1)	2 (18,2)	5 (21,7)	4 (16,0)	19 (32,2)	8 (26,7)
3+	0	0	1 (11,1)	2 (18,2)	0	2 (8,0)	1 (1,7)	0
Применение пероральных кортикостероидов, n (%)	5 (55,6)	6 (60,0)	1 (11,1)	2 (18,2)	2 (8,7)	3 (12,0)	19 (32,2)	12 (40,0)
Применение иммунодепрессантов, n (%)	5 (55,6)	3 (30,0)	1 (11,1)	3 (27,3)	6 (26,1)	9 (36,0)	18 (30,5)	13 (43,3)

^aХотя предшествующее индукционное дозирование с использованием устекинумаба (UST) было разрешено, ни один из пациентов не получал предшествующего лечения UST.

^bНеудовлетворительный ответ, потеря ответа или непереносимость препарата.

Результаты: эффективность

Период 1.

Основной конечной точкой был эндоскопический ответ (определенный как снижение по SES-CD на 50%) на 12 неделе. Данные показывают увеличение (или улучшение) эффективности при увеличении дозы мирикизумаба: 10,9%, 95% ДИ (3,3%, 18,6%) субъектов в группе плацебо, 25,8%, 95% ДИ (10,4%, 41,2%) субъектов в группе мирикизумаба 200 мг в/в, 37,5%, 95% ДИ (20,7%, 54,3%) субъектов в группе мирикизумаба 600 мг в/в, и 43,8%, 95% ДИ (31,6%, 55,9%) субъектов в группе мирикизумаба 1000 мг в/в в достижении конечной точки эндоскопического ответа. В анализе подгруппы субъектов, получавших лечение биологическим препаратом, доля субъектов с эндоскопическим ответом на 12 неделе при дозе 1000 мг по сравнению с дозой 600 мг была численно больше, с 46,2% против 31,6% ответивших.

Клиническая ремиссия была оценена на 12 неделе с использованием определения, основанного на PRO. Клиническая ремиссия по PRO (2,5, 1) была определена в этом исследовании как SF \leq 2,5 и AP \leq 1 и не хуже исходного уровня. Доля субъектов с клинической ремиссией по PRO (2,5, 1) была значительно выше для доз 600 мг и 1000 мг по сравнению с плацебо, причем частота ремиссии для 600 мг (28,1%, 95% ДИ [12,5%, 43,7%]) была численно выше, чем для 1000 мг (21,9%, 95% ДИ [11,7%, 32,0%]). Используя клиническую ремиссию по PRO (3,1), определенную как SF \leq 3,0 и AP \leq 1 и не хуже, чем исходный уровень, определение порогового значения в примере 2, доля субъектов с клинической ремиссией была значительно выше для доз 600 мг и 1000 мг по сравнению с плацебо, при этом частота ремиссии для дозы 600 мг (28,1%, 95% ДИ [12,5%, 43,7%]) была такой же, как и для дозы 1000 мг (28,1%, 95% ДИ [17,1%, 39,1%]).

Сводные данные по мерам эффективности на 12 неделе представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сводные данные по показателям эффективности на 12 неделе

	РВО в/в 1 р/4 нед (N = 64)	Мипри в/в 1 р/4 нед 200 мг (N = 31)	Мипри в/в 1 р/4 нед 600 мг (N = 32)	Мипри в/в 1 р/4 нед 1000 мг (N = 64)
Эндоскопический ответ^a				
Nx	59	29	29	60
n (%)	7 (10,9)	8 (25,8)	12 (37,5)	28 (43,8)
95% ДИ ^b	(3,3, 18,6)	(10,4, 41,2)	(20,7, 54,3)	(31,6, 55,9)
Разница по сравнению с плацебо		14,9%	26,6%	32,8%
95% ДИ ^b		(-2,3, 32,1)	(8,1, 45,0)	(18,5, 47,2)
p-значение по сравнению с плацебо ^c		0,079*	0,003*	<0,001*
Эндоскопический ответ у субъектов, не получавших лечение биологическим препаратом				
N	21	12	13	25
n (%)	2 (9,5)	5 (41,7)	6 (46,2)	10 (40,0)
95% ДИ ^b	(0,0, 22,1)	(13,8, 69,6)	(19,1, 73,3)	(20,8, 59,2)
Разница по сравнению с плацебо		32,1%	36,6%	30,5%
95% ДИ ^b		(1,6, 62,7)	(6,8, 66,5)	(7,5, 53,4)
p-значение по сравнению с плацебо ^c		0,071*	0,033*	0,041*

Эндоскопический ответ среди субъектов, получавших лечение биологическим препаратом				
N	43	19	19	39
n (%)	5 (11,6)	3 (15,8)	6 (31,6)	18 (46,2)
95% ДИ ^b	(2,0, 21,2)	(0,0, 32,2)	(10,7, 52,5)	(30,5, 61,8)
Разница по сравнению с плацебо		4,2%	20,0%	34,5%
95% ДИ ^b		(-14,8, 23,2)	(-3,0, 42,9)	(16,2, 52,9)
p-значение по сравнению с плацебо ^c		0,692	0,077*	<0,001*
Эндоскопическая ремиссия^d				
Nx	59	29	29	60
n (%)	1 (1,6)	2 (6,5)	5 (15,6)	13 (20,3)
95% ДИ ^b	(0,0, (4,6)	(0,0, 15,1)	(3,0, 28,2)	(10,5, 30,2)
Разница по сравнению с плацебо		4,9%	14,1%	18,8%
95% ДИ ^b		(-4,3, 14,1)	(1,1, 27,0)	(8,4, 29,1)
p-значение по сравнению с плацебо ^c		0,241	0,032*	0,009*
Клиническая ремиссия по PRO (2,5, 1)^e				
Nx	58	26	29	56
n (%)	4 (6,3)	4 (12,9)	9 (28,1)	14 (21,9)
95% ДИ ^b	(0,3, 12,2)	(1,1, 24,7)	(12,5, 43,7)	(11,7, 32,0)
Разница по сравнению с плацебо		6,7%	21,9%	15,6%
95% ДИ ^b		(-6,6, 19,9)	(5,2, 38,5)	(3,9, 27,4)
p-значение по сравнению с плацебо ^c		0,346	0,005*	0,025*
Клиническая ремиссия по PRO (3, 1)^f				
Nx	58	26	29	56
n (%)	6 (9,4%)	5 (16,1)	9 (28,1)	18 (28,1)
95% ДИ ^b	(2,2, 16,5)	(3,2, 29,1)	(12,5, 43,7)	(17,1, 39,1)
Разница по сравнению с плацебо		6,8%	18,8%	18,8%
95% ДИ ^b		(-8,0, 21,5)	(1,6, 35,9)	(5,6%, 31,9%)
p-значение по сравнению с плацебо ^c		0,402	0,020*	0,014*

Сокращения: AP=боль в животе, ДИ=доверительный интервал; ИТТ=все пациенты, первоначально отобранные для исследования; в/в=внутривенно; Мири=мирикизумаб; n=количество субъектов в указанной категории; NRI=вменение не ответивших; Nx=количество субъектов в анализе, для которых не пропущены данные; PBO=плацебо; PRO=исход, сообщаемый пациентом; 1 p/4 нед=каждые 4 недели; SES-CD=простой эндоскопический индекс активности БК; SF=частота стула; vs=в сравнении с.

^a Эндоскопический ответ, определяемый как снижение оценки по SES-CD по сравнению с исходным уровнем $\geq 50\%$.

^b Доверительные интервалы рассчитаны по методу Вальда.

^c Логистический регрессионный анализ с использованием географического региона и предшествующего приема биологического препарата в качестве факторов.

^d Эндоскопическая ремиссия, определяемая как общая оценка по шкале SES-CD ≥ 4 и отсутствие

оценки >1 по какой-либо из дополнительных шкал.

^e Клиническая ремиссия по PRO (2,5, 1): SF≤2,5 и AP≥1 и не хуже исходного уровня.

^f Клиническая ремиссия по PRO (3,1): SF≤3 и AP≤1 и не хуже исходного уровня. *p<0,10.

Период 2.

а) Повторно рандомизированная группа

Субъекты, получавшие мирикизумаб и достигшие какого-либо улучшения их оценки по шкале SES-CD по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе, были рандомизированы для продолжения назначенного лечения Периода 1 (мирикизумаб 1000 мг в/в, 600 мг в/в или 200 мг в/в 1 р/4 нед с п/к введением плацебо ИЛИ плацебо в/в 1 р/4 нед с мирикизумабом 300 мг п/к 1 р/4 нед). Эта повторная рандомизация предназначена для установления, есть ли преимущества от продолжения в/в введения по сравнению с п/к введением, а также для оценки возможных различий в эффективности между различными группами дозирования, представляющими широкий диапазон экспозиций.

На момент закрытия базы данных для промежуточного анализа 46 из 191 включенных субъектов в повторно рандомизированной группе либо завершили 52 неделю, либо досрочно прекратили участие в исследовании (200/200 мг в/в - 5; 600/600 мг в/в - 6; 1000/1000 мг в/в - 12; и 300 мг п/к - 23). Сводные данные по показателям эффективности на 52 неделе приведены в табл. 3.

Эндоскопический ответ наблюдается у 50-66,7% пациентов в этой повторно рандомизированной группе в целом. Частота эндоскопического ответа у пациентов, получавших 300 мг п/к, составила 65,2%, что сопоставимо с показателями, наблюдаемыми в других группах с в/в дозированием. Частота эндоскопической ремиссии составляет от 16,7 до 33,3% (200 мг в/в - 20,0%, 600 мг в/в - 16,7%, 1000 мг в/в - 33,3%) по сравнению с 34,8% среди пациентов, получавших 300 мг п/к. Экспозиции увеличивались, как и ожидалось, между схемами 300 п/к по сравнению с в/в схемами и, как ожидалось, с в возрастающей степени более высокой экспозицией для в/в схем.

Клиническая ремиссия по PRO, независимо от того, оценивается ли она с отсечкой SF 2,5 или 3,0, демонстрирует те же результаты. Процент пациентов в клинической ремиссии по PRO аналогичен в группах дозирования 600 мг в/в, 1000 мг в/в и 300 мг п/к (от 25,0 до 33,3%) и выше для группы 200 мг в/в (80%).

При закрытии базы данных для окончательного анализа в общей сложности 87 пациентов были повторно рандомизированы и либо завершили 52 неделю, либо досрочно прекратили участие в исследовании:

- i) 200/200 мг в/в - n=9 пациентов, 2 прекратили участие в исследовании;
- ii) 600/600 мг в/в - n=9 пациентов, 1 прекратил участие в исследовании;
- iii) 1000/1000 мг в/в - n=23, 5 прекратили участие в исследовании и
- iv) 300 мг п/к - n=46, 5 прекратили участие в исследовании.

Сводные данные по показателям эффективности на 52 неделе приведены в табл. 4. Для пациентов с улучшением эндоскопических показателей на 12 неделе частота эндоскопического ответа на 52 неделе для групп в/в и п/к составила 58,5% (24/41) и 58,7% (27/46) соответственно. Среди пациентов, имевших эндоскопический ответ на 12 неделе, 69,6% (16/23) и 66,7% (16/24) в группах в/в-С и п/к, соответственно, также имели эндоскопический ответ на 52 неделе. Другие второстепенные и поисковые конечные точки представлены для объединенных рандомизированных групп (в/в + п/к) (табл. 4).

Результаты для этой повторно рандомизированной группы подтверждают сопоставимую эффективность п/к дозированием с в/в дозированием и отсутствие каких-либо явных различий в эффективности с увеличением экспозиции, наблюдаемым при в/в дозировании.

б) Нерандомизированная группа

Субъекты, получавшие мирикизумаб и не достигшие улучшения их оценки по шкале SES-CD, получали мирикизумаб в/в в дозе 1000 мг и плацебо п/к в Периоде 2. Кроме того, все субъекты, получавшие плацебо в Периоде 1, получали мирикизумаб в дозе 1000 мг в/в и плацебо п/к в Периоде 2. Этим пациентам была назначена самая высокая в/в доза для оценки любого эффекта более высоких экспозиций на пациентов с первоначальным отсутствием эндоскопического улучшения, и для оценки эффекта более короткой продолжительности экспозиции (9 месяцев) на пациентов, которые ранее были рандомизированы в группу плацебо. По этим причинам пациенты в этих 2 группах представляют собой отдельные популяции пациентов с отличающимися первопричинными характеристиками исходного уровня по сравнению с пациентами, повторно рандомизированными в группу 1000 мг в/в из-за 12-недельной продолжительности либо отсутствия эндоскопического улучшения, либо не поддающегося лечению заболевания. Поэтому при оценке долгосрочной экспозиции 1000 мг в/в эти группы анализируются отдельно.

На момент закрытия базы данных для промежуточного анализа 46 из 191 включенных субъектов либо завершили 52 неделю, либо досрочно прекратили участие в исследовании (1000 мг в/в/NI - 14, плацебо/1000 мг в/в - 32).

Эндоскопический ответ наблюдался у 14,3% пациентов, не имевших улучшений (NI) в Периоде 1, и у 46,9% пациентов, получавших плацебо в Периоде 1. Последний результат был сопоставим с частотой эндоскопического ответа, наблюдаемой в повторно рандомизированных группах дозирования, в то время

как частота, наблюдаемая в группах без эндоскопического улучшения, была ниже. Эндоскопическая ремиссия соответствовала результатам для эндоскопического ответа: частота эндоскопической ремиссии у пациента, не имевшего эндоскопического улучшения и затем получавшего 1000 мг в/в, составила 7,1%, в то время как частота эндоскопической ремиссии для пациентов, получавших плацебо с последующим введением 1000 мг в/в, составляла 15,6%.

Результаты клинической ремиссии по PRO (2,5, 1) на 52 неделе составили 21,4% для группы 1000 мг в/в/NI и 34,4% для пациентов, которые находились в группе плацебо/1000 мг. Результаты клинической ремиссии по PRO (3,0, 1) были аналогичными.

На момент закрытия базы данных для окончательного анализа в общей сложности 89 пациентов, которые не имели улучшений или получали плацебо до 12 недели, получали лечение до 52 недели или прекратили участие в исследовании, следующим образом:

i) Пациенты, не имевшие улучшений 1000 мг в/в - n=30 пациентов, 7 прекратили участие в исследовании:

- a) 200 мг в/в, Период 1: 10/29 (34,5%);
- b) 600 мг в/в, Период 1: 8/29 (27,6%);
- c) 1000 мг в/в, Период 1: 12/60 (20,0%).

ii) Плацебо 1000 мг в/в - n=9 пациентов, 19 прекратили участие в исследовании

Эндоскопический ответ наблюдался у 20% пациентов, не имевших улучшений (NI) в Периоде 1, и у 42,4% пациентов, получавших плацебо в Периоде 1. Эндоскопическая ремиссия соответствовала результатам для эндоскопического ответа. Частота эндоскопической ремиссии у пациентов, не имевших эндоскопических улучшений и затем получавших 1000 мг в/в, составила 13,3%, в то время как частота эндоскопической ремиссии у пациентов, получавших плацебо с последующим введением 1000 мг в/в, составила 18,6%.

Результаты клинической ремиссии по PRO (2,5, 1) на 52 неделе составили 36,7% для группы 1000 мг в/в/NI и 40,7% для пациентов, которые находились в группе плацебо/1000 мг. Результаты клинической ремиссии по PRO (3,0, 1) были аналогичными.

Результаты для групп NI и PBO были сопоставимы с комбинированными группами в/в и п/к, за исключением ремиссии PRO, ремиссии CDAI и эндоскопических конечных точек в группе NI, которые были численно ниже. Оценка по шкале CDAI снижалась на протяжении поддерживающего периода.

Таблица 3. Сводная информация по показателям эффективности на 52 неделе:

	Период 2 - промежуточный анализ					
	Мирн 200 мг в/в/200 мг в/в 1 р/4 нед (N = 5) ^a	Мирн 600 мг в/в/600 мг в/в 1 р/4 нед (N = 6)	Мирн 1000 мг в/в/1000 мг в/в (N = 12)	Мирн в/в/300 мг п/к 1 р/4 нед (N = 23)	Мирн 1000 мг в/в 1 р/4 нед для NI (N = 14)	PBO/1000 мг в/в 1 р/4 нед (N = 32)
Эндоскопический ответ^b						
Nx	4	5	9	20	9	20
n (%)	3 (60)	4 (66,7%)	6 (50,0)	15 (65,2)	2 (14,3)	15 (46,9)
95% ДИ	(17,14, 100)	(28,9, 100)	(21,7, 78,3)	(45,8, 84,7)	(0, 32,6)	(29,6, 64,2)
Эндоскопическая ремиссия^c						
Nx	4	5	9	20	9	20
n (%)	1 (20,0)	1 (16,7)	4 (33,3)	8 (34,8)	1 (7,1)	5 (15,6)
95% ДИ	(0, 55,1)	(0, 46,5)	(6,7, 60,0)	(15,3, 54,2)	(0, 20,6)	(3,0, 28,2)
Клиническая ремиссия по PRO (2,5, 1)^d						
Nx	4	5	8	17	8	19
n (%)	4 (80,0)	2 (33,3)	3 (25,0)	6 (26,1)	3 (21,4)	11 (34,4)
95% ДИ ^b	(44,9, 100)	(0, 71,1)	(0,5, 49,5)	(8,1, 44,0)	(0, 42,9)	(17,9, 50,8)
Клиническая ремиссия по PRO (3, 1)^e						
Nx	4	5	8	17	8	19
n (%)	4 (80,0)	2 (33,3)	3 (25,0)	6 (26,1)	4 (28,6)	11 (34,4)
95% ДИ	(44,9, 100)	(0, 71,1)	(0,5, 49,5)	(8,1, 44,0)	(4,9, 52,2)	(17,9, 50,8)

Сокращения: ДИ=доверительный интервал; в/в=внутривенно; Мири=мирикизумаб;

N=количество субъектов, которые прекратили участие в исследовании в течение поддерживающего периода или имели доступные данные для посещения на 52 неделе; n=количество субъектов в указанной категории; PRO=исход, сообщаемый пациентом; 1 р/4 нед=один раз в 4 недели; п/к=подкожно; SES-CD=простой эндоскопический индекс активности БК.

Примечание: доверительные интервалы были рассчитаны с использованием метода Вальда.

^a N включает всех пациентов, которые завершили или прекратили участие в исследовании.

^b Эндоскопический ответ, определяемый как снижение оценки по SES-CD по сравнению с исходным уровнем $\geq 50\%$.

^c Эндоскопическая ремиссия, определяемая как общая оценка по шкале SES-CD ≥ 4 и отсутствие оценки >1 по какой-либо из дополнительных шкал.

^d Определения представляют собой: Клиническая ремиссия по PRO (2,5, 1): SF $\leq 2,5$ и AP ≤ 1 и не хуже исходного уровня.

^e Предлагаемое определение конечной точки в Фазе 3. Клиническая ремиссия по PRO (3,1): SF ≤ 3 и AP ≤ 1 и не хуже исходного уровня.

Таблица 4. Сводная информация по показателям эффективности на 52 неделе:

Период 2 - окончательный анализ

	Субъекты, имевшие улучшение показателей в индукционном периоде, повторно рандомизированы для поддерживающего дозирования								Индукция NI	Индукция PBO
	Индукция - 200 мг в/в		Индукция - 600 мг в/в		Индукция - 1000 мг в/в		Индукция - Все в/в		1000 мг в/в n=30	1000 мг в/в n=59
	200 мг в/в n=9	300 мг п/к n=10	600 мг в/в n=9	300 мг п/к n=10	1000 мг в/в n=23	300 мг п/к n=25	Все в/в n=41	300 мг п/к n=46		
Ответ SES-CD ^a , n (%)	4 (44,4)	5 (50,0)	7 (77,8)	8 (72,7)	13 (56,0)	14 (56,0)	24 (58,5)	27 (58,7)	6 (20,0)	25 (42,4)
Ремиссия SES-CD ^b , n (%)	0 (0,0)	4 (40,0)	2 (22,2)	4 (36,4)	6 (26,1)	7 (28,0)	8 (19,5)	15 (32,6)	4 (13,3)	11 (18,6)
Скорректированная ремиссия SES-CD ^c , n (%)	1 (11,1)	4 (40,0)	2 (22,2)	4 (36,4)	6 (26,1)	7 (28,0)	8 (19,5)	15 (32,6)	4 (13,3)	11 (18,6)
Ремиссия PRO ^d , n (%)	7 (77,8)	5 (50,0)	5 (55,6)	5 (45,5)	7 (30,4)	11 (44,0)	19 (46,3)	21 (45,7)	11 (36,7)	24 (40,7)
Ремиссия PRO (3,1) ^e , n (%)	7 (77,8)	6 (60,0)	5 (55,6)	5 (45,5)	8 (34,8)	11 (44,0)	20 (48,8)	22 (47,8)	12 (40,0)	24 (40,7)
Ответ PRO ^f , n (%)	7 (77,8)	7 (70,0)	6 (66,7)	9 (81,8)	15 (65,2)	17 (68,0)	28 (68,3)	33 (71,7)	18 (60,0)	36 (61,0)
Ответ CDAI ^g , n (%)	7 (77,8)	7 (70,0)	5 (55,6)	10 (90,9)	10 (43,5)	15 (60,0)	22 (53,7)	32 (69,6)	14 (46,7)	31 (52,5)
Ремиссия CDAI ^h , n (%)	7 (77,8)	6 (60,0)	4 (44,4)	9 (81,8)	5 (21,7)	11 (44,0)	16 (39,0)	26 (56,5)	7 (23,3)	24 (40,7)

^a ответ SES-CD: снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем;

^b ремиссия по SES-CD: оценка по шкале SES-CD < 4 для заболевания подвздошной и ободочной кишки или < 2 для заболевания, ограниченного подвздошной кишкой, и отсутствие оценки > 1 по какой-либо из дополнительных шкал;

^c скорректированная ремиссия SES-CD: оценка по шкале SES-CD ≤ 4 для заболевания подвздошной и ободочной кишки или < 2 для заболевания, ограниченного подвздошной кишкой, и отсутствие оценки > 1 по какой-либо из дополнительных шкал;

^d ремиссия по PRO: SF $\leq 2,5$ и AP ≤ 1 и не хуже исходного уровня;

^e ремиссия по PRO (3,1): SF ≤ 3 и AP ≤ 1 и не хуже исходного уровня;

^f ответ по PRO: снижение AP или SF на 30% или более без ухудшения по сравнению с исходным уровнем;

^g ответ по CDAI: снижение оценки по шкале CDAI на 100 баллов или более по сравнению с исходным уровнем, или оценка по шкале CDAI < 150 ;

^h ремиссия CDAI: оценка по шкале CDAI < 150 баллов. NI=субъекты, не имевшие улучшений (без изменений или увеличения общей оценки по шкале SES-CD по меньшей мере на 1 балл).

Результаты: Безопасность

Обзоры нежелательных явлений (НЯ) по периодам исследования представлены в табл. 5a для Периода 1 и табл. 5b для Периода 2.

Таблица 5a. Обзор популяции для оценки безопасности при нежелательных явлениях,

Период 1 (недели 0-12)

	РВО в/в 1 р/4 нед (N = 64)	Мири в/в 1 р/4 нед 200 мг (N = 31)	Мири в/в 1 р/4 нед 600 мг (N = 32)	Мири в/в 1 р/4 нед 1000 мг (N = 64)	Общая мири (n = 127)
Количество субъектов^a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
НЯВЛ	45 (70,3)	18 (58,1)	21 (65,6)	42 (65,6)	81 (63,8)
СНЯ	7 (10,9)	0 (0,0)	3 (9,4)	2 (3,1)	5 (3,9)
Прекращение участия в исследовании из-за НЯ	3 (4,7)	1 (3,2)	3 (9,4)	0 (0,0)	4 (3,1)

^aСубъекты могут быть включены более чем в 1 категорию. Случаи смерти также были включены как СНЯ и случаи прекращения лечения из-за НЯ.

Таблица 5b. Обзор популяции для оценки безопасности при нежелательных явлениях,

Период 2 (недели 13-52)

	Мири 200 мг		Мири 600 мг		Мири 1000 мг		РВО	Все Мири
	Мири 200 мг в/в N=9	Мири 300 мг п/к N=10	Мири 600 мг в/в N=9	Мири 300 мг п/к N=11	Мири 1000 мг в/в N=23	Мири 300 мг п/к N=25	Мири 1000 мг в/в N=59	1000 мг в/в для NI N=30
НЯВЛ, n (%)	7 (77,8)	6 (60,0)	5 (55,6)	9 (81,8)	19 (82,6)	20 (80,0)	45 (76,3)	21 (70,0)
СНЯ, n (%)^a	0	0	0	0	0	2 (8,0)	8 (13,6)	3 (10,0)
Прекращение участия в исследовании из-за НЯ, n (%)	0	0	0	0	1 (4,3)	1 (4,3)	7 (11,9)	3 (10,0)

^aнаблюдались следующие СНЯ: анафилактическая реакция, болезнь Крона, инфекция *Clostridium difficile*, обезвоживание, гиперчувствительность, гипокалиемия, перфорация подвздошной кишки, кишечная непроходимость, несердечная боль в груди, остеоартрит, перитонит, пиелонефрит

Мирикизумаб хорошо переносился 4 пациентами (3,1%) в Период 1 и 12 пациентами (5,7%) в Период 2, которые прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений (НЯ). В Период 1 частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была выше в группе плацебо, чем в группах лечения мирикизумабом, и никакой зависимости от дозы не наблюдалось. Частота НЯВЛ была схожей в группах лечения плацебо и мирикизумабом в Период 1, при этом зависимости от дозы не наблюдалось.

Количество СНЯ, наблюдаемых в Периоде 1, выше в когортах, которые (а) получали плацебо в Периоде 1 и 1000 мг мирикизумаба в/в в Периоде 2 и (б) не имели улучшений в Периоде 1 и получали 1000 мг мирикизумаба в/в в Периоде 2. Размер выборки, однако, не подтверждает вывод о том, что введение 1000 мг мирикизумаба в/в приводит к более высокой частоте СНЯ, особенно при исследовании с данными СНЯ из когорты субъектов, имевших улучшения, которым вводили 1000 мг мирикизумаба в/в в Периоде 1 и 1000 мг мирикизумаба в/в в Периоде 2.

Результаты: Анализы ФК и зависимости экспозиция-ответ

а) ФК-анализ - сводная информация об экспозиции мирикизумаба в сыворотке во время индукционного и поддерживающего периодов

На фиг. 1 показаны средние концентрации мирикизумаба в течение Периода 1 (индукционный период), рассчитанные с использованием индивидуального клиренса субъекта, оцененного с помощью ФК-анализа популяции, и общей дозы, полученной каждым субъектом в течение индукционного периода. Как показано на этих графиках, экспозиция мирикизумаба в сыворотке крови с дозой, с некоторым перекрытием экспозиции отдельных субъектов для оцененных доз. Следует отметить, что некоторые индиви-

дуальные субъекты имеют очень низкие средние концентрации по сравнению с другими субъектами в той же группе лечения. Это в основном является результатом того, что эти субъекты выбыли из исследования и не получили все запланированные дозы, что привело к наблюдаемым у них низким средним концентрациям в течение всего 12-недельного индукционного периода.

На фиг. 2 показана средняя концентрация мирикизумаба в течение поддерживающего периода для субъектов, которые продемонстрировали улучшение эндоскопической эффективности во время индукции и были рандомизированы для продолжения приема в/в дозы, полученной во время индукции, или для перехода на дозу 300 мг п/к 1 р/4 нед. Схема 300 мг п/к 1 р/4 нед дала самую низкую среднюю концентрацию из 4 оцениваемых схем; тем не менее, схема приема 200 мг в/в 1 р/4 нед вызвала аналогичные экспозиции. Минимальные концентрации, полученные в схеме 300 мг п/к 1 р/4 нед, также были аналогичны минимальным концентрациям, полученным в схеме 200 мг в/в 1 р/4 нед.

б) Краткое описание анализов популяционной ФК

На момент промежуточного анализа для этого исследования в ФК-анализ были включены в общей сложности 1814 образцов сыворотки с концентрацией мирикизумаба от 186 пациентов в индукционный период, продленный период и поддерживающий период. Эти данные о концентрации анализировали с использованием методов популяционной ФК. Было обнаружено, что двухкомпарментная модель с всасыванием первого порядка для п/к поддерживающих доз лучше всего описывает ФК мирикизумаба. Расчетный типичный популяционный системный клиренс составлял 0,028 л/ч (4,3% стандартная ошибка оценки), а случайная вариабельность очевидного клиренса между пациентами составляла 24% (% коэффициент вариации). Рассчитанная п/к биодоступность составила 42%. Рассчитанные типичные популяционные значения для центрального и периферического объемов распределения и межкомпарментного клиренса составляли 3,2 л, 4,2 л и 0,067 л/ч соответственно. В общей сложности 24 образца (1,2%) были ниже нижнего предела количественного определения в анализе мирикизумаба (100 нг/мл). Исключение этих образцов при построении ФК модели сравнивали со стандартными оценочными моделями с подстановкой данных или условными оценочными моделями, и никакого влияния на расчетные ФК параметры не отмечали.

Популяционную ФК модель использовали для оценки влияния следующих ковариат: возраст, пол, ИМТ, масса тела, этническое происхождение, уровень дозы, место инъекции, предыдущий биологический статус, исходный альбумин, динамический альбумин, исходный С-реактивный белок (CRP), исходный фекальный кальпротектин, исходный билирубин, исходная оценка по шкале SES-CD, исходная оценка по шкале CDAI, исходная оценка по шкале PRO2 (PRO2 - это двухпозиционный индекс, состоящий из пунктов SF и AP из CDAI [взвешенный]) и рассчитываемый следующим образом: $PRO2 = (\text{среднее значение SF за 7 дней}) * 2 + (\text{среднее значение AP за 7 дней}) * 5$ и иммуногенность (ADA (антитела к лекарственному препарату)+/-, TE-ADA+/-, титр ADA, нейтрализующий ADA+/-). Было обнаружено, что исходная оценка по шкале SES-CD, масса тела и динамический альбумин имеют статистически значимое влияние на клиренс, а масса тела оказывает статистически значимое влияние на объем распределения в центральном компартменте.

Пациенты с меньшей массой тела, как правило, имели более низкий клиренс (фиг. 3) и более низкий объем распределения в центральном компартменте (фиг. 4). По сравнению со средней массой тела 71 кг, наблюдаемой в этом исследовании и с использованием отношений, оцененных по модели, субъекты с массой тела 40 кг, как правило, должны были иметь клиренс на 22% ниже и объем распределения на 28% ниже. Величина этих воздействий мала по сравнению с общим случайным изменением клиренса и объема распределения. Включение массы тела в модель снизило случайную изменчивость клиренса на 14% и случайную изменчивость объема распределения на 34%. Эти результаты показывают, что масса тела не оказывала клинически значимого влияния на ФК мирикизумаба.

Пациенты с более низкой исходной оценкой по шкале SES-CD, как правило, имели более низкий клиренс, а пациенты с более высокой концентрацией альбумина, как правило, имели более низкий клиренс. Исходная оценка по шкале SES-CD также имела тенденцию к увеличению с уменьшением исходных концентраций альбумина. Медианная исходная оценка по шкале SES-CD в исследовании составляла 11. У пациентов в исследовании, у которых исходная оценка по шкале SES-CD был меньше 11, медианный клиренс, рассчитанный по модели, был на 23% ниже, чем у пациентов, у которых исходная точка по шкале SES-CD была больше или равна 11 (0,023 по сравнению с 0,030 л/ч). Эти оцененные по модели значения клиренса учитывают влияние как исходной оценки по шкале SES-CD, так и исходных концентраций альбумина, наблюдаемых у этих пациентов. Включение исходной оценки по шкале SES-CD и альбумина в модель снизило случайную изменчивость клиренса на 25% и 17% соответственно. Основываясь на величине влияния исходной оценки по шкале SES-CD и альбумина на клиренс, а также величине уменьшения случайной изменчивости в модели, эти ковариаты не оказали клинически значимого влияния на клиренс мирикизумаба.

с) Наблюдаемая взаимосвязь между экспозицией мирикизумаба и оценками эффективности на 52 неделе

Была оценена взаимосвязь между абсолютным изменением для SES-CD, PRO2 и CDAI с 12 по 52 недели по сравнению с оценкой C_{avg} по ФК-модели в течение поддерживающего периода (данные не по-

казаны). Подобно индукционному периоду, наблюдаемые взаимосвязи показывают большое перекрытие в изменениях оценок по отдельным субъектам в группах лечения. Не было заметной тенденции "экспозиция-ответ" в группах поддерживающего лечения.

Учитывая отсутствие наблюдаемой тенденции для зависимости экспозиция-ответ на 52 неделе, на основе данных 52 недели не проводились основанные на модели оценки "экспозиция-ответа".

d) Сводные данные основанных на модели анализов зависимости экспозиция-ответ для конечных точек клинической эффективности на 12 неделе

Логистические регрессионные модели использовались для оценки взаимосвязи между экспозицией мирикизумаба у отдельных пациентов и вероятностью достижения эндоскопического ответа, эндоскопической ремиссии или PRO-ремиссии на 12 неделе. Модели также использовались для оценки взаимосвязи между изменением оценки по шкале SES-CD на 12 неделе и экспозицией мирикизумаба. Предполагалась зависимость максимального значения эффекта (E_{max}) между экспозицией мирикизумаба и этими конечными точками, хотя линейные модели также были протестированы. Меры экспозиции, которые оценивали в моделях, представляли собой наблюдаемую концентрацию на 12 неделе, концентрацию на 12 неделе, оцененную по ФК-модели, и C_{avg} , оцененную по ФК-модели. В этих моделях также оценивались следующие ковариаты: исходный альбумин, исходный CRP, исходный фекальный кальпротектин, статус предшествующего лечения биологическим препаратом, продолжительность заболевания, исходная оценка SES-CD, исходная оценка CDAI, исходная оценка SF, исходная оценка AP и масса тела.

В модели эндоскопического ответа все оцененные меры экспозиции были схожими в отношении их способности соответствовать наблюдаемым данным, при этом концентрация на 12 неделе, оцененная по ФК-модели, дает оценку концентрации полумаксимального эффекта (EC_{50}) с наименьшей неопределенностью. Модель эндоскопического ответа позволила выявить значимый лечебный эффект по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и значимую зависимость экспозиция-ответ ($p = 0,003$). Ни одна из оцененных ковариат не оказала значимого влияния на модель эндоскопического ответа. Визуальная прогностическая проверка использовалась для проверки модели (фиг. 5), и она показала хорошее соответствие между наблюдаемыми и прогнозируемыми на основании модели частотами эндоскопического ответа в группах лечения.

В модели эндоскопической ремиссии концентрация на 12-неделе, оцененная по ФК-модели, обеспечивала оценку EC_{50} с наименьшей неопределенностью. Модель эндоскопической ремиссии позволила выявить значимый лечебный эффект по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и сильную тенденцию к зависимости экспозиция-ответ ($p = 0,03$). Ни одна из оцененных ковариат не оказала значимого влияния на модель эндоскопической ремиссии. Визуальная прогностическая проверка использовалась для проверки модели (фиг. 6), и она показала хорошее соответствие между наблюдаемыми и прогнозируемыми на основании модели частотами эндоскопической ремиссии в группах лечения.

Подбор модели изменения оценки по шкале SES-CD на 12 неделе не выявил значимой взаимосвязи между экспозицией мирикизумаба и изменением оценки по шкале SES-CD. Подбор модели ремиссии по PRO на 12 неделе также не выявил значимой взаимосвязи между экспозицией мирикизумаба и ремиссией по PRO. Поскольку для этих конечных точек не было обнаружено значимой зависимости экспозиция-ответ, подбор модели и смоделированные профили не показаны.

На фиг. 7 показаны смоделированные частота эндоскопического ответа и эндоскопической ремиссии для доз мирикизумаба и экспозиций, представляющих интерес, для фазы III.

e) Сводные данные ФК-анализов и анализов зависимости экспозиция-ответ ФК мирикизумаба в этом исследовании была пропорциональна дозе, соответствовала более ранним исследованиям и типична для моноклональных антител. Хотя сывороточный альбумин, исходная оценка по шкале SES-CD и масса тела были статистически значимыми факторами, которые влияли на ФК мирикизумаба, величина воздействия этих факторов относительно случайной изменчивости ФК и наблюдение, что эффективность у отдельных пациентов не имела сильной зависимости от экспозиций в пределах представляющего интерес диапазона в исследовании Примера 2, дает основание полагать, что эти факторы пациента не будут иметь клинически значимого влияния на ФК или эффективность в исследовании примера 2.

Изучение взаимосвязи между наблюдаемыми экспозициями мирикизумаба для отдельных пациентов и оценками по шкалам SES-CD, PRO и CDAI на 12 неделе в этом исследовании, и модельный анализ эндоскопического ответа на 12 неделе дают основания полагать, что почти максимальная эффективность была достигнута между дозами 600 и 1000 мг. Модельный анализ взаимосвязи между экспозицией мирикизумаба и ремиссией по PRO дает основания полагать, что вероятность достижения субъектом ремиссии по PRO не сильно зависела от экспозиции мирикизумаба в пределах диапазона экспозиций, которые оценивались в этом исследовании.

В период поддерживающей терапии оцененные схемы дозирования вызвали широкий диапазон экспозиций мирикизумаба. Не было заметной взаимосвязи между экспозицией мирикизумаба и эффективностью на 52 неделе в группах поддерживающего лечения.

Пример 2. Клиническое исследование

Обзор

У пациентов с БК от средней и тяжелой степени тяжести может быть проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое, с двойной маскировкой в параллельных группах, активное и плацебо-контролируемое, сквозное исследование Фазы III. Более конкретно, три группы вмешательства в первый период и четыре группы вмешательства во второй период могут быть изучены у участников с БК от средней до тяжелой степени тяжести:

Мирикизумаб 900 мг внутривенно каждые 4 недели, всего 3 дозы, затем по 300 мг подкожно каждые 4 недели;

Устекинумаб ~ 6 мг/кг внутривенно, всего одна доза, затем по 90 мг подкожно каждые 8 недель;

Плацебо

По завершении периода 1 (неделя 12) пациенты, ответившие на лечение, продолжают получать плацебо; и

не ответившие на лечение пациенты (NR) на 12 неделе получают мирикизумаб, как описано выше.

Общая продолжительность комбинированных курсов лечения до 52 недель. Максимальная общая продолжительность участия в исследовании для каждого участника, включая скрининг и период последующего наблюдения после лечения, составляет 72 недели.

Участники любой активной группы получали плацебо, чтобы соответствовать другой активной группе, используя схему двойной маскировки. Участники группы плацебо получали оба плацебо по схеме двойной маскировки.

Цели

Основная цель состоит в том, чтобы оценить, превосходит ли лечение мирикизумабом плацебо в лечении БК от средней до тяжелой степени тяжести, согласно оценке эндоскопического ответа на 52 неделе и клинической ремиссии по PRO на 52 неделе. Второстепенные цели включают следующие:

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении эндоскопического ответа на 12 неделе;

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении клинической ремиссии по PRO на 12 неделе;

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении эндоскопической ремиссии на 52 неделе;

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении не требующей приема кортикостероидов клинической ремиссии по PRO или эндоскопической ремиссии на 52 неделе;

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении стабильности клинической ремиссии по PRO до 52 недели;

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении устойчивости эндоскопического ответа на 52 неделе;

Оценить эффективность лечения мирикизумабом по сравнению с плацебо в отношении эндоскопической ремиссии на 12 неделе;

Оценить, превосходит ли мирикизумаб устекинумаб в достижении эндоскопического ответа на 52 неделе;

Оценить, превосходит ли мирикизумаб устекинумаб в достижении эндоскопической ремиссии на 52 неделе; и

Оценить, не уступает ли мирикизумаб устекинумабу в отношении клинической ремиссии по CDAI на 52 неделе.

Конечные точки могут быть определены с использованием оценки по шкале SES-CD. Эндоскопии могут интерпретироваться централизованно. Частота эндоскопического заживления может быть определена на 12 и 52 неделях. Конечные точки определены следующим образом:

Эндоскопический ответ: снижение оценки по шкале SES-CD на 50% по сравнению с исходным уровнем.

Эндоскопическая ремиссия: оценка по шкале SES-CD <4 для заболевания подвздошной и ободочной кишки или <2 для заболевания, ограниченного подвздошной кишкой, и отсутствие оценки >1 по какой-либо из дополнительных шкал.

Клиническая ремиссия по PRO: среднесуточная оценка по шкале A ≤ 1 (и не хуже исходного уровня) и среднесуточная оценка по шкале SF ≤ 3,0 (абсолютное количество жидкого или очень мягкого стула, отнесенного к категории 6 или 7 Бристольской шкалы стула, т.е. жидкий или водянистый стул) (и не хуже исходного уровня).

Методы

Для оценки безопасности и эффективности мирикизумаба по сравнению с плацебо и устекинумабом может быть проведена фаза III, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с двойной маскировкой, параллельно-групповое, плацебо и активное контролируемое, сквозное исследование. В

исследуемую популяцию должны входить участники с активной БК от средней то тяжелой степени тяжести, которые имеют неудовлетворительный ответ, потерю ответа на или непереносимость терапии БК традиционными или биологическими препаратами.

Исследование может представлять собой параллельное двойное слепое исследование лечения с тремя группами в Периоде 1 и четырьмя группами в Периоде 2.

Участники могут быть рандомизированы в соотношении 6:3:2 для получения, соответственно:

Мирикизумаба 900 мг внутривенно каждые 4 недели, всего 3 дозы, затем по 300 мг подкожно каждые 4 недели;

Устекинумаба ~6 мг/кг внутривенно, всего одна доза, затем по 90 мг подкожно каждые 8 недель;

Плацебо

По завершении периода 1 (неделя 12) пациенты, ответившие на лечение, продолжают получать плацебо; и

Не ответившие на плацебо пациенты (NR) на 12 неделе получают мирикизумаб, как описано выше.

Чтобы поддерживать маскировку, участники получали плацебо по схеме с двойной маскировкой.

Максимальная общая продолжительность участия в исследовании для каждого участника составляет 72 недели со следующими периодами исследования:

i) Скрининг: до 4 недель;

ii) Период вмешательства 1: 12 недель;

iii) Период вмешательства 2: 40 недель и

iv) Последующее наблюдение после лечения: от 12 до 16 недель

i) Скрининг (примерно 4 недели)

Участники с БК могут подходить для участия в исследовании, только если они соответствуют всем следующим критериям во время скрининга, если иное не указано ниже:

а) Характеристики пациента:

являются пациентами мужского или женского пола в возрасте ≥ 18 и ≤ 80 лет на момент первоначального скрининга

б) Характеристики заболевания:

имели диагноз БК или фистулизирующей БК, установленный по меньшей мере за 3 месяца до включения в исследование, подтвержденный клиническими, эндоскопическими и гистологическими критериями.

Примечание: для соответствия этому критерию включения гистопатологический отчет, подтверждающий диагноз БК, должен быть доступен в исходных документах до рандомизации. Если отчет о гистопатологии, подтверждающий диагноз БК, недоступен в исходных документах до рандомизации, исследователь может получить дополнительные биопсии для этой цели при скрининговой эндоскопии (отправленные в местную гистопатологическую лабораторию);

имеют БК от средней до тяжелой степени тяжести, определяемую невзвешенным среднесуточным значением SF ≥ 4 (жидкий и водянистый стул, отнесенный к категории 6 или 7 Бристольской шкалы стула) и/или невзвешенное среднесуточное значение AP ≥ 2 на исходном уровне (посещение 2);

имеют централизованно интерпретированную оценку по шкале SES-CD ≥ 7 для пациентов с поражением подвздошной и ободочной кишки или ≥ 4 для пациентов с изолированным поражением подвздошной кишки в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата.

Пациенты с колоректальным раком в семейном анамнезе, повышенным риском развития колоректального рака в анамнезе, возрастом >50 лет или с другими известными факторами риска также нуждаются в актуальном наблюдении за развитием колоректального рака в соответствии с местными директивами. В противном случае эта документация отрицательного наблюдения за колоректальным раком может быть выполнена в соответствии с местными директивами во время скрининга,

с) Критерии неэффективного лечения лекарственным средством

Участники должны иметь неудовлетворительный ответ на потерю ответа на или непереносимость хотя бы одного из лекарственных средств, описанных в Критерии включения [A] ИЛИ [B]. Для соответствующего лекарственного средства, указанного в этих критериях, требуется документация по дозе, частоте, способу введения и продолжительности удовлетворяющего требованиям неэффективного лечения.

[A] Пациенты, у которых было неэффективным стандартное лечение: пациенты, у которых наблюдается неудовлетворительный ответ, потеря ответа на или непереносимость по меньшей мере одного из следующих лекарственных средств:

Кортикостероиды;

рефрактерное к кортикостероидам заболевание, определенное как признаки и/или симптомы активной БК, несмотря на пероральный преднизон (или его эквивалент) в дозах по меньшей мере 30 мг/сут в течение минимум 4 недель;

кортикостероидзависимое заболевание, определенное как:

а) неспособность снизить дозу кортикостероидов ниже эквивалента преднизона 10 мг/сут или будесонида ниже 3 мг/сут в течение 3 месяцев после начала приема кортикостероидов без возвращения при-

знаков и/или симптомов активной БК; или

b) рецидив в течение 3 месяцев после завершения курса кортикостероидов:

история непереносимости кортикостероидов (которая включает свидетельства побочного действия, достаточно серьезного, чтобы исключить продолжение лечения кортикостероидами, включая, не ограничиваясь перечисленным, синдром Кушинга, остеопению/остеопороз, гипергликемию или психоневрологические побочные действия, включая бессонницу, связанные с лечением кортикостероидами).

иммуномодуляторы:

признаки и/или симптомы постоянно активного заболевания, несмотря на лечение в течение по меньшей мере 3 месяцев одним из следующего: пероральный AZA ($\geq 1,5$ мг/кг/сут), или 6-MP ($\geq 0,75$ мг/кг/сут), или метотрексат 25 мг (внутримышечно [в/м] или п/к 1 р/нед); или

пероральный AZA или 6-MP в терапевтическом диапазоне по результатам тестирования на метаболиты тиогуанина, или

комбинация тиопурина и аллопуринола в терапевтическом диапазоне по результатам тестирования на метаболиты тиогуанина;

непереносимость в анамнезе по меньшей мере одного иммуномодулятора (включая, не ограничиваясь перечисленным, тошноту/рвоту, боль в животе, панкреатит, функциональную печеночную пробу, и не была неэффективной терапия биологическим препаратом и не была продемонстрирована непереносимость биологического препарата (антитела к TNF или антитела к интегрину), одобренного для лечения БК. Прекращение лечения, несмотря на улучшение клинических показателей, не относится к неэффективному лечению или непереносимости традиционного лечения БК.

[B] Пациенты, у которых наблюдается неудовлетворительный ответ, потеря ответа на или непереносимость одобренной биологической терапии БК (например, антител к TNF или антител к интегрину). Исследователи должны иметь возможность задокументировать адекватную историю применения индукционной и/или поддерживающей дозы. Участники должны соответствовать 1 из следующих критериев:

неудовлетворительный ответ: признаки и симптомы постоянно активного заболевания, несмотря на индукционное лечение с одобренным введением индукционных доз, которое было указано на листке-вкладыше во время использования, или

потеря ответа: повторение признаков и симптомов активного заболевания после предшествующего улучшения клинических показателей во время одобренного поддерживающего дозирования, или

непереносимость: непереносимость в анамнезе инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба, тофацитиниба или других одобренных биологических препаратов или ингибиторов JAK (включая, помимо прочего, явление, связанное с инфузией, демиелинизацию, застойную сердечную недостаточность или любое другое связанное с лекарственным средством НЯ, которое привело к снижению дозы или отмене лекарственного препарата). Прекращение лечения, несмотря на улучшение клинических показателей, не относится к неэффективному лечению или непереносимости лечения БК биологическим препаратом.

Участники, ранее получавшие одобренную терапию биологическим препаратом, не соответствующие критерию включения [B], должны соответствовать критерию включения [A], чтобы иметь право участвовать в исследовании.

Участники, ранее получавшие исследуемую терапию для лечения БК, должны по-прежнему соответствовать критериям включения [A] или [B].

Участники, соответствующие обоим критериям включения [A] и [B], считаются "пациентами, у которых было неэффективным лечение биологическим препаратом" для целей данного исследования.

ii) Период 1 (недели 0-12)

Участники, соответствующие всем критериям включения в исследование, могут быть рандомизированы для двойного слепого лечения. Для достижения сопоставимости между группами участники могут быть стратифицированы на группы лечения на основе следующих факторов: а) статус неэффективности терапии биологическим препаратом (да/нет); b) прием кортикостероидов на исходном уровне (да/нет); c) исходная общая оценка по шкале SES-CD (< 12 , ≥ 12); d) регион (Северная Америка/Европа/другой) и e) исходный SF ≥ 7 и/или исходный A $\geq 2,5$ (да/нет). Эта стратификация контролируется интерактивной системой с доступом через Интернет (IWRS). В Периоде 1 есть три группы вмешательства:

Дозовая группа мирикизумаба 1	900 мг мирикизумаба в/в 1 р/4 нед
Дозовая группа устекинумаба 2	~ 6 мг/кг в/в за одну дозу, затем 90 мг п/к 1 р/8 нед
Плацебо	Плацебо, вводимое в/в 1 р/4 нед

ii) Период 2 (недели 12-52)

В Периоде 2 может быть четыре группы вмешательства:

Дозовая группа мирикизумаба 1	300 мг мирикизумаба п/к 1 р/4 нед
Дозовая группа устекинумаба 2	90 мг устекинумаба п/к 1 р/8 нед
Не ответившие на лечение плацебо на 12 неделе	900 мг мирикизумаба в/в 1 р/4 нед, затем 300 мг мирикизумаба п/к 1 р/4 нед.
Ответившие на лечение плацебо на 12 неделе	Плацебо, вводимое п/к 1 р/4 нед (без резервной терапии после 12 недели)

iii) Последующее наблюдение

Участникам, завершившим это исследование, может быть предоставлена возможность зарегистрироваться в расширенном исследовании, если они соответствуют критериям. Участники, не соответствующие критериям включения в расширенное исследование или не принявшие участие в расширенном исследовании, возвращаются на два контрольных посещения после лечения. Первое такое контрольное посещение может быть через 4 недели после последней дозы. Второе такое контрольное посещение может быть через 12-16 недель после последней дозы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Крона (БК), включающий введение мирикизумаба пациенту, при этом указанный способ включает:

а) введение трех индукционных доз мирикизумаба путем внутривенной инъекции указанному пациенту с 4-недельными интервалами, где каждая индукционная доза содержит 900 мг мирикизумаба; и

б) введение поддерживающей(их) дозы(доз) мирикизумаба указанному 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 где каждая поддерживающая доза содержит 200 или 300 мг мирикизумаба,

где БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

2. Способ лечения БК по п. 1, где у пациента было неэффективным стандартное лечение.

3. Способ лечения БК по п. 1, где пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

4. Способ лечения БК по п. 1, где у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

5. Способ лечения БК по любому из пп. 1-4, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.

6. Применение мирикизумаба для лечения БК, где указанное лечение включает:

а) введение трех индукционных доз мирикизумаба пациенту путем внутривенной инъекции с 4-недельными интервалами, где каждая индукционная доза содержит 900 мг мирикизумаба; и

б) введение поддерживающей(их) дозы(доз) 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 где каждая поддерживающая доза содержит 200 или 300 мг мирикизумаба,

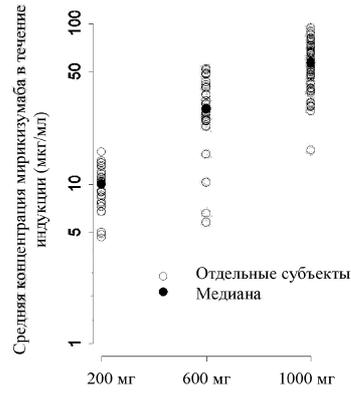
где БК представляет собой БК от средней до тяжелой степени тяжести.

7. Применение по п. 6, где у пациента было неэффективным стандартное лечение.

8. Применение по п. 6, где пациент ранее получал лечение биологическим препаратом.

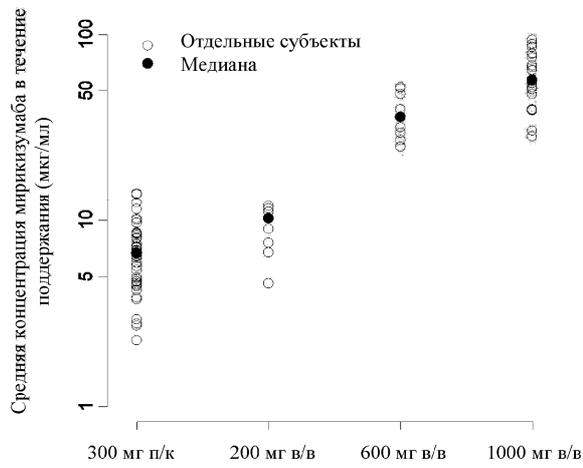
9. Применение по п. 6, где у пациента было неэффективным лечение биологическим препаратом.

10. Применение по любому из пп. 6-9, где первую поддерживающую дозу вводят через 4 недели после введения последней индукционной дозы.



Средние сывороточные концентрации мирикизумаба в течение индукционного периода в исследовании, описанном в примере 1.

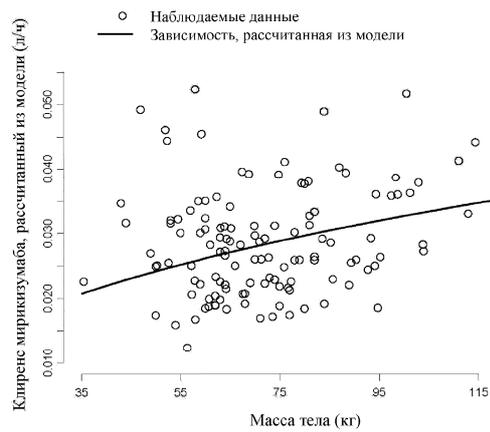
Фиг. 1



Сокращения: в/в = внутривенно, ФК = фармакокинетика, п/к = подкожно

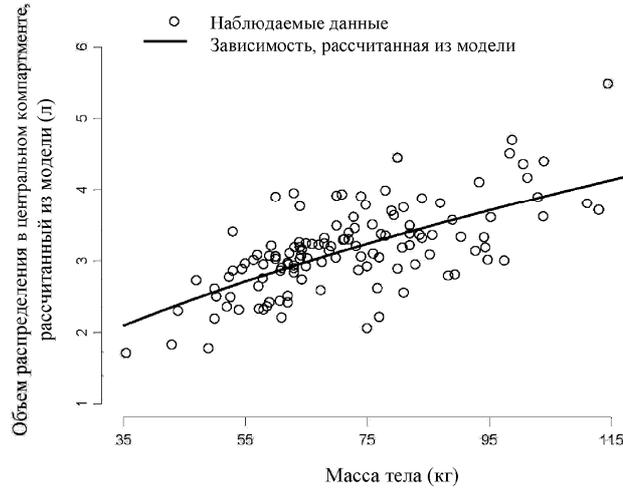
Средние сывороточные концентрации мирикизумаба в течение поддерживающего периода в исследовании, описанном в примере 1.

Фиг. 2



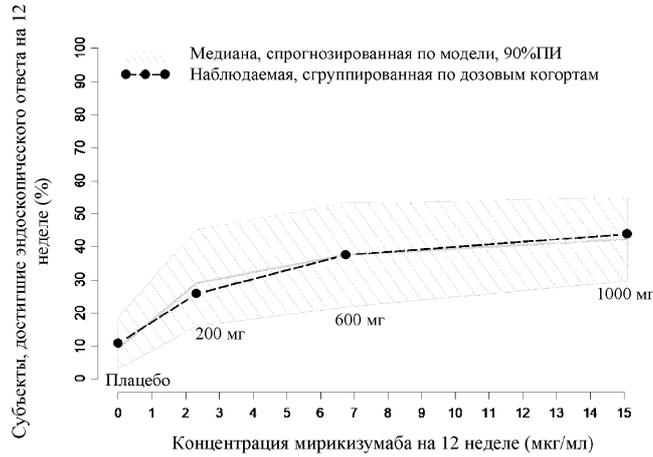
Зависимость клиренса, рассчитанного из популяционной фармакокинетической модели, от массы тела в исследовании из примера 1.

Фиг. 3



Зависимость объема распределения в центральном компартменте, рассчитанного из популяционной фармакокинетической модели, от массы тела в исследовании из примера 1.

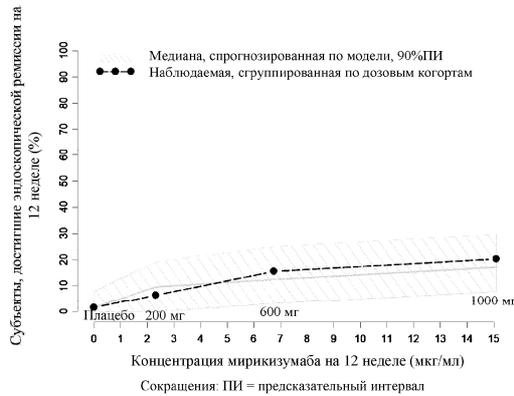
Фиг. 4



Сокращения: ПИ = предсказательный интервал

Визуальная оценка предсказательной способности подбора модели для эндоскопического ответа на 12 неделе в исследовании из примера 1.

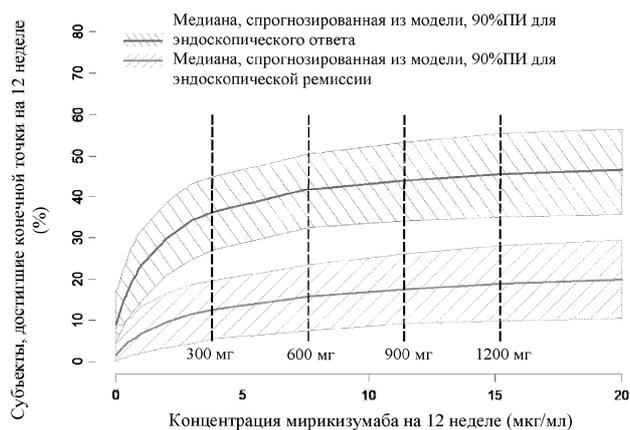
Фиг. 5



Сокращения: ПИ = предсказательный интервал

Визуальная оценка предсказательной способности подбора модели для эндоскопической ремиссии на 12 неделе в исследовании из примера 1.

Фиг. 6



Сокращения: ПИ = предсказательный интервал

Моделирование частоты эндоскопического ответа и эндоскопической ремиссии на 12 неделе для доз мирилизумаба и экспозиций, представляющих интерес, для исследования из примера 2.

Фиг. 7

