

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490747** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 7/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.16

(54) **МИЛВЕКСИАН ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

(31) 63/245,522; 63/278,582

(32) 2021.09.17; 2021.11.12

(33) US

(86) PCT/US2022/043797

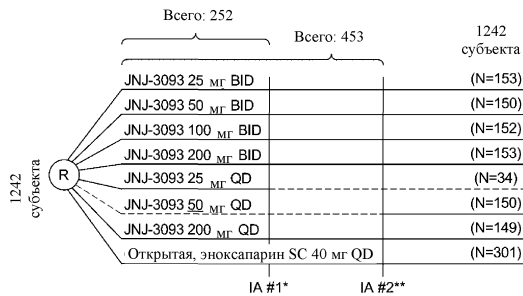
(87) WO 2023/043999 2023.03.23

(71) Заявитель:  
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US); ЯНССЕН  
ФАРМАСЬЮТИКА НВ (BE)**

(72) Изобретатель:  
**Строуни Джон, Питерс Гэри, Чинтала  
Мадху, Нессел Кристофер, Перера  
Лийянаге Видья, Ли Даньши,  
Люттген Джозеф М., Шайфферт  
Дитмар Альфред, Джоунс-Бертон  
Шарлотт (US)**

(74) Представитель:  
**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.  
(RU)**

(57) Ингибитор фактора XIa, обладающий терапевтическими свойствами, полезный в способах лечения заболеваний или нарушений, например тромботических или тромбоэмболических нарушений.



**A1**

**202490747**

**202490747**

**A1**

## **МИЛВЕКСИАН ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

**[0001]** Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/245522, поданной 17 сентября 2021 года, и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/278582, поданной 12 ноября 2021 года, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

**[0002]** Настоящее изобретение относится к применению милвексиана для лечения тромбоэмболических нарушений.

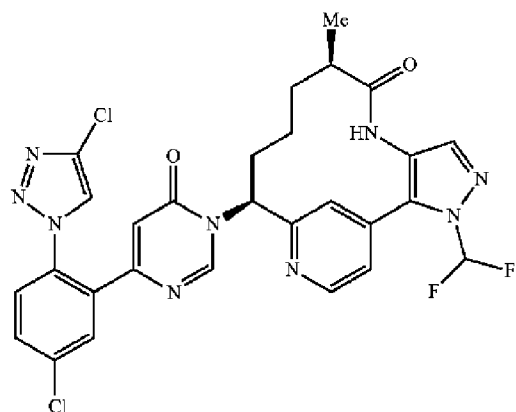
### **Предпосылки создания изобретения**

**[0003]** Пероральные антикоагулянты являются основой для предупреждения и лечения венозной и артериальной тромбоэмболии. Хотя прямые пероральные антикоагулянты заменили антагонисты витамина К для многих показаний, основным побочным эффектом остается возникновение кровотечений. Опасение появления кровотечения является причиной ограниченного применения антикоагулянтов у подходящих пациентов с фибрилляцией предсердий и ненадлежащего использования режимов низких доз прямых пероральных антикоагулянтов (Steinberg et al., International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. Am Heart J 2017;194:132-40; Sanghai et al., Rates of potentially inappropriate dosing of direct-acting oral anticoagulants and associations with geriatric conditions among older patients with atrial fibrillation: The SAGE-AF study. J Am Heart Assoc 2020;9:e014108). Таким образом, сохраняется потребность в более безопасных пероральных антикоагулянтах.

**[0004]** Фактор XI является многообещающей мишенью для разработки новых антикоагулянтов, поскольку он является важным фактором, влияющим на рост тромбов, но играет вспомогательную роль в гемостазе (Weitz et al., Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;78:625-31).

**[0005]** Исследование фазы 2 профилактики VTE после TKR предоставляет единственные опубликованные данные по клинической безопасности и эффективности снижения активности FXI. Субъектов лечили в течение 36 дней до хирургического вмешательства антисмысловым олигонуклеотидом, нацеленным на FXI (FXI-ASO, абелацимаб), для снижения уровня FXI. Исследование показало дозозависимое снижение риска событий VTE по сравнению с эноксапарином. Однако антисмысловой олигонуклеотид и абелацимаб требуют парентерального введения. (Buller et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. N Engl J Med 2015;372:232-40; Verhamme et al. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med 2021, 385(7): 609-617).

**[0006]** Милвексиан представляет собой прямой обратимый низкомолекулярный терапевтический агент, который связывает и ингибирует активированную форму человеческого фактора свертывания крови XI (FXIa) с высокой аффинностью и селективностью. Милвексиан представляет собой макроциклическое соединение, имеющее структуру формулы (I):



Формула (I).

**[0007]** Милвексиан имеет химическое название (5R,9S)-9-(4-(5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-21-(дифторметил)-5-метил-21H-3-аза-1(4,2)-пиридин-2(5,4)-пиразоло[1,5-а]нафтан-4-он. Милвексиан и способ получения милвексиана описаны в патенте США 9453018, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Композиция милвексиана, представляющая собой аморфную твердую дисперсию в одном или нескольких полимерах, описана в заявке WO 2020210629, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

**[0008]** В данной области существует потребность в новой антикоагулянтной терапии, которая значительно уменьшает тромбоз без увеличения риска клинически

значимого кровотечения у пациентов, которые либо страдают тромботическими событиями, либо находятся в группе риска их возникновения.

### Сущность изобретения

**[0009]** В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения или предупреждения венозного тромбоза венозного нарушения, где способы включают пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту общей суточной дозы от 25 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0010]** В других аспектах изобретение относится к способам предупреждения послеоперационных событий венозной тромбоза у пациента, восстанавливающегося после хирургического вмешательства, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту суточной дозы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное введение приводит к тому, что пациент испытывает меньше число послеоперационных событий венозной тромбоза, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг в день эноксапарина (низкомолекулярного гепарина).

### Краткое описание чертежей

**[0011]** На **фигуре 1** представлен обзор дизайна исследования, описанного в примере 1, разработанного для изучения способности милвексиана предупреждать события венозной тромбоза у лиц, имеющих риск развития венозной тромбоза, *например*, у лиц, перенесших тотальную артропластику коленного сустава. Промежуточный анализ (IA)#1 выполняли, когда ~50 субъектов в каждой из групп лечения BID (два раза в день) завершили венографию или имели событие симптоматической венозной тромбоза (VTE). Анализ IA#2 представлял собой дополнительный анализ IA, выполняемый по усмотрению операционного комитета, для определения необходимости продолжения режима дозирования 25 мг один раз в день.

**[0012]** На **фигуре 2** представлена частота общих событий VTE и 95% доверительный интервал для каждой группы лечения в исследовании, описанном в примере 1.

**[0013]** На **фигуре 3** показаны субъекты с тромбозом глубоких вен (DVT) по данным венографии в исследовании, частота случаев сгустков по степени тяжести сгустков.

[0014] На **фигуре 4** показаны субъекты с DVT по данным венографии в исследовании, описанном в примере 1, средний балл тяжести DVT.

[0015] На **фигуре 5** показана частота случаев кровотечения и 95% доверительный интервал для каждой группы лечения в исследовании, описанном в примере 1.

[0016] На **фигуре 6** показаны медианные значения соотношений активированного частичного тромбопластинового времени и частота любого кровотечения или клинически значимого кровотечения при применении милвексиана и эноксапарина.

[0017] На **фигуре 7** показаны эффекты носителя и милвексиана, введенных внутривенно (IV), на кровоток в сонной артерии после индукции тромба у кроликов ЕСАТ. Средние значения  $\pm$  SEM ( $\pm$  стандартная ошибка среднего) и  $n = 6$  на группу.

[0018] На **фигуре 8** показаны эффекты носителя и милвексиана на интегрированный кровоток, выраженные в виде % от контрольного кровотока в сонной артерии (т.е. кровотока до повреждения) у кроликов ЕСАТ.  $*P < 0,05$  (односторонний) по сравнению с носителем. Средние значения  $\pm$  SEM и  $n = 6$  на группу.

[0019] На **фигуре 9** показана взаимосвязь между общими концентрациями в плазме милвексиана и антитромботическими эффектами, выраженными в виде % уменьшения массы тромба, в отношении предупреждения ЕСАТ у кроликов. IV, внутривенно; ЕСАТ, электрически опосредованный тромбоз сонной артерии; SEM, стандартная ошибка среднего.

[0020] На **фигуре 10** показаны эффекты носителя и милвексиана на аРТТ, ТТ и РТ у кроликов ЕСАТ.  $*P < 0,05$  (односторонний) по сравнению с носителем. Средние значения  $\pm$  SEM и  $n = 6$  на группу.

[0021] На **фигуре 11** показано отслеживание антитромботической активности милвексиана с помощью аРТТ ex vivo в кроличьей модели ЕСАТ. аРТТ, активированное частичное тромбопластиновое время; ТТ, тромбиновое время; РТ, протромбиновое время; ЕСАТ, электрически опосредованный тромбоз сонной артерии; SEM, стандартная ошибка среднего; IV, внутривенно.

[0022] На **фигуре 12** показаны эффекты носителя и милвексиана на кровоток в сонной артерии (выраженные в % от контрольного кровотока в сонной артерии). В протоколе лечения носитель или милвексиан вводили внутривенно (болус + инфузия) через 15 минут после инициирования артериального тромбоза. Средние значения  $\pm$  SE и  $n = 6$  на группу.

**[0023]** На **фигуре 13** показано дозозависимое снижение уровней FXI и массы сгустка, наблюдаемое в кроличьей модели ECAT с ASO-индуцированным ингибированием FXI.

### **Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления**

**[0024]** Используемый в настоящем документе термин «терапия» или «лечение» включает терапевтическое лечение тромбоэмболических нарушений. Термин «терапия» или «лечение» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (а) ингибирование болезненного состояния, т.е. купирование его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е. вызывание регрессии болезненного состояния. В некоторых вариантах осуществления милвексиан применяют для послеоперационного лечения VTE у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. В некоторых вариантах осуществления милвексиан применяют для краткосрочного лечения VTE (т.е. неотложного лечения VTE).

**[0025]** Используемый в настоящем документе термин «профилактика» или «предупреждение» относится к профилактическому лечению субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, направленному на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. В некоторых вариантах осуществления «профилактика» охватывает первичную профилактику тромбоэмболических нарушений у млекопитающих, в частности, у человека, направленную на снижение вероятности возникновения общих событий VTE после хирургической операции ТКР, включающих: проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен (как симптоматический DVT, так и бессимптомный DVT, подтвержденный венографическим исследованием или объективно подтвержденный симптоматический); нефатальную PE; или любую смерть во время периода лечения. Пациенты выбираются для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск развития клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. В некоторых вариантах осуществления милвексиан применяют для предоперационной тромбопрофилактики VTE у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству. В некоторых вариантах

осуществления милвексиан применяют для послеоперационной тромбопрофилактики VTE у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство.

**[0026]** Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» предназначен для включения количества милвексиана или его терапевтически эффективной соли, или сольвата, которое является эффективным при введении отдельно для ингибирования фактора XIa и/или плазменного калликреина, и/или для предупреждения или лечения нарушений, перечисленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество включает такое количество милвексиана или его терапевтически эффективной соли, которое является эффективным при введении отдельно для ингибирования фактора XIa и/или плазменного калликреина, и/или для предупреждения или лечения заболеваний, перечисленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество милвексиана, как доказано клинически, является эффективным в отношении уменьшения случаев общих событий VTE у пациента во время периода лечения. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество милвексиана включает терапевтически эффективный сольват милвексиана, например, ацетоновый моносольват.

**[0027]** Используемый в настоящем документе термин «тромбоз» относится к формированию или наличию тромба (множественных тромбов); свертыванию крови в кровеносном сосуде, которое может вызвать ишемию или инфаркт тканей, снабжаемых кровеносными сосудами. Используемый в настоящем документе термин «эмболия» относится к внезапной блокировке артерии сгустком или инородным материалом, который был принесен к месту его закрепления током крови. Используемый в настоящем документе термин «тромбоэмболия» относится к нарушению проходимости кровеносного сосуда тромботическим материалом, принесенным током крови от места его образования, чтобы закупорить другой сосуд. Термин «тромбоэмболические нарушения» включает как «тромботические», так и «эмболические» нарушения.

**[0028]** Используемый в настоящем документе термин «тромбоэмболические нарушения» также включает определенные заболевания, выбранные, но без ограничения, из атеросклероза, атеротромбоза, окклюзионного заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, венозной тромбоэмболии (VTE), тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, коронарного артериального тромбоза, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими

имплантатами, устройствами или процедурами, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, которая способствует образованию тромба.

**[0029]** В некоторых вариантах осуществления «тромбоэмболические нарушения» включают определенные нарушения, выбранные, но без ограничения, из атеросклероза, окклюзионного заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, венозной тромбоэмболии (VTE), тромбоза глубоких вен, тромбоза, коронарного артериального тромбоза, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, которая способствует образованию тромба.

**[0030]** В другом варианте осуществления термин «тромбоэмболические нарушения» включает венозную тромбоэмболию, тромбоз глубоких вен (DVT), проксимальный и/или дистальный DVT, симптоматический проксимальный и/или дистальный DVT, асимптоматический проксимальный и/или дистальный DVT или легочную эмболию.

**[0031]** В некоторых вариантах осуществления милвексиан применяют для первичной профилактики VTE у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству. В некоторых вариантах осуществления милвексиан применяют для предоперационной тромбопрофилактики VTE у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству.

**[0032]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения венозного тромбоэмболического нарушения, где способы включают пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту клинически эффективного количества милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления клинически эффективное количество милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли может представлять собой общую суточную дозу от 25 мг до 400 мг. В других вариантах осуществления клинически эффективное количество может представлять собой общую суточную дозу от 50 мг до 400 мг.

**[0033]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения венозного тромбоэмболического нарушения, где способы включают пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту общей суточной дозы от 25 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли. В других



вариантах осуществления общая суточная доза составляет от 50 мг до 400 мг милвексана или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0034]** В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению направлены на лечение или предупреждение венозного тромбозного нарушения. В некоторых вариантах осуществления венозное тромбозное нарушение представляет собой совокупность бессимптомного тромбоза глубоких вен, подтвержденной симптоматической венозной тромбозной эмболии (симптоматического тромбоза глубоких вен ног или нефатальной легочной эмболии), или смерть.

**[0035]** В других вариантах осуществления венозное тромбозное нарушение представляет собой проксимальный тромбоз глубоких вен (симптоматический или бессимптомный), дистальный тромбоз глубоких вен (симптоматический или бессимптомный), нефатальную легочную эмболию или смерть.

**[0036]** В других вариантах осуществления венозное тромбозное нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию или смерть.

**[0037]** В других вариантах осуществления венозное тромбозное нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен.

**[0038]** В других вариантах осуществления венозное тромбозное нарушение представляет собой нефатальную легочную эмболию.

**[0039]** В других вариантах осуществления венозное тромбозное нарушение представляет собой смерть.

**[0040]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам предупреждения послеоперационных событий венозной тромбозной эмболии у пациента, восстанавливающегося после хирургического вмешательства, где способ включает введение пациенту суточной дозы милвексана или его фармацевтически приемлемой соли, где введение приводит к тому, что пациент испытывает меньшее число послеоперационных событий венозной тромбозной эмболии, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг эноксапарина в день.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления таких способов пациент имеет риск испытывания послеоперационных событий венозной тромбозной эмболии, таких как венозные тромбозные нарушения, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления пациент восстанавливается после хирургической процедуры. В некоторых вариантах осуществления пациент восстанавливается после хирургического

вмешательства на органах брюшной полости, операции по замене коленного сустава или операции по замене тазобедренного сустава.

**[0042]** В таких способах пациенту можно вводить милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль, начиная либо непосредственно перед проведением хирургической процедуры, либо сразу после хирургической процедуры.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления этих способов пациент испытывает меньшее число послеоперационных событий венозной тромбоземболии, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг в день эноксапарина. То есть риск того, что пациент будет испытывать послеоперационное событие венозной тромбоземболии, ниже, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг эноксапарина вместо милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления этих способов отношение рисков составляет 0,6 или менее, такое как, например, 0,55 или менее, 0,5 или менее, 0,45 или менее, 0,4 или менее, 0,35 или менее или 0,3 или менее. То есть, в таких способах риск того, что пациент будет испытывать послеоперационное событие венозной тромбоземболии, в 0,6 раз или менее превышает риск у пациента в результате подкожного введения 40 мг эноксапарина.

**[0045]** В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения или предупреждения тромбоза, возникающего в результате применения медицинских имплантатов, устройств или процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, способствующей тромбозу, где способы включают введение пациенту суточной дозы терапевтически эффективного количества милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0046]** В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способы лечения или предупреждения венозного тромбоземболического нарушения, включающие: пероральное введение терапевтически эффективного количества милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли один или два раза в день нуждающемуся в этом пациенту, где частота случаев общих событий венозной тромбоземболии у пациента, получавшего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью, составляет менее 25% с альфа 5%.

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, лечение милвексианом у нуждающегося в этом пациента вызывает статистически значимое уменьшение общих событий VTE (р

<0,0001 (односторонний)) по сравнению с частотой случаев общих событий VTE в результате введения эноксапарина.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, лечение милвексианом у нуждающегося в этом пациента предупреждает возникновение общих событий VTE дозозависимым образом, и возникновение общих событий VTE находится на уровне, статистически более низком, чем 30% с альфа 5%; где общие события VTE включают проксимальный и/или дистальный DVT (бессимптомный, подтвержденный венографическим исследованием или объективно подтвержденный симптоматический), нефатальную PE или любую смерть) во время периода лечения.

**[0049]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже, чем 25% с альфа 5%.

**[0050]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже, чем 20% с альфа 5%.

**[0051]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже, чем 15% с альфа 5%.

**[0052]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже, чем 10% с альфа 5%.

**[0053]** В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способы лечения или предупреждения венозного тромбозмболического нарушения, включающие: пероральное введение терапевтически эффективного количества милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли один или два раза в день пациенту, нуждающемуся в этом, где частота случаев общих событий венозной тромбозмболии у пациента, получавшего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью, составляет менее 25% в модифицированной популяции «intention-to-treat» с односторонним значением альфа 5% и CI = 95%.

**[0054]** В некоторых вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, лечение милвексианом у нуждающегося в этом пациента вызывает статистически значимое уменьшение общих событий VTE (p

<0,0001 (односторонний)) по сравнению с частотой общих событий VTE в результате применения эноксапарина.

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, лечение милвексианом у нуждающегося в этом пациента предупреждает возникновение общих событий VTE дозозависимым образом, и частота возникновения общих событий VTE статистически ниже 30% в модифицированной популяции «intention-to-treat» с односторонним значением альфа 5% и CI = 95% (CI означает доверительный интервал частоты случаев); где общие события VTE включают проксимальный и/или дистальный DVT (бессимптомный, подтвержденный венографическим исследованием или объективно подтвержденный симптоматический), нефатальную PE или любую смерть) во время периода лечения.

**[0056]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже 25% в модифицированной популяции «intention-to-treat» с односторонним значением альфа 5% и CI = 95%.

**[0057]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже 20% в модифицированной популяции «intention-to-treat» с односторонним значением альфа 5% и CI = 95%.

**[0058]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже 15% в модифицированной популяции «intention-to-treat» с односторонним значением альфа 5% и CI = 95%.

**[0059]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, частота возникновения общих событий VTE у пациента статистически ниже 10% в модифицированной популяции «intention-to-treat» с односторонним значением альфа 5% и CI = 95%.

**[0060]** Используемый в настоящем документе термин «популяция «intention-to-treat»» (ИТТ-популяция) относится ко всем рандомизированным субъектам, подписавшим информированное согласие на участие в клиническом исследовании, описанном в примере 1 ниже. Используемый в настоящем документе термин «модифицированная популяция «intention-to-treat»» (популяция, определенная mИТТ-СЕС) относится к подгруппе ИТТ-популяции, состоящей из субъектов с достоверной оценкой показателя потенциальной эффективности и которые принимают по меньшей

мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства милвексиана в клиническом исследовании, описанном в примере 1 ниже.

**[0061]** В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, терапевтически эффективное количество милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое, как доказано клинически, является эффективным в отношении достижения менее 25% частоты случаев общих событий венозной тромбоземболии у пациента, получавшего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления было клинически доказано, что количество от 50 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли является эффективным в отношении вызывания статистически значимого уменьшения общих событий VTE ( $p < 0,0001$  (односторонний)) по сравнению с частотой случаев общих событий VTE в результате применения эноксапарина.

**[0063]** В некоторых аспектах раскрытых способов милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально.

**[0064]** Дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить в любой подходящей пероральной дозированной форме, составе или фармацевтическом составе, таком как, например, таблетки, капсулы (включая те, которые содержат составы с пролонгированным высвобождением или замедленным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии.

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления вводимая доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли может быть составлена в виде состава с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза милвексиана может быть составлена в виде капсул с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза милвексиана может быть составлена в виде композиции аморфной твердой дисперсии милвексиана в одном или нескольких полимерах. В некоторых вариантах осуществления полимер в аморфной твердой дисперсии представляет собой ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS). В некоторых вариантах осуществления композицию аморфной твердой дисперсии милвексиана в одном или нескольких полимерах получают путем распылительной сушки. В некоторых вариантах осуществления композиция аморфной твердой дисперсии милвексиана в одном или нескольких полимерах содержит милвексиан, молекулярно диспергированный в одном или нескольких полимерах.

**[0066]** В некоторых аспектах раскрытых способов пациент, которому вводят милбексиан или его фармацевтически приемлемую соль, является млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. В других вариантах осуществления пациентом является мужчина. В других вариантах осуществления пациентом является женщина. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек в возрасте 50 лет или старше. В других вариантах осуществления пациентом является человек в возрасте моложе 50 лет. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек моложе 18 лет.

**[0067]** В некоторых аспектах раскрытых способов пациенту вводят милбексиан или его фармацевтически приемлемую соль.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят милбексиан.

**[0069]** В других вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтически приемлемую соль милбексиана.

**[0070]** Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным, где соединение модифицируется путем получения ее кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот и основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли милбексиана могут быть синтезированы общепринятыми химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем проведения реакции милбексиана со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как

эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в источнике *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1990), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

**[0071]** В вариантах осуществления раскрытых способов, в которых вводят фармацевтически приемлемую соль милвексиана, указанное количество представлено в расчете на милвексиан. То есть вводят такое количество фармацевтически приемлемой соли, которое содержит указанное количество милвексиана. Например, введение 50 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли относится к введению либо 50 мг милвексиана, либо количества фармацевтически приемлемой соли милвексиана, которое содержит 50 мг милвексиана.

**[0072]** В некоторых аспектах раскрытых способов пациенту вводят общую суточную дозу от 50 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0073]** Используемый в настоящем документе термин «общая суточная доза» относится к общему количеству милвексиана, вводимого в день. Таким образом, общая суточная доза представляет совокупное количество, введенное во всех эпизодах дозирования в данный день. Например, если пациенту вводят по 25 мг милвексиана в каждый из двух эпизодов дозирования в данный день, то общая суточная доза в этот день составит 50 мг.

**[0074]** В некоторых вариантах осуществления, для любого способа, описанного в настоящем документе, вводят милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль, где общую суточную дозу вводят в виде единой дозы.

**[0075]** В некоторых вариантах осуществления единую суточную дозу можно вводить пациенту приблизительно один раз каждые 18-30 часов, один раз каждые 20-28 часов, один раз каждые 22-26 часов или один раз каждые 23-25 часов.

**[0076]** В других вариантах осуществления единую суточную дозу можно вводить пациенту приблизительно один раз каждые 20 часов, один раз каждые 21 час, один раз каждые 22 часа, один раз каждые 23 часа, один раз каждые 24 часа, один раз каждые 25 часов, один раз каждые 26 часов, один раз каждые 27 часов или один раз каждые 28 часов.

**[0077]** В других вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, вводят милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль, где общую суточную дозу вводят в виде разделенных доз.

**[0078]** В других вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, вводят милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль, где общую суточную дозу вводят в виде двух доз.

**[0079]** В некоторых вариантах осуществления, в которых общую суточную дозу вводят в виде двух доз, указанные дозы можно вводить пациенту приблизительно один раз каждые 8-16 часов, один раз каждые 9-15 часов, один раз каждые 10-14 часов или один раз каждые 11-13 часов.

**[0080]** В некоторых вариантах осуществления, в которых общую суточную дозу вводят в виде двух доз, указанные дозы можно вводить приблизительно один раз каждые 10 часов, один раз каждые 10,5 часов, один раз каждые 11 часов, один раз каждые 11,5 часов, один раз каждые 12 часов, один раз каждые 12,5 часов, один раз каждые 13 часов, один раз каждые 13,5 часов или один раз каждые 14 часов.

**[0081]** В других вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, вводят милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль, где общую суточную дозу вводят в виде более чем двух доз.

**[0082]** В некоторых вариантах осуществления для любого из способов, описанных в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере 10 последовательных дней.

**[0083]** В других вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить пациенту один или два раза в день каждый день в течение по меньшей мере 11 дней, по меньшей мере 12 дней, по меньшей мере 13 дней, по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года или по меньшей мере 5 лет.

**[0084]** В вариантах осуществления, в которых милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят для предупреждения общих событий венозной тромбоземболии (VTE) у пациента, перенесшего операцию по замене коленного или тазобедренного сустава, его можно вводить пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере 10 последовательных дней, по меньшей мере 11 последовательных дней, по меньшей мере 12 последовательных дней, по меньшей мере 13 последовательных дней или 14 последовательных дней.

**[0085]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят



в общей суточной дозе в диапазоне от 25 мг до 400 мг, такой как, например, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг.

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе в диапазоне от 50 мг до 400 мг, такой как, например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 25 мг.

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 50 мг.

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, составляющей по меньшей мере 50 мг.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 100 мг.

**[0092]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, составляющей по меньшей мере 100 мг.

**[0093]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 200 мг.

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, составляющей по меньшей мере 200 мг.

**[0095]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 400 мг.

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, составляющей по меньшей мере 400 мг.

**[0097]** В некоторых аспектах способов, описанных в настоящем документе, отсутствует дозозависимый ответ милвексиана на возникновение конечной точки «Любые события кровотечения» в течение 10-14-дневного периода лечения.

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, введение милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли пациенту не увеличивает количество случаев кровотечения у пациента, *например*, не увеличивает количество случаев кровотечения у пациента более чем на 1%, более чем на 2%, более чем на 3%, более чем на 4%, более чем на 5%, более чем на 6%, более чем на 7% или более чем на 8%.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в настоящем документе способов лечения или профилактики тромбоэмболического нарушения введение милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли пациенту не увеличивает количество случаев массивного кровотечения у пациента более чем на 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25% или 1,5%.

**[00100]** Следует понимать, что использование терминов «приблизительно» или «около», когда речь идет либо о количестве милвексиана (или его фармацевтически приемлемой соли), либо о временном интервале для введения милвексиана (или его фармацевтически приемлемой соли), может означать количество или временной интервал, то есть в пределах 5% (больше или меньше), или в пределах 7,5% (больше или меньше), или в пределах 10% (больше или меньше), или в пределах 12,5% (больше или меньше), или в пределах 15% (больше или меньше), или в пределах 17,5% (больше или меньше), или в пределах 20% (больше или меньше) любой указанной суммы или интервала времени.

**[00101]** Настоящее изобретение также направлено на следующие аспекты:

Аспект 1. Способ лечения или предупреждения венозного тромбоземболического нарушения, включающий: пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту общей суточной дозы от 25 мг до 400 мг милвексана или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 2. Способ в соответствии с аспектом 1, где общая суточная доза составляет от 50 мг до 400 мг.

Аспект 3. Способ в соответствии с аспектом 1, где общая суточная доза составляет 25 мг.

Аспект 4. Способ в соответствии с аспектом 1, где общая суточная доза составляет 50 мг.

Аспект 5. Способ в соответствии с аспектом 1, где общая суточная доза составляет 100 мг.

Аспект 6. Способ в соответствии с аспектом 1, где общая суточная доза составляет 150 мг.

Аспект 7. Способ в соответствии с аспектом 1, где общая суточная доза составляет 200 мг.

Аспект 8. Способ в соответствии с любым из аспектов 1-7, где общую суточную дозу вводят в виде единой дозы.

Аспект 9. Способ в соответствии с любым из аспектов 1-7, где общую суточную дозу вводят в виде разделенных доз.

Аспект 10. Способ в соответствии с аспектом 9, где общую суточную дозу вводят в виде двух доз.

Аспект 11. Способ в соответствии с любым из аспектов 1-10, где венозное тромбоземболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию или смерть.

Аспект 12. Способ в соответствии с аспектом 11, где венозное тромбоземболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен.

Аспект 13. Способ в соответствии с аспектом 11, где венозное тромбоземболическое нарушение представляет собой нефатальную легочную эмболию.

Аспект 14. Способ в соответствии с аспектом 11, где венозное тромбоземболическое нарушение представляет собой смерть.

Аспект 15. Способ предупреждения послеоперационных событий венозной тромбоземболии у пациента, восстанавливающегося после хирургического

вмешательства, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту суточной дозы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное введение приводит к тому, что пациент испытывает меньшее число послеоперационных событий венозной тромбоземболии, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг эноксапарина в день.

Аспект 16. Способ в соответствии с аспектом 15, где пациент восстанавливается после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, операции по замене коленного сустава или операции по замене тазобедренного сустава.

Аспект 17. Способ в соответствии с аспектом 15 или аспектом 16, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 50 мг.

Аспект 18. Способ в соответствии с аспектом 15 или аспектом 16, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг.

Аспект 19. Способ в соответствии с аспектом 15 или аспектом 16, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 150 мг.

Аспект 20. Способ в соответствии с аспектом 15 или аспектом 16, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 200 мг.

Аспект 21. Способ в соответствии с любым из аспектов 15-20, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде единой дозы.

Аспект 22. Способ по любому из аспектов 15-20, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде разделенных доз.

Аспект 23. Способ лечения или предупреждения венозного тромбоземболического нарушения, включающий: пероральное введение терапевтически эффективного количества милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли один или два раза в день нуждающемуся в этом пациенту, где частота случаев общих событий венозной тромбоземболии у пациента, получающего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью, составляет менее 25% с альфа 5%.

Аспект 24. Способ по аспекту 23, где частота случаев общих событий венозной тромбоземболии составляет менее 20%.

Аспект 25. Способ по аспекту 23, где частота случаев общих событий венозной тромбоземболии составляет менее 15%.

Аспект 26. Способ по аспекту 23, где частота случаев общих событий венозной тромбоземболии составляет менее 10%.

Аспект 27. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе в диапазоне от 50 мг до 400 мг.

Аспект 28. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг.

Аспект 29. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 50 мг.

Аспект 30. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 100 мг.

Аспект 31. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 150 мг.

Аспект 32. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 200 мг.

Аспект 33. Способ по аспекту 23, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 400 мг.

Аспект 34. Способ по любому из аспектов 23-33, где милвексиан вводят два раза в день.

Аспект 35. Способ по любому из аспектов 23-33, где милвексиан вводят один раз в день.

Аспект 36. Способ по любому из аспектов 23-35, где частота случаев венозной тромбоэмболии регистрируется дозозависимым образом без увеличения риска кровотечения по сравнению с эноксапаринном.

Аспект 37. Способ по любому из аспектов 23-36, где терапевтически эффективное количество, как доказано клинически, является эффективным в достижении менее 25% частоты случаев общих событий венозной тромбоэмболии у пациента, получающего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью.

Аспект 38. Применение пероральной дозированной формы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения венозного тромбоэмболического нарушения путем перорального введения нуждающемуся в этом пациенту общей суточной дозы от 25 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспект 39. Применение в соответствии с аспектом 38, где общая суточная доза составляет от 50 мг до 400 мг.

Аспект 40. Применение в соответствии с аспектом 38, где общая суточная доза составляет 25 мг.

Аспект 41. Применение в соответствии с аспектом 38, где общая суточная доза составляет 50 мг.

Аспект 42. Применение в соответствии с аспектом 38, где общая суточная доза составляет 100 мг.

Аспект 43. Применение в соответствии с аспектом 38, где общая суточная доза составляет 150 мг.

Аспект 44. Применение в соответствии с аспектом 38, где общая суточная доза составляет 200 мг.

Аспект 45. Применение в соответствии с аспектом из аспектов 38-44, где общую суточную дозу вводят в виде единой дозы.

Аспект 46. Применение в соответствии с любым из аспектов 38-44, где общую суточную дозу вводят в виде разделенных доз.

Аспект 47. Применение в соответствии с аспектом 46, где общую суточную дозу вводят в виде двух доз.

Аспект 48. Применение в соответствии с любым из аспектов 38-47, где венозное тромбозмболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию или смерть.

Аспект 49. Применение в соответствии с аспектом 48, где венозное тромбозмболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен.

Аспект 50. Применение в соответствии с аспектом 48, где венозное тромбозмболическое нарушение представляет собой нефатальную легочную эмболию.

Аспект 51. Применение в соответствии с аспектом 48, где венозное тромбозмболическое нарушение представляет собой смерть.

Аспект 52. Применение пероральной дозированной формы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для предупреждения послеоперационных событий венозной тромбозмболии у пациента, восстанавливающегося после хирургического вмешательства, где введение указанного лекарственного средства указанному пациенту приводит к тому, что пациент испытывает меньшее число послеоперационных событий венозной тромбозмболии, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг эноксапарина в день.

Аспект 53. Применение в соответствии с аспектом 52, где пациент восстанавливается после хирургического вмешательства на органах брюшной полости,

операции по замене коленного сустава или операции по эндопротезированию тазобедренного сустава.

Аспект 54. Применение в соответствии с аспектом 52 или аспектом 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 50 мг.

Аспект 55. Применение в соответствии с аспектом 52 или аспектом 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг.

Аспект 56. Применение в соответствии с аспектом 52 или аспектом 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 150 мг.

Аспект 57. Применение в соответствии с аспектом 52 или аспектом 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 200 мг.

Аспект 58. Применение в соответствии с любым из аспектов 52-57, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде единой дозы.

Аспект 59. Применение в соответствии с любым из аспектов 52-57, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде разделенных доз.

Аспект 60. Применение твердой дозированной формы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, адаптированного для введения пациенту один или два раза в день для лечения или предупреждения венозного тромбозмболического нарушения, где указанное введение приводит к частоте случаев общих событий венозной тромбозмболии у пациента, которая составляет менее 25% с альфа 5%.

Аспект 61. Применение по аспекту 60, где частота случаев общих событий венозной тромбозмболии составляет менее 20%.

Аспект 62. Применение по аспекту 60, где частота случаев общих событий венозной тромбозмболии составляет менее 15%.

Аспект 63. Применение по аспекту 60, где частота случаев общих событий венозной тромбозмболии составляет менее 10%.

Аспект 64. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе в диапазоне от 50 мг до 400 мг.

Аспект 65. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг.

Аспект 66. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 50 мг.

Аспект 67. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 100 мг.

Аспект 68. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 150 мг.

Аспект 69. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 200 мг.

Аспект 70. Применение по аспекту 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 400 мг.

Аспект 71. Применение по любому из аспектов 60-70, где милвексиан вводят два раза в день.

Аспект 72. Применение по любому из аспектов 60-70, где милвексиан вводят один раз в день.

Аспект 73. Применение по любому из аспектов 60-72, где частота случаев венозной тромбоземболии регистрируется дозозависимым образом без увеличения риска кровотечения по сравнению с эноксапаринном.

Аспект 74. Применение по любому из аспектов 60-73, где терапевтически эффективное количество, как доказано клинически, является эффективным в отношении достижения менее 25% частоты случаев общих событий венозной тромбоземболии у пациента, получающего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью.

**[00102]** Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты вариантам осуществления, описанным в настоящем документе.

**[00103]** Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и индивидуально указана как включенная в настоящее описание посредством ссылки.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1

**[00104]** Исследование милвексиана по сравнению с подкожным введением эноксапарина у участников, перенесших плановую хирургическую операцию по полной замене коленного сустава, проводили следующим образом.



**[00105]** Исследование представляло собой рандомизированное открытое, слепое по дозе исследуемого лекарственного средства, многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности милвексиана, перорального ингибитора фактора XIa, по сравнению с подкожным введением эноксапарина у субъектов, перенесших плановую хирургическую операцию по полной замене коленного сустава.

**[00106]** Целью данного исследования является определение эффективности милвексиана в отношении предупреждения общих событий венозной тромбоэмболии (VTE) (проксимального и/или дистального тромбоза глубоких вен [DVT] [бессимптомного, подтвержденного данными венографического исследования или объективно подтвержденного симптоматического], нефатальной легочной эмболии [PE] или любой смерти) во время периода лечения.

Тип исследования	Интервенционное
Фаза исследования	Фаза 2
Дизайн исследования	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное назначение Маскировка: одиночная (специалист по оценке результатов) Описание маскировки: группы лечения и режимы дозирования исследуемых лекарственных средств будут скрытыми. Первичная цель: предупреждение
Состояние	Артропластика, замена, колено
Введение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лекарственное средство: милвексиан 25 мг Участники будут получать милвексиан 25 мг (1 капсула 25 мг) BID (два раза в день) (в группе А) или один раз в день (в группе Е) перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</li> <li>• Лекарственное средство: милвексиан 50 мг Участники будут получать милвексиан 50 мг (2 капсулы по 25 мг) BID перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</li> <li>• Лекарственное средство: милвексиан 100 мг Участники будут получать милвексиан 100 мг (1 капсула 100 мг) BID перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</li> <li>• Лекарственное средство: милвексиан 200 мг Участники будут получать милвексиан 200 мг (2 капсулы</li> </ul>

	<p>по 100 мг) BID (в группе D) или один раз в день (в группе F) перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лекарственное средство: плацебо</li> </ul> <p>Участники будут получать плацебо, соответствующее милвексиану, перорально.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лекарственное средство: эноксапарин 40 мг</li> </ul> <p>Участники будут получать эноксапарин 40 мг один раз в день подкожно в течение 10-14 послеоперационных дней.</p>
Группы исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспериментальная группа: группа А: милвексиан 25 мг + плацебо BID</li> </ul> <p>Участники будут получать милвексиан 25 миллиграмм (мг) (1 капсула 25 мг) и 1 капсулу плацебо два раза в день (BID), перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лекарственное средство: милвексиан 25 мг</li> <li>○ Лекарственное средство: плацебо</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспериментальная группа: группа В: милвексиан 50 мг BID</li> </ul> <p>Участники будут получать милвексиан 50 мг (2 капсулы по 25 мг) BID перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введение: лекарственное средство: милвексиан 50 мг</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспериментальная группа: группа С: милвексиан 100 мг + плацебо BID</li> </ul> <p>Участники будут получать милвексиан 100 мг (1 капсула 100 мг) и 1 капсулу плацебо BID перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лекарственное средство: милвексиан 100 мг</li> <li>○ Лекарственное средство: плацебо</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспериментальная группа: группа D: милвексиан 200 мг BID</li> </ul> <p>Участники будут получать милвексиан 200 мг (2 капсулы по 100 мг) BID перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введение: лекарственное средство: милвексиан 200 мг</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспериментальная группа: группа E: милвексиан 25 мг</li> </ul>

	<p>один раз в день + плацебо</p> <p>Участники будут получать милвексиан 25 мг (1 капсула 25 мг) один раз в день, и 1 капсулу плацебо утром и 2 капсулы плацебо вечером, перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лекарственное средство: милвексиан 25 мг</li> <li>○ Лекарственное средство: плацебо</li> <li>● Экспериментальная группа: группа F: милвексиан 200 мг один раз в день + плацебо</li> </ul> <p>Участники будут получать милвексиан 200 мг (2 капсулы по 100 мг утром) один раз в день и 2 капсулы плацебо вечером перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лекарственное средство: милвексиан 200 мг</li> <li>○ Лекарственное средство: плацебо</li> <li>● Экспериментальная группа: группа G: милвексиан 50 мг один раз в день + плацебо</li> </ul> <p>Участники будут получать милвексиан 50 мг (2 капсулы по 25 мг утром) один раз в день и 2 капсулы плацебо вечером, перорально в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лекарственное средство: милвексиан 50 мг</li> <li>○ Лекарственное средство: плацебо</li> <li>● Активный препарат сравнения: группа I: эноксапарин 40 мг один раз в день</li> </ul> <p>Участники будут получать эноксапарин 40 мг один раз в день подкожно в течение 10-14 послеоперационных дней.</p> <p>Введение: лекарственное средство: эноксапарин 40 мг</p>
Набор участников	1242
Критерии пригодности	<p>Критерии включения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Стабилен с медицинской точки зрения и подходит для антикоагулянтной профилактики, что определяется исследователем на основании физического осмотра, истории болезни и показателей жизненно важных функций, выполненных как часть обследования перед плановой</li> </ul>

	<p>операцией по полной замене коленного сустава (ТКР)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стабилен с медицинской точки зрения и подходит для антикоагулянтной профилактики на основании результатов клинических лабораторных исследований, выполненных с учетом местных стандартов медицинской помощи как часть обследования перед плановой операцией ТКР</li> <li>• Намерен пройти плановую первичную одностороннюю операцию ТКР.</li> <li>• Женщина должна быть: а) не детородного потенциала; б) детородного потенциала и использовать высокоэффективный метод контрацепции (частота неудач менее [<math>&lt;</math>]1 процента [%] в год при последовательном и правильном использовании) и соглашается продолжать использовать высокоэффективный метод в течение всего периода приема исследуемого лекарственного средства милвексиана плюс 5 периодов полувыведения исследуемого лекарственного средства плюс 30 дней (продолжительность овуляторного цикла), в общей сложности 34 дня после завершения лечения, пройти тест на беременность (сыворотка или моча) перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства</li> <li>• Желание и возможность соблюдать ограничения образа жизни, указанные в этом протоколе.</li> </ul> <p>Критерий исключения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• История любого состояния, при котором, по мнению исследователя, не рекомендуется использование низкомолекулярного гепарина (LMWH) (например, предшествующая аллергическая реакция, клиренс креатинина <math>&lt;</math>30 миллилитров в минуту [мл/мин]).</li> <li>• История тяжелой печеночной недостаточности</li> <li>• Планируемая двусторонняя повторная операция или однополюсная процедура</li> <li>• Невозможность пройти венографию (например, из-за аллергии на контрастные вещества, плохого венозного доступа или нарушения функции почек, что может повысить риск развития контраст-индуцированной нефропатии)</li> <li>• Известная ранее легочная эмболия (PE) или тромбоз глубоких вен (DVT) в любой нижней конечности</li> </ul>
Пол/гендер	Пол, пригодный для исследования: Все
Возраст	50 лет и старше (взрослый, пожилой взрослый)
Прием здоровых добровольцев	Нет

<p>Первичные конечные точки исследования</p>	<p>Количество участников с общими событиями венозной тромбоземболии (VTE) [Временные рамки: до 14 дней]</p> <p>Общие события VTE была определены как совокупность проксимального и/или дистального тромбоза глубоких вен (DVT) (бессимптомного, подтвержденного венографией оперированной ноги, или объективно подтвержденного симптоматического), нефатальная легочная эмболия (PE) или любая смерть.</p>
<p>Вторичные конечные точки исследования</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с любым эпизодом кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> <li>• Любой эпизод кровотечения определяется как совокупность эпизодов массивного, клинически значимого немассивного и/или минимального кровотечения.</li> <li>• Число участников с общими событиями VTE [временные рамки: до 6-й недели]</li> <li>• Общие события VTE определяются как совокупность проксимального и/или дистального тромбоза глубоких вен (DVT) (бессимптомного, подтвержденного венографией оперированной ноги, или объективно подтвержденного симптоматического), нефатальная легочная эмболия (PE) или любая смерть.</li> <li>• Количество участников с любым эпизодом кровотечения [временные рамки: до 6-й недели]</li> </ul> <p>Любой эпизод кровотечения определяется как совокупность эпизодов массивного, клинически значимого немассивного и/или минимального кровотечения.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с совокупностью эпизодов массивного и клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 6-й недели]</li> </ul> <p>Эпизоды кровотечения, состоящие из эпизодов массивного и клинически значимого немассивного кровотечения, будут оцениваться до 6-й недели.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с эпизодами массивного кровотечения [временные рамки: до 6-й недели]</li> </ul> <p>Массивное кровотечение определяется как: кровотечение со смертельным исходом; кровотечение, которое является симптоматическим и возникает в критической области или органе и/или; внеоперационное кровотечение, вызывающее падение уровня гемоглобина на 20 грамм на литр (г/л) (1,24 миллимоль на литр [ммоль/л]) или более, или приводящее к переливанию 2 или более единиц цельной крови или эритроцитов с временной ассоциацией в течение 24-48 часов с кровотечением, и/или; кровотечение в области хирургического вмешательства,</p>

	<p>которое требует повторного вмешательства, открытое, артроскопическое, эндоваскулярное или гемартроз, приводящее к длительной госпитализации, или глубокой раневой инфекции и/или; кровотечение в области хирургического вмешательства, которое является неожиданным и длительным и/или достаточно сильным, чтобы вызвать гемодинамическую нестабильность.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с эпизодами клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 6 недели]</li> </ul> <p>Клинически значимое немассивное кровотечение определяется как острое клинически явное кровотечение, которое не удовлетворяет дополнительным критериям, необходимым для определения кровотечения как массивного кровотечения, и соответствует как минимум одному из следующих критериев: носовое кровотечение (носовое кровотечение), желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, кровоподтеки/экхимозы, кровохарканье, гематома.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с событиями минимального кровотечения [временные рамки: до 6-й недели]</li> </ul> <p>Любое явное кровотечение, не отвечающее критериями массивного или клинически значимого немассивного кровотечения, будет оцениваться как минимальное кровотечение.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с тяжелой VTE [временные рамки: до 14 дней и до 6 недели]</li> </ul> <p>Тяжелая VTE представляет собой сочетание бессимптомного или симптоматического проксимального DVT, PE, или любую смерть.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с проксимальным и/или дистальным тромбозом глубоких вен (DVT) [Временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели]</li> </ul> <p>Будет оценено количество участников с проксимальным и/или дистальным тромбозом глубоких вен (DVT). Бессимптомный DVT, подтвержденный венографией оперированной ноги или объективно подтвержденный симптоматический.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с нефатальной легочной эмболией (PE) [временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели]</li> </ul> <p>Будет оценено количество участников с нефатальной легочной эмболией (PE). У всех участников с симптомами PE будет выполнена спиральная компьютерная томография (СТ), ангиография легких или перфузионно-вентиляционная сцинтиграфия легких в сочетании с</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>рентгенографией грудной клетки.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Число участников со смертельными исходами [временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели] Будет сообщено число участников со смертельным исходом.</li> <li>• Кажущийся клиренс (CL/F) милвексиана [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день] Клиренс лекарственного средства представляет собой показатель скорости, с которой лекарственное средство метаболизируется или выводится в результате нормальных биологических процессов. Клиренс, достигнутый после перорального приема дозы (кажущийся клиренс при пероральном приеме), зависит от доли абсорбированной дозы.</li> <li>• Кажущийся объем распределения (V/F) милвексиана [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день] V/F определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения желаемой концентрации лекарственного средства в сыворотке.</li> <li>• Влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на кажущийся клиренс (CL/F) [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день] Будет оценено влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на кажущийся клиренс (CL/F).</li> <li>• Влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на кажущийся объем распределения (V/F) [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после введения дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день] Будет оценено влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на V/F.</li> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и общими событиями VTE [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и общими событиями VTE будет определяться с использованием методик множественного сравнения и подхода моделирования (MCP-Mod).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и совокупной частотой массивного или клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и совокупной частотой массивного или клинически значимого немассивного кровотечения будет определяться с использованием подхода MCP-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами массивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами массивного кровотечения будет определяться с использованием подхода MCP-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами клинически значимого немассивного кровотечения будет определяться с использованием подхода MCP-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами минимального кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами минимального кровотечения будет определяться с использованием подхода MCP-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между воздействием милвексиана и общими событиями VTE [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между воздействием милвексиана и общими событиями VTE, определенная с помощью анализа «воздействие-реакция».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между воздействием милвексиана и совокупностью эпизодов массивного или клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между воздействием милвексиана и совокупностью эпизодов массивного или клинически значимого немассивного кровотечения, определенная с помощью анализа «воздействие-реакция».</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>Вторичные конечные точки исследования</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с любым эпизодом кровотечения [временные рамки: до 14 дней] Любой эпизод кровотечения определяется как совокупность эпизодов массивного, клинически значимого немассивного и/или незначительного кровотечения.</li> <li>• Число участников с общими событиями VTE [временные рамки: до 6-й недели] Общие события VTE определяются как совокупность проксимального и/или дистального тромбоза глубоких вен (DVT) (бессимптомного, подтвержденного путем оценки методом венографии оперированной ноги или объективно подтвержденного симптоматического), нефатальная легочная эмболия (PE) или любая смерть.</li> <li>• Количество участников с любым эпизодом кровотечения [временные рамки: до 6-й недели] Любой эпизод кровотечения определяется как совокупность эпизодов массивного, клинически значимого немассивного и/или незначительного кровотечения.</li> <li>• Количество участников с совокупностью эпизодов массивного и клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 6-й недели] Эпизоды кровотечения, состоящие из эпизодов массивного и клинически значимого немассивного кровотечения, будут оцениваться до 6-й недели.</li> <li>• Количество участников с эпизодами массивного кровотечения [временные рамки: до 6-й недели] Массивное кровотечение определяется как: фатальное кровотечение; кровотечение, которое является симптоматическим и возникает в критической области или органе и/или; кровотечение вне области хирургического вмешательства, вызывающее падение уровня гемоглобина на 20 грамм на литр (г/л) (1,24 миллимоль на литр [ммоль/л]) или более, или приводящее к переливанию 2 или более единиц цельной крови или эритроцитов с временной связью в течение 24-48 часов с кровотечением, и/или; кровотечение в области хирургического вмешательства, требующее повторного открытого, артроскопического, эндоваскулярного вмешательства, или гемартроз, приводящий к длительной госпитализации или глубокой раневой инфекции, и/или; кровотечение в области хирургического вмешательства, которое является неожиданным и продолжительным и/или достаточно большим, чтобы вызвать гемодинамическую нестабильность.</li> <li>• Количество участников с эпизодами клинически</li> </ul>
----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 6-й недели]</p> <p>Клинически значимое немассивное кровотечение определяется как острое клинически явное кровотечение, которое не удовлетворяет дополнительным критериям, необходимым для того, чтобы кровотечение было определено как массивное кровотечение, и соответствует по меньшей мере 1 из следующих критериев: эпистакс (носовое кровотечение), желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, синяки/экхимозы, кровохарканье, гематомы.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с эпизодами минимального кровотечения [временные рамки: до 6-й недели]</li> </ul> <p>Любой эпизод кровотечения, не отвечающий критериям массивного или клинически значимого немассивного, будет зарегистрирован как эпизод минимального кровотечения.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с массивной VTE [временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели]</li> </ul> <p>Массивная VTE представляет собой совокупность бессимптомного или симптоматического проксимального DVT, PE, или любую смерть.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с проксимальным и/или дистальным тромбозом глубоких вен (DVT) [Временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели]</li> </ul> <p>Будет оценено количество участников с проксимальным и/или дистальным тромбозом глубоких вен (DVT). Бессимптомный DVT, подтвержденный данными венографии оперированной ноги или объективно подтвержденный симптоматический.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество участников с нефатальной легочной эмболией (PE) [Временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели]</li> </ul> <p>Будет оценено количество участников с нефатальной легочной эмболией (PE). У всех участников с симптомами PE будет выполнена спиральная компьютерная томография (СТ), ангиография легких или перфузионно-вентиляционная сцинтиграфия легких в сочетании с рентгенографией грудной клетки.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Число участников со смертельным исходом [Временные рамки: до 14 дней и до 6-й недели]</li> </ul> <p>Будет сообщено число участников со смертельным исходом.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кажущийся клиренс (CL/F) милвексана [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы;</li> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день]

Клиренс лекарственного средства представляет собой показатель скорости, с которой лекарственное средство метаболизируется или выводится в результате нормальных биологических процессов. Клиренс, достигнутый после перорального приема дозы (кажущийся клиренс при пероральном приеме), зависит от доли абсорбированной дозы.

- Кажущийся объем распределения (V/F) милвексиана [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день]

V/F определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения желаемой концентрации лекарственного средства в сыворотке.

- Влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на кажущийся клиренс (CL/F) [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день]

Будет оценено влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на кажущийся клиренс (CL/F).

- Влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на кажущийся объем распределения (V/F) [временные рамки: день 1: через 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 2; день 4: через 0, 2, 4 и 12 часов после приема дозы; день 7; и с 10-го дня по 14-й день]

Будет оценено влияние выбранных демографических или лабораторных показателей (например, пола, возраста, веса) на V/F.

- Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и общими событиями VTE [временные рамки: до 14 дней]

Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и общими событиями VTE будет определяться с использованием методик множественного сравнения и подхода моделирования (MCP-Mod).

- Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и совокупностью эпизодов массивного или клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]

	<p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и совокупностью эпизодов массивного или клинически значимого немассивного кровотечения будет определяться с использованием подхода МСР-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами массивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами массивного кровотечения будет определяться с использованием подхода МСР-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами клинически значимого немассивного кровотечения будет определяться с использованием подхода МСР-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами минимального кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями доз милвексиана и эпизодами минимального кровотечения будет определяться с использованием подхода МСР-Mod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между воздействием милвексиана и общими событиями VTE [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между воздействием милвексиана и общими событиями VTE, определенная с помощью анализа «воздействие-реакция».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимосвязь между уровнями воздействия милвексиана и совокупностью эпизодов массивного или клинически значимого немассивного кровотечения [временные рамки: до 14 дней]</li> </ul> <p>Взаимосвязь между уровнями воздействия милвексиана и совокупностью эпизодов массивного или клинически значимого немассивного кровотечения, определяемая с помощью анализа «воздействие-реакция».</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**[00107]** Данное исследование представляло собой исследование по определению дозы прямого ингибитора фактора XIa милвексиана. Цель исследования состояла в оценке безопасности, переносимости и эффективности милвексиана при различных пероральных дозах (два раза в день (BID или bid) и один раз в день (QD или

qd)) по сравнению с подкожным введением эноксапарина 40 мг при профилактике венозной тромбоемболии.

## СПОСОБЫ

**[00108]** Исследование представляет собой открытое двойное слепое рандомизированное, контролируемое по активному препарату, многоцентровое исследование с подбором дозы милвексиана фазы 2 у субъектов, перенесших первичное плановую одностороннюю хирургическую операцию по тотальному эндопротезированию коленного сустава (TKR). В исследовании использовали проспективный рандомизированный открытый дизайн с маскированием конечных точек (PROBE).

**[00109]** Были рандомизированы 1242 субъекта. Пациенты были рандомизированы на группы лечения, которые включали милвексиан или эноксапарин. Характеристики субъектов в группах милвексиана и эноксапарина были сбалансированными и типичными для субъектов в аналогичных исследованиях.

**[00110]** В общей сложности имелось 8 групп лечения на протяжении всего исследования: 4 режима дозирования милвексиана в диапазоне от 25 до 200 мг два раза в день, 3 режима дозирования милвексиана один раз в день 25, 50, 200 мг, и контрольная группа, получавшая эноксапарин 40 мг один раз в день. Группа четырех режимов дозирования милвексиана два раза в день, и группа дозирования милвексиана 200 мг один раз в день не прерывали исследование, что позволило рандомизировать 150 субъектов в каждой группе. Контрольная группа эноксапарина также завершила заранее установленную рандомизацию 300 субъектов. Режим дозирования милвексиана в дозе 25 мг один раз в день был приостановлен неослепленным Операционным комитетом (Operations Committee, OC), ответственным за рассмотрение текущих данных по безопасности и эффективности у распределенных по группам лечения субъектов примерно каждые 3-8 недель, во время Ad Hoc промежуточного анализа (IA); набор в группу лечения, получавшую 25 мг милвексиана один раз в день, был сокращен до 34 субъектов. Тогда изменение протокола позволило инициировать режим дозирования 50 мг милвексиана один раз в день. Согласно последующей рекомендации OC, соотношение рандомизации было модифицировано, что позволило группе, получавшей 50 мг милвексиана один раз в день, достичь полного набора из 150 рандомизированных субъектов. На **фигуре 1** представлен дизайн исследования, включая количество субъектов, рандомизированных в каждую группу исследования.

**[00111]** Исследование состояло из трех фаз: фаза 30-дневного скрининга перед хирургической операцией ТKR, фаза введения дозы в течение 10-14 дней после операции (средняя продолжительность лечения как для групп, получавших лечение милвексианом, так и для групп, получавших лечение эноксапарином, составила 11,7 дней), и 4-недельная фаза последующего наблюдения. Первую дозу милвексиана вводили через 12-24 часа после хирургической операции, что определялось как начало закрытия раны.

Пациенты

**[00112]** Пациенты, подвергающиеся плановой односторонней тотальной артропластике коленного сустава, соответствовали критериям участия, если они находились в возрасте 50 лет или старше, планировали подвергнуться плановой первичной односторонней операции ТKR, а также были стабильными с медицинской точки зрения и подходящими кандидатами для антикоагулянтной профилактики на основании клинических лабораторных исследований, проведенных в рамках местных стандартов медицинской помощи как часть скрининга перед плановой операцией ТKR. Основными критериями исключения были противопоказания к эноксапарину (например, клиренс креатина <30 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность в анамнезе или предшествующая венозная тромбоэмболия, необходимость постоянной антитромботической терапии, отличной от аспирина (100 мг в день или меньше), или невозможность пройти венографию.

Рандомизация и лечение в рамках исследования

**[00113]** Адаптивный дизайн использовали для оптимизации набора пациентов для оценки зависимости «доза-эффект». Количество режимов дозирования, возможность применения дополнительных режимов дозирования один раз в день и соотношение рандомизации были основаны на результатах периодических обзоров и промежуточного анализа. Первоначально пациентов, соответствующих критериям участия, случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1:1:1:2 в одну из семи параллельных групп лечения, которые включали четыре режима приема милвексиана два раза в день (25 мг, 50 мг, 100 мг или 200 мг), два режима приема милвексиана один раз в день (25 мг или 200 мг) и эноксапарин, соответственно (фигура 1). Рандомизацию выполняли после хирургического вмешательства с использованием централизованной интерактивной системы веб-ответа и стратифицировали по географическому региону исследовательских центров.

**[00114]** Пероральный прием милвексиана или соответствующего плацебо начинали через 12-24 часа после хирургического вмешательства. Эноксапарин вводили подкожно в дозе 40 мг один раз в день и начинали либо вечером накануне, либо через 12-24 часа после хирургического вмешательства. Лечение милвексианом или эноксапарином проводили в течение 10-14 дней после хирургического вмешательства.

#### Результаты исследования

**[00115]** Главным показателем эффективности являлась венозная тромбоэмболия, определяемая как совокупность бессимптомного тромбоза глубоких вен (выявляемого при обязательной односторонней венографии, выполняемой через 10-14 дней после хирургического вмешательства), подтвержденной симптоматической венозной тромбоэмболии (симптоматический тромбоз глубоких вен ног или нефатальная легочная эмболия), или смерть. Односторонняя венография, выполняемая только на оперированной ноге, выявляет более 90% тромбозов глубоких вен у пациентов, подвергшихся односторонней артропластике коленного сустава, и снижает риск для пациента (Buller et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232-40; Fuji et al., A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2010;8:2458-68).

**[00116]** Основными главными вторичными показателями эффективности являлись: (a) проксимальный тромбоз глубоких вен (симптоматический или бессимптомный), (b) дистальный тромбоз глубоких вен (симптоматический или бессимптомный), (c) нефатальная легочная эмболия, и (d) смерть. Поисковым показателем эффективности являлась степень венозного тромбоза при венографии, которая оценивалась комитетом по вынесению решений с использованием заранее определенных категорий.

**[00117]** Основным показателем безопасности являлось любое кровотечение, которое определялось как совокупность массивного, клинически значимого немассивного и минимального кровотечения. Вторичными показателями безопасности являлись: (a) массивное кровотечение, (b) клинически значимое немассивное кровотечение, (c) клинически значимое кровотечение, определяемое как совокупность массивного и клинически значимого немассивного кровотечения, и (d) минимальное кровотечение. Кровотечение классифицировали как массивное, если оно было явным и сопровождалось снижением уровня гемоглобина на 2 г/дл или более, или

требовало переливания 2 или более единиц крови с временной ассоциацией в течение 24-48 часов после кровотечения; или если это произошло в критической области или органе или способствовало смерти. Кровотечение в области хирургического вмешательства считалось массивным только в том случае, если оно требовало вмешательства; вызывало гемодинамическую нестабильность; или вызывало гемартроз, который задерживал мобилизацию или заживление ран и приводил к длительной госпитализации или глубокой раневой инфекции. Явное кровотечение, не отвечающее критериям массивного кровотечения, но требующее медицинского обследования или вмешательства, или имевшее клинические последствия, классифицировалось как клинически значимое немассивное кровотечение. Кровотечение, не отвечающее критериям массивного или клинически значимого немассивного кровотечения, классифицировалось как минимальное кровотечение (Schulman et al., Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202-4).

#### Активный надзор и последующее наблюдение

**[00118]** Пациентов оценивали в течение 30 дней до хирургического вмешательства, во время рандомизации и после хирургического вмешательства в дни 1, 4, 7 и с 10 по 14, а также через 6 недель ( $\pm 10$  дней). Пациентов просили сообщать о симптомах, указывающих на венозную тромбоэмболию или кровотечение.

#### Лабораторные измерения

**[00119]** Активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время измеряли в центральной лаборатории с использованием Actin FS и Innovin, соответственно (Siemens Healthcare, Tarrytown, NY). Соотношения активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени рассчитывали путем деления послеоперационных значений на значения, измеренные до хирургического вмешательства. Первичный показатель эффективности был нацелен на режимы дозирования милвексиана два раза в день, поскольку имея период полувыведения около 11 часов, милвексиан подходит для дозирования два раза в день.

#### Статистический анализ

**[00120]** Доказательство эффективности определяется либо как статистически значимый дозозависимый эффект, либо как частота событий первичной конечной точки для объединенных групп, получающих милвексиан два раза в день, которая статистически ниже 30% с 95% доверительным интервалом (95% CI,



односторонний альфа 5%) по данным сетевого мета-анализа. Данные сетевого мета-анализа позволяют оценить частоту случаев общих событий VTE при приеме плацебо, составляющую 50% (95% CI, 40, 60). Для целей исследования была выбрана более консервативная частота случаев, составляющая 30% (95% верхняя граница для эноксапарина в сетевом мета-анализе).

**[00121]** Первичный анализ эффективности проводился в модифицированной «intention-to-treat» популяции, которая включала всех пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства и имеющих поддающуюся оценке венограмму в заранее определенном временном окне, документированное событие симптоматической венозной тромбоземболии или фатальное событие. Частоту случаев венозных тромбоземболий в объединенных группах, получавших милвексиан два раза в день, сравнивали с 30% с использованием биномиального теста. Данные, подтверждающие дозозависимую тенденцию при режимах дозирования милвексиана два раза в день, оценивали с помощью системы MCP-Mod с использованием заранее заданных моделей (Pinheiro et al., Model-based dose finding under model uncertainty using general parametric models. *Statistics in Medicine* 2014;33:1646-61). Для анализа основных вторичных результатов эффективности, соотношение рисков и соответствующий доверительный интервал для каждой группы, получавшей милвексиан, по сравнению с эноксапарином рассчитывали с использованием метода Кокрана-Мантеля-Хензеля, при этом регион проведения исследования использовали в качестве фактора стратификации.

**[00122]** Анализ результатов оценки безопасности проводили в выборке для анализа безопасности, которая включала всех рандомизированных пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства; время проведения анализа включало период лечения плюс 2 дня. Для каждого исхода в виде кровотечения частоту случаев в каждой группе, получавшей милвексиан, сравнивали с частотой случаев в группе, получавшей эноксапарин, с помощью тех же способов, которые использовали для оценки вторичных результатов оценки эффективности. Метод Каплана-Мейера использовали для оценки времени до первого возникновения любого кровотечения при приеме милвексиана или эноксапарина.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники

**[00123]** В общей сложности 1242 субъекта были рандомизированы, и все они были включены в выборку для ИТТ-анализа. Из 1242 субъектов 1219 (98,1%)

субъектов получали по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, поэтому вошли в выборку для анализа безопасности. Кроме того, 1048 (84,4%) субъектов были включены в выборку для анализа mITT-СЕС (день 14). В выборке для ITT-анализа 1230 (99,0%) субъектов завершили исследование, и 12 (1,0%) субъектов досрочно прекратили участие в исследовании (11 [0,9%] из-за прекращения участия субъектов в исследовании и 1 [0,1%] из-за смерти). В выборке для анализа безопасности 1162 (95,3%) субъекта завершили лечение в рамках исследования, и 57 (4,7%) субъектов преждевременно прервали лечение в рамках исследования (35 [2,9%] из-за нежелательных явлений, 16 [1,3%] из-за отказа субъекта от дальнейшего лечения в рамках исследования, 1 [0,1%] из-за смерти и 5 [0,4%] по другим причинам). Как показано в таблице 1, в выборке для ITT-анализа 366 (29,5%) субъектов были мужчинами, и 1081 (87,5%) субъектов были белыми. Средний (SD) возраст составил 68,0 (8,02), и медиана возраста составила 68,0. Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группами. Исходные характеристики представлены на **фигуре 1** и в **таблице 1**.

Таблица 1. Исходные характеристики										
	25 мг QD	50 мг QD	25 мг BID	50 мг BID	200 мг QD	100 мг BID	200 мг BID	Объемная	ENOX	Всего
Модифицированная популяция с назначенным лечением (intention-to-treat population, ITT): количество, N	34	150	153	150	149	152	153	941	301	1242
Возраст, лет										
Количество, N	34	150	153	150	149	152	153	941	301	1242
Средний возраст (SD)	68,1 (5,74)	67,9 (8,03)	68,4 (8,49)	68,8 (8,17)	68,0 (8,25)	67,0 (8,00)	68,6 (7,76)	68,1 (8,04)	67,8 (7,97)	68,0 (8,02)
50-<65 лет	9 (26,5%)	51 (34,0%)	47 (30,7%)	43 (28,7%)	51 (34,2%)	55 (36,2%)	49 (32,0%)	305 (32,4%)	104 (34,6%)	409 (32,9%)
>=65 лет	25 (73,5%)	99 (66,0%)	106 (69,3%)	107 (71,3%)	98 (65,8%)	97 (63,8%)	104 (68,0%)	636 (67,6%)	197 (65,4%)	833 (67,1%)
Пол										

Количество, N	34	150	153	150	149	152	153	941	301	1242
Женский	24 (70,6%)	107 (71,3%)	113 (73,9%)	108 (72,0%)	108 (72,5%)	102 (67,1%)	106 (69,3%)	668 (71,0%)	208 (69,1%)	876 (70,5%)
Мужской	10 (29,4%)	43 (28,7%)	40 (26,1%)	42 (28,0%)	41 (27,5%)	50 (32,9%)	47 (30,7%)	273 (29,0%)	93 (30,9%)	366 (29,5%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>										
Количество, N	33	150	150	149	145	148	148	923	295	1218
Среднее значение (SD)	31,7 (6,94)	30,4 (5,67)	31,5 (5,29)	30,4 (5,89)	31,6 (5,65)	31,4 (5,22)	31,4 (5,86)	31,2 (5,66)	30,7 (5,70)	31,0 (5,67)
Пониженная масса <18,5	0	0	0	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)	3 (0,3%)	2 (0,7%)	5 (0,4%)
Продолжите- льность операции – ч										
Медиана	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4		1,4	
Диапазон	0,8-2,8	0,6-3,3	0,5-3,5	0,7-3,1	0,7-3,5	0,5-6,6	0,6-2,8		0,4-3,5	
Время после операции до способности передвигаться – дни										
Медиана	1	1	1	1	1	1	1		1	
Диапазон	0-4	0-4	0-3	0-3	0-6	0-4	0-4		0-4	
Исходное активированное частичное тромбопласти- новое время – сек										
Медиана	26	26	26	27	26	26	26		26	
Межквартильный диапазон	25-28	25-29	24-28	25-29	25-28	25-28	24-28		25-28	
Выборка для анализа безопасности Кол-во пациентов	33	150	148	148	147	149	148		296	
Время после операции до										

введения милвексиана или эноксапарина – ч										
Медиана	22	22	22	22	23	22	22		22	
Диапазон	13-25	13-26	13-26	13-26	14-26	13-25	12-26		7-34	
Продолжительность лечения милвексианом или эноксапарином – дни										
Медиана	12	13	12	12	12	12	12		12	
Диапазон	9-14	6-16	1-16	2-16	1-16	4-17	4-16		1-15	

- (i). Средний возраст был сопоставим между объединенной группой, получавшей милвексиан, и группой, получавшей эноксапарин ((68,1 против 67,8 лет).
- (ii). Приблизительно 2/3 субъектов были в возрасте  $\geq 65$  лет, 67,6% в объединенной группе, получавшей милвексиан, и 65,4% в группе, получавшей эноксапарин.
- (iii). Большинство субъектов составляли женщины: 71% в объединенной группе, получавшей милвексиан, и 69,1% в группе, получавшей эноксапарин.
- (iv). Средний BMI был сопоставим между объединенной группой, получавшей милвексиан ( $31,2 \text{ кг/м}^2$ ), и группой, получавшей эноксапарин ( $30,7 \text{ кг/м}^2$ ).
- (v). Большинство субъектов имели BMI  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ : 54,4% в группе, получавшей милвексиан, и 49,5% в группе, получавшей эноксапарин. Милвексиан в дозе 25 мг два раза в день и 100 мг два раза в день показал немного более высокий показатель BMI  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ , 62,0% и 60,8.
- (vi). Нормальный диапазон активированного частичного тромбопластинового времени составляет от 22 до 29 сек.

Эффективность – Предупреждение общих событий венозной тромбоэмболии (VTE)

**[00124]** Поддающиеся оценке венограммы получали у 1047 из 1219 пациентов (86%), которые получали исследуемое лекарственное средство (фигура 1). Данное исследование подтверждает концепцию того, что милвексиан является эффективным антитромботическим средством. См., например, Ting et al., *Phase II clinical development of new drugs*. pp. iv-v, 5-10 New York: Springer; 2017. Милвексиан значительно снижал частоту случаев венозной тромбоэмболии после плановой артропластики коленного сустава дозозависимым образом при применении обоих

режимов лечения, как два раза в день, так и один раз в день. Текущие данные свидетельствуют о том, что послеоперационный милвексиан обеспечивает эффективную тромбопрофилактику венозной тромбоэмболии.

**[00125]** Показатели эффективности представлены в **таблице 2**. В группах, получавших милвексиан два раза в день, главный показатель эффективности наблюдался у 27 из 129 пациентов (21,0%), у 14 из 124 пациентов (11,3%), у 12 из 134 пациентов (9,0%) и у 10 из 131 пациента (7,6%), получавших 25 мг, 50 мг, 100 мг или 200 мг милвексиана (суммарные суточные дозы милвексиана 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг), соответственно (**таблица 2**); результаты соответствовали статистически значимому ответу на дозу ( $P=0,0004$  (односторонний)). Главный показатель эффективности наблюдался у 63 из 518 пациентов (12,2%), получавших милвексиан два раза в день; показатель значительно ниже ( $P<0,0001$  (односторонний)), чем заранее установленный контрольный показатель, равный 30%. Таким образом, оба критерия эффективности были соблюдены.

**[00126]** Наблюдался статистически значимый ( $P=0,0003$  (односторонний)) дозозависимый эффект для главного показателя эффективности при режимах дозирования милвексиана один раз в день (**таблица 2**).

**[00127]** Первичной целью исследования являлось определение эффективности милвексиана в отношении предупреждения общих событий VTE. Общие события VTE определялись как проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен ((DVT); бессимптомный, подтвержденный венографией или объективно подтвержденный симптоматический), нефатальная легочная эмболия (PE) или любая смерть в течение 10-14-дневного периода лечения. Доказательство эффективности определялось либо как статистически значимый дозозависимый эффект, либо как частота событий первичной конечной точки для объединенных групп, получавших милвексиан два раза в день, которая была статистически ниже 30%. Исследование достигло этой первичной цели по общим событиями VTE для объединенных режимов дозирования милвексиана два раза в день по сравнению с заранее установленной целью 30% (со статистически значимым снижением общих событий VTE ( $p<0,0001$  (односторонний))).

**[00128]** Из 1242 рандомизированных субъектов в исследовании 1048 (84%) имели поддающуюся оценке венограмму, проведенную для оценки возникновения VTE. Из этих 1048 субъектов, *например*, «анализируемой выборки», общие события VTE были зарегистрированы у 108 (13,6%) из 796 субъектов, получавших милвексиан

(все вместе взятые группы, получавшие дозу/режим дозирования милвексиана), у 63 (12,2%) из 518 субъектов, получавших режим дозирования милвексиана два раза в день, и у 54 (21,4%) из 252 пациентов, получавших эноксапарин (относительный риск 0,64 (95% CI 0,48-0,85) для объединенного милвексиана по сравнению с эноксапарином; относительный риск 0,57 (95% CI 0,41-0,79) для милвексиана два раза в день по сравнению с эноксапарином).

**Таблица 2:** Событие первичной эффективности и компонент массивной VTE – относительный риск и доверительный интервал для сравнения между милвексианом и эноксапарином (Епох). Подтвержденные СЕС, mITT, на 14-й день.

Результаты	Епох	Милвексиан						
		Режим дозирования два раза в день (BID)				Режим дозирования один раз в день		
		25 мг	50 мг	100 мг	200 мг	25 мг	50 мг	200 мг
Количество оцененных пациентов	252	129	124	134	131	28	127	123
Общие события VTE n (%)		27 (20,9%)	14 (11,3%)	12 (9,0%)	10 (7,6%)	7 (25,0%)	30 (23,6%)	8 (6,5%)
RR (95%CI) против эноксапарина	54 (21,4%)	0,97 (0,65-1,45)	0,53 (0,31-0,90)	0,42 (0,23-0,76)	0,37 (0,19-0,69)	1,00 (0,51-1,97)	1,15 (0,78-1,70)	0,30 (0,15-0,62)
Массивная VTE n (%)	4 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	0	0	2 (1,6%)	0

Сокращения: RR = относительный риск; CI = 95% доверительный интервал частоты возникновения; для расчета RR использовали метод Кокрана-Мантеля-Хензеля с регионом в качестве фактора стратификации; VTE = венозная тромбоземболия; DVT – тромбоз глубоких вен.

**[00129]** Как показано на **фигуре 2** и в **таблице 2**, для общих событий VTE статистически значимые дозозависимые эффекты наблюдались при 4 режимах дозирования милвексиана два раза в день ( $p = 0,0004$  (односторонний)) и 3 режимах дозирования один раз в день ( $p = 0,0003$  (односторонний)). Статистически значимое снижение VTE возникало при режимах дозирования 50 мг, 100 мг и 200 мг два раза в день и 200 мг один раз в день по сравнению с эноксапарином, в то время как дозы 25

мг два раза в день, а также 25 мг и 50 мг один раз в день действовали аналогично эноксапарину. Следует отметить, что ни одна из групп дозирования милвексиана, которые охватывали диапазон 8-кратной суточной дозы, не оказалась менее эффективной, чем эноксапарин. События массивной VTE были нечастыми и наблюдались у 4 субъектов (1,6%) в группе, получавшей эноксапарин, у 1 субъекта (0,8%) в группе, получавшей милвексиан в дозе 25 мг два раза в день, у 1 субъекта (0,8%) в группе, получавшей милвексиан в дозе 50 мг два раза в день, у 2 субъектов (1,5%) в группе, получавшей милвексиан в дозе 100 мг два раза в день, и у 2 субъектов (1,6%) в группе, получавшей милвексиан в дозе 50 мг один раз в день. Поскольку наблюдалось несколько событий массивной VTE (*например*, проксимальный DVT, PE и смерть), большинство общих событий VTE были незначительными, *например*, дистальными DVT. См. **таблицу 3** ниже.

**Таблица 3:** Общие события VTE, по типам событий, согласно Комитету по клиническим явлениям, до 14-го дня

	Эноксапарин N = 252 n (%)	Милвексиан				
		Объединенный BID N=518 n (%)	Режим BID			
			25 мг N=129 n (%)	50 мг N=124 n (%)	100 мг N=134 n (%)	200 мг N=131 n (%)
Общие события VTE	54 (21,4)	63 (12,2)	27 (20,9)	14 (11,3)	12 (9,0)	10 (7,6)
Проксимальный DVT	1 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,8)	0	1 (0,7)	0
Бессимптомный проксимальный DVT	1 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,8)	0	1 (0,7)	0
Симптоматический проксимальный DVT	0	0	0	0	0	0
Нефатальная PE	1 (0,4)	2 (0,4)	0	1 (0,8)	1 (0,7)	0
Смерть	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Дистальный DVT	50 (19,8)	59 (11,4)	26 (20,2)	13 (10,5)	10 (7,5)	10 (7,6)
Бессимптомный дистальный DVT	50 (19,8)	59 (11,4)	26 (20,2)	13 (10,5)	10 (7,5)	10 (7,6)
Симптоматический дистальный DVT	0	1 (0,2)	0	0	1 (0,7)	0

**[00130]** В целом, данные по дозам показали, что милвексиан в общих суточных дозах (TDD)  $\geq 100$  мг значительно снижал количество общих событий VTE по сравнению с эноксапарином, и что при TDD  $\geq 200$  мг милвексиан значительно снижал общие события VTE на  $>50\%$  по сравнению с эноксапарином. Милвексиан продемонстрировал сопоставимую частоту случаев VTE по сравнению с эноксапарином в завершивших исследование группах, получавших самую низкую дозу (25 мг один раз в день, 50 мг один раз в день и 25 мг два раза в день).

**[00131]** Милвексиан в общих суточных дозах (TDD)  $\geq 100$  мг не только значительно снижал количество общих событий VTE по сравнению с эноксапарином, но также значительно уменьшал тяжесть DVT, являющегося самым значительным фактором, вносящим вклад в количество общих событий VTE, у субъектов с DVT. Венограммы, оцененные независимыми экспертами, работающими с замаскированными данными, использовали для идентификации и присвоения оценки тяжести DVT субъектам с DVT. Для каждой оцениваемой венограммы 11 сегментов оценивали на наличие и распространение тромба. Для каждого оцениваемого сегмента балл тяжести присваивали в зависимости от наличия и, при наличии, распространения тромба в сегменте вены. Баллы тяжести по шкале от 0 до 3 присваивали следующим образом: 0 = тромб отсутствует; 1 = менее 1/3; 2 = больше или равно 1/3, но меньше 2/3; и 3 = больше 2/3 длины сегмента вены. Как показано на **фигуре 3**, частота сегментов с баллом 3 наибольшей тяжести у субъектов, получавших милвексиан в общих суточных дозах (TDD)  $\geq 100$  мг (% частота случаев 0, 1,52, 2,73 и 0 для субъектов в группах, получавших милвексиан в дозе 50 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 200 мг два раза в день и 200 мг один раз в день, соответственно), была более чем в два раза меньше, чем у субъектов, получавших эноксапарин (% частота случаев 5,42%). Кроме того, что удивительно, субъекты, получавшие либо милвексиан в дозе 50 мг два раза в день, либо милвексиан в дозе 200 мг один раз в день, имели 0% частоту случаев DVT с баллом тяжести, равным 3. В целом, средний балл тяжести у субъектов с DVT по данным венографии был на 1,17-1,81 ниже у субъектов, получавших милвексиан в общих суточных дозах (TDD)  $\geq 100$  мг, по сравнению с теми, кто получал эноксапарин. См. **фигуру 4**.

Безопасность – Возникновение кровотечения

**[00132]** Основная вторичная цель исследования заключалась в оценке дозозависимой тенденции милвексиана в отношении возникновения событий любого



кровотечения в течение периода лечения. Любое кровотечение определялось как совокупность массивного кровотечения в соответствии с критериями Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), модифицированными для хирургических ситуаций, событий клинически значимого немассивного кровотечения или событий минимального кровотечения по оценке Комитета по клиническим событиям (СЕС). Частота венозных тромбозов была значительно ниже при приеме суточных доз милвексана 100 мг и более, чем при приеме эноксапарина. Хотя частота любого кровотечения составляла 4,1% при приеме как милвексана, так и эноксапарина, частота совокупности массивного и клинически значимого немассивного кровотечения была низкой, и не было никаких свидетельств дозозависимого эффекта в 16-кратном диапазоне общих суточных доз милвексана от 25 мг до 400 мг. Таким образом, послеоперационный милвексан является эффективным для предупреждения венозной тромбоза и связан с низким риском клинически значимого кровотечения.

**[00133]** Результаты по оценке кровотечения представлены в **таблице 4**. Основным показателем безопасности, включающий любое кровотечение, наблюдался у 38 из 923 пациентов (4,1%), получавших милвексан, и у 12 из 296 пациентов (4,1%), получавших эноксапарин. Большинство кровотечений относились к категории минимальных и затрагивали область хирургического вмешательства. Не наблюдались массивные кровотечения при приеме милвексана и 1 наблюдалось при приеме эноксапарина. Частота клинически значимого немассивного кровотечения при приеме милвексана и эноксапарина составила 0,8% и 1,4%, соответственно.

**[00134]** Частота случаев любого кровотечения в 8-кратном диапазоне доз милвексана и для эноксапарина была низкой и наблюдалась только у 50 субъектов. Для препарата сравнения эноксапарина общая частота случаев кровотечения была более чем в два раза меньше частоты, ожидаемой на основе внутреннего сетевого мета-анализа (наблюдалось 4,1% против ожидаемых 7,22%); сетевой мета-анализ опубликованных результатов с использованием различных антикоагулянтов в целях предупреждения VTE после TKR (Weitz et al. Milvexian for Prevention of Venous Thromboembolism. NEJM. 2021; протокол). См. **таблицу 4**.

**Таблица 4.** Ожидаемая частота общих событий VTE, любого кровотечения и массивного кровотечения + CRNM в зависимости от лечения с использованием сетевого мета-анализа

Лечение	Частота события: Медиана (95% CI)		
	Общие события VTE	Любое кровотечение	Массивное + CRNM кровотечение
Плацебо	50,0% [40, 60]	4,54% [3,5, 5,9]	2,20% [1,7, 2,8]
Эноксапарин 40 мг QD	23,8% [18, 30]	7,22% [6,0, 8,8]	3,55% [3,0, 4,2]

\*Любое кровотечение представляет собой совокупность событий массивного кровотечения ISTH в хирургических ситуациях, клинически значимого немассивного кровотечения (CRNM) или события минимального кровотечения

**[00135]** При применении милвексиана любое кровотечение варьировалось от 0% для субъектов, рандомизированных на режим приема 25 мг один раз в день, до 6,1% на режим приема 200 мг один раз в день. Дозирование 25 мг один раз в день или два раза в день было ассоциировано с небольшим кровотечением (0%, 1,4% один раз в день, два раза в день, соответственно). Количество случаев любого кровотечения возрастало с увеличением дозы милвексиана и варьировалась от 4,7% (50 мг или 100 мг два раза в день) до 6,1% (200 мг один раз в день). Однако дозозависимого эффекта не наблюдалось при оценке по введенной общей суточной дозе. См. **фигуру 5** и **таблицу 5**.

**Таблица 5.** Относительный риск и доверительный интервал для сравнения основных конечных точек безопасности на фоне лечения и компонентов «массивное кровотечение + CRNM» и событий минимального кровотечения (по решению SEC) между группами, получавшими милвексиан и эноксапарин

	Epoch	Милвексиан						
		Режим дозирования BID				Режим дозирования один раз в день		
		25 мг	50 мг	100 мг	200 мг	25 мг	50 мг	200 мг
Анализируемая выборка	296	148	148	149	148	33	159	147
Любое кровотечение n (%)	12 (4,1%)	2 (1,4%)	7 (4,7%)	7 (4,7%)	5 (3,4%)	0	8 (5,3%)	9 (6,1%)
RR (95% CI) против Epoch		0,33 (0,08-1,43)	1,15 (0,47-2,82)	1,14 (0,47-2,80)	0,81 (0,29-2,24)	-	1,17 (0,50-2,72)	1,51 (0,66-3,43)
Major+CRNM n (%)	5 (1,7%)	0	2 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	2 (1,3%)	1 (0,7%)
RR (95% CI) против Epoch		-	0,79 (0,16-	0,39 (0,05-	0,39 (0,05 -	-	0,68 (0,14 -	0,40 (0,05 -

			3,96	3,30)	3,28)		3,39)	3,34)
Минимальное кровотечение		2 (1,4%)	5 (3,4%)	7 (4,7%)	4 (2,7%)	0	6 (4,0%)	8 (5,4%)
RR (95% CI) против Епох	8 (2,7%)	0,50 (0,11-2,26)	1,23 (0,42-3,65)	1,71 (0,64-4,58)	0,96 (0,30-3,12)	-	1,35 (0,48-3,75)	2,01 (0,78-5,19)

Сокращения: RR = относительный риск. CI = 95% доверительный интервал частоты случаев; для расчета RR использовали метод Кокрана-Мантеля-Хензеля с регионом в качестве фактора стратификации.

Примечание. Период лечения определяется как период от первоначального приема исследуемого лекарственного средства до дня приема последней дозы + 2 дня.

Первичный результат: TSFMOD02C

**[00136]** Частота случаев массивного кровотечения ISTH + CRNM в 8-кратном диапазоне доз милвексиана и эноксапарина была ниже, чем ожидалось для исследования такого размера и продолжительности, встречаясь в общей сложности только у 12 субъектов, но обеспечила более клинически значимую и объективную оценку профиля кровотечения для милвексиана. Массивное кровотечение + CRNM было зарегистрировано у 5 (1,7%) субъектов, получавших эноксапарин, что составило приблизительно половину от 3,55% исторической частоты случаев в ситуациях VTE. Не наблюдалось фатальных кровотечений и наблюдалось только одно событие массивного кровотечения у субъекта, у которого на фоне приема эноксапарина возникла субдуральная гематома. Массивное кровотечение + CRNM было зарегистрировано у 7 (0,8%) субъектов, получавших милвексиан, что обеспечило частоту случаев 0, 1,4%, 0,7%, 0,7%, 1,3% и 0,7% для милвексиана в дозах 25, 50, 100, 200 мг два раза в день, 50 и 200 мг один раз в день, соответственно, *например*, диапазон случаев от 0,7% до 1,4%. Милвексиан не был ассоциирован с какой-либо явной склонностью к кровотечениям, а также фатальными исходами или массивными кровотечениями. Случаи любого кровотечения были сопоставимы между эноксапарином и милвексианом (объединенным) для трех классификаций кровотечения (массивного, CRNM, минимального) (**таблица 6**). Комитет по клиническим событиям (СЕС) не выявил массивного кровотечения в группе, получавшей милвексиан (1 в группе, получавшей эноксапарин). Случаи кровотечения CRNM были более частыми для эноксапарина, однако численно низкими в обеих группах. Большинство кровотечений связано с кожей, в группе милвексиана тенденции

к увеличению кровотечения в областях с высокой фибринолитической активностью (например, полость рта, носа, мочевыводящих путей и т.д.) не наблюдалось. При применении милвексиана (все вместе) было зарегистрировано больше событий минимального кровотечения, чем при применении эноксапарина. Более высокая частота была обусловлена местом кровотечения на коже, причем большинство случаев наблюдалось вокруг места хирургического вмешательства.

**Таблица 6.** Частота случаев и относительный риск для сравнения основной конечной точки безопасности и компонентов (по решению SEC) между группами, получавшими милвексиан и эноксапарин; выборка для анализа безопасности/лечения.

	Эноксапарин N=296	Милвексиан, объединенный N=923	Милвексиан, BID N=593
Любое кровотечение, n (%) RR (CI)	12 (4,1)	38 (4,1) 0,99 (0,53 - 1,85)	21 (3,5) 0,86 (0,43 - 1,71)
Массивное кровотечение, n (%) RR (CI)	1 (0,3)	0	0
Клинически значимое немассивное кровотечение, n (%) RR (CI)	4 (1,4)	7 (0,8) 0,55 (0,16 - 1,85)	4 (0,7) 0,49 (0,12 - 1,96)
Массивное кровотечение или кровотечение CRNM, n (%) RR (CI)	5 (1,7)	7 (0,8) 0,44 (0,14 - 1,35)	4 (0,7) 0,39 (0,11 - 1,44)
Минимальное кровотечение, n (%) RR (CI)	8 (2,7)	32 (3,5) 1,26 (0,59 - 2,67)	18 (3,0) 1,10 (0,49 - 2,49)

**[00137]** В целом, дозозависимого эффекта на количество случаев кровотечения в группах, получавших милвексиан; возрастающего риска кровотечения не наблюдалось при повышенных дозах, количество случаев кровотечения при приеме милвексиана было низким и выходило на плато по всем тестируемым дозам. Это отличается от всех одобренных антикоагулянтов, включая прямые пероральные антикоагулянты (DOAC) (*например*, апиксабан, ривароксабан и т.д.), где более высокая частота случаев кровотечения наблюдается при увеличении воздействия.

**[00138]** Лечение милвексианом повышало индекс активированного частичного тромбопластинового времени дозозависимым образом, тогда как эноксапарин не имел явного эффекта. Никаких свидетельств дозозависимого увеличения в отношении кровотечения не отмечалось при приеме милвексиана (фигура б). Ни милвексиан, ни эноксапарин не увеличивали протромбиновый индекс. Медианные индексы активированного частичного тромбопластинового времени (аРТТ) и частота любого и клинически значимого кровотечения (определяемого как совокупность массивного и клинически значимого немассивного кровотечения) при применении различных доз милвексиана и эноксапарина показаны на фигуре 6. На графиках, демонстрирующих индекс активированного частичного тромбопластинового времени, средняя линия указывает медиану; верхняя и нижняя границы рамки указывают верхний и нижний пределы, соответственно, межквартильного диапазона; и вертикальные линии над и под рамкой обозначают, соответственно, верхний и нижний пределы диапазона. Квадраты обозначают частоту любого кровотечения, а кружки обозначают частоту клинически значимого кровотечения, совокупность массивного и клинически значимого немассивного кровотечения. аРТТ обозначает активированное частичное тромбопластиновое время.

### **Пример 2**

**[00139]** Милвексиан оценивали в отношении предупреждения и лечения тромбоза с помощью кроличьей модели электрически индуцированного тромба сонной артерии (ЕСАТ) у кроликов. Кроличья модель ЕСАТ была калибрована по результатам клинического исследования по предупреждению VTE на основе апиксабана. В этой модели достижение концентрации, которая приводила к снижению массы тромба на 50%, коррелировало с минимальной остаточной концентрацией в состоянии равновесия клинической дозы апиксабана.

**[00140]** Кроличью модель ЕСАТ, как описано Wong et al., *Nonpeptide factor Xa inhibitors: II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis*. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 295: 212-8, использовали в этом исследовании для оценки эффектов носителя и милвексиана на кровоток в сонных артериях после индукции тромба.

**[00141]** Самцов новозеландских белых кроликов анестезировали кетамин (50 мг/кг + 50 мг/кг/час внутримышечно) и ксилазином (10 мг/кг + 10 мг/кг/час внутримышечно). Тромбоз индуцировали путем электрической стимуляции контрольной сонной артерии в течение 3 минут при силе тока 4 мА с использованием

внешнего биполярного электрода из нержавеющей стали. Кровоток в сонной артерии измеряли с помощью электромагнитного датчика потока непрерывно в течение 90-минутного периода для мониторинга окклюзии, вызванной тромбозом. Интегральный показатель кровотока в сонной артерии измеряли по площади под кривой «поток-время» (см. Wong et al.). Кроме того, тромб из поврежденной артерии удаляли, дважды промокали на бумаге для взвешивания для удаления остаточной жидкости и взвешивали.

**[00142]** Для достижения стабильного уровня в плазме с минимальными колебаниями показаний от эксперимента к эксперименту, соединения вводили путем внутривенной инфузии. Затем тромбоз электрически индуцировали в противоположной сонной артерии, используя тот же способ, который упоминался ранее. В модели предупреждения ЕСАТ милвексиан или его носитель вводили путем болюсной инъекции, дополненной непрерывной внутривенной инфузией за 30 минут до повреждения сосуда. В модели лечения ЕСАТ (см. Wong PC, et al.. *BMS-593214, an active site-directed factor VIIa inhibitor: enzyme kinetics, antithrombotic and antihemostatic studies. Thromb Haemost.* 2010; **104**: 261-9), милвексиан и носитель вводили, как указано ранее, через 15 минут после повреждения сосуда. Внутривенную инфузию продолжали на протяжении всего эксперимента для обеих моделей. Концентрации милвексиана в образцах плазмы измеряли с помощью специального и чувствительного метода жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS/MS).

**[00143]** В исследовании по предупреждению группа, получавшая милвексиан, состояла из носителя (10% N,N-диметилацетамид:25% PEG300:65% 5%-ной декстрозы) и милвексиана (мг/кг + мг/кг/ч) при 0,063+0,04, 0,25 + 0,17 и 1 + 0,67 (n = 6 на группу). В исследовании по лечению группа милвексиана состояла из носителя (10% N,N-диметилацетамид:25% PEG300:65% 5%-ной декстрозы; n = 6) и милвексиана (мг/кг + мг/кг/ч) при 0,25 + 0,17 и 1+0,67 (n=6 на группу).

**[00144]** В исследовании по предупреждению ЕСАТ определяли концентрации милвексиана в плазме через 30 и 120 минут после начала инфузии. Среднее значение концентраций милвексиана в плазме через 30 и 120 минут после начала инфузии у каждого животного затем использовали для анализа кривой «концентрация-ответ» и определения антитромботической EC<sub>50</sub> (концентрация, дающая 50% максимальный ответ). Также измеряли интегрированный кровоток, массу тромба, аРТТ (активированное частичное тромбопластиновое время), ТТ (тромбиновое

время) и РТ (протромбиновое время). В исследовании по лечению ЕСАТ определяли только концентрации милвексиана в плазме в конце исследования.

**[00145]** На фигуре 7 показаны эффекты носителя и милвексиана на кровоток в сонных артериях после индукции тромба в кроличьей модели предупреждения ЕСАТ. После стимуляции электрическим током индуцировалось формирование тромба, кровоток снижался до нуля, и артерия закупоривалась примерно через 40-45 минут у животных, получавших носитель. Милвексиан ассоциировался с дозозависимым увеличением продолжительности проходимости сонной артерии. На фигуре 8 показаны эффекты носителя и милвексиана на интегрированный кровоток в кроличьей модели предупреждения ЕСАТ. Интегрированный кровоток составил в среднем  $11 \pm 2\%$  у животных, получавших носитель, после индукции тромба. Путем блокирования формирования тромба милвексиан был ассоциирован с дозозависимым увеличением интегрированного кровотока. При самой высокой дозе интегрированный кровоток составил  $76 \pm 5\%$  от контрольного уровня.

**[00146]** Милвексиан был ассоциирован с дозозависимым снижением массы тромба. При самой высокой дозе масса тромба была снижена на  $70 \pm 2\%$  от контрольного уровня. На фигуре 9 показана кривая «концентрация-эффект» для милвексиана в модели предупреждения ЕСАТ. Милвексиан был ассоциирован с зависимым от концентрации антитромботическим эффектом с 20% максимальной эффективной концентрацией ( $EC_{20}$ ), равной 55 нМ (95% доверительный интервал [CI] = 23-128),  $EC_{50}$  375 нМ (95% CI = 250-561) и угловым коэффициентом Хилла 0,7 (95% CI = 0,4-1).

**[00147]** На фигуре 10 показаны эффекты милвексиана *ex vivo* на аРТТ, ТТ и РТ. Милвексиан значительно повышал аРТТ при двух самых высоких дозах и не влиял существенно на ТТ и РТ, что соответствует механизму ингибирования FXIa. На фигуре 11 показана хорошая корреляция ( $r^2 = 0,83$ ) между антитромботическим эффектом милвексиана в кроличьем ЕСАТ и его активностью аРТТ *ex vivo*. На фигуре 11 также показано, что для достижения 50% снижения массы тромба в этой модели может потребоваться 1,6-кратное удлинение аРТТ.

**[00148]** На фигуре 12 показаны антитромботические эффекты носителя и милвексиана при лечении ЕСАТ. После инициирования тромбоза кровоток постепенно снижался до аналогичных уровней через 15 минут в разных группах. Введение милвексиана через 15 минут улучшало проходимость поврежденной артерии дозозависимым образом, и кровоток в сонной артерии через 90 минут составил в

среднем  $1 \pm 0,3$ ,  $39 \pm 10$  и  $66 \pm 2\%^*$  в группах, получавших носитель и милвексиан  $0,25 + 0,17$  и  $1 + 0,67$  мг/кг  $\pm$  мг/кг/ч, соответственно ( $*P < 0,05$  по сравнению с носителем;  $n = 6$ /группу, фигура 12). Он также вызывал значительное дозозависимое снижение массы тромба на  $25 \pm 7\%$  и  $61 \pm 6\%$  при дозах  $0,25 + 0,17$  и  $1 + 0,67$  (мг/кг + мг/кг/ч, соответственно ( $*P < 0,05$ ;  $n=6$ /дозу). Значение  $EC_{50}$  милвексиана при лечении ЕСАТ составляет  $1,06$  мкМ ( $95\% CI = 0,76-1,47$ ), что примерно в  $2,8$  раза превышает значение  $EC_{50}$ , полученное при предупреждении ЕСАТ (фигура 9).

**[00149]** В кроличьей модели ЕСАТ милвексиан вызывал дозозависимое снижение массы сгустка (фигура 9) и сохранение кровотока без значительного увеличения времени кровотечения. Концентрация, эквивалентная полумаксимальным эффективным концентрациям ( $EC_{50}$ ) в плазме, в кроличьей модели ЕСАТ составила  $235$  нг/мл ( $375$  нМ). Внесение корректировок на различие в активности ингибирования человеческого и кроличьего FXIa (где милвексиан является более сильным, чем кроличий FXIa), и на различия в связывании с белками плазмы между человеком и кроликом (где связывание с белками плазмы у человека ниже по сравнению с кроликом) дает целевое значение для человека  $34,5$  нг/мл ( $55$  нМ) в качестве минимальной целевой концентрации.

### Пример 3

**[00150]** Кроличью модель ЕСАТ, описанную Wong et al. использовали в исследовании ЕСАТ на кроликах (Wang et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 295:212-8, 2002). Модель ЕСАТ проводили через 3-4 дня после последней дозы носителя, FXI-ASO2 или FXI-ASO1. FXI-ASO1 имеет номинальную нуклеотидную последовательность GTAACATGTGCCCTTTCCTT и является комплементарным последовательности мРНК FXI кролика. FXI-ASO2 (контрольный ASO) имеет номинальную нуклеотидную последовательность CCTTCCCTGAAGGTTTCCTCC и не имеет известной комплементарной последовательности в мРНК кролика. Олигонуклеотиды были химически модифицированы фосфоротиоатом в основной цепи и 2'-О-метоксиэтилом на крыльях с центральным дезокси-гэпом (так называемая конструкция 5-10-5). Цитозиновые основания были преобразованы в 5-метилцитозин.

**[00151]** Отдельные образцы для каждой дозы FXI-ASO1 и FXI-ASO2 отвешивали на аналитических весах. Содержание ASO в массовых процентах учитывали так, чтобы введенная доза представляла истинное количество FXI-ASO. Непосредственно перед дозированием ASO растворяли в солевом растворе с



получением концентраций 4, 10 или 30 мг/мл, что позволяло подкожно вводить дозы 2, 5 или 15 мг/кг в объеме 0,5 мл/кг. Дозы вводили два раза в неделю в течение в общей сложности 4 недель (8 доз) с интервалами приблизительно 3 с половиной дня.

**[00152]** Самцов новозеландских белых кроликов анестезировали кетаминном (50 мг/кг + 50 мг/кг/час внутримышечно) и ксилазином (10 мг/кг + 10 мг/кг/час внутримышечно). Тромбоз индуцировали путем электрической стимуляции сонной артерии в течение 3 минут при силе тока 4 мА с использованием внешнего биполярного электрода из нержавеющей стали. Кровоток в сонной артерии измеряли с помощью электромагнитного датчика потока непрерывно, начиная за 30 минут до электрической стимуляции и в течение 90 минут после стимуляции для мониторинга индуцированной тромбозом окклюзии. Интегрированный кровоток в сонной артерии, выраженный в процентах от контрольного периода до электрической стимуляции, измеряли по площади под кривой «поток-время». Кроме того, тромб из поврежденной артерии удаляли, дважды промокали на бумаге для взвешивания для удаления остаточной жидкости и взвешивали.

**[00153]** После стимуляции электрическим током индуцировалось образование тромба, кровоток снижался до нуля, и артерия закупоривалась примерно через 40-45 минут у животных, получавших носитель. FXI-ASO1 вызывал дозозависимое увеличение продолжительности проходимости сонной артерии.

**[00154]** По сравнению с периодом до электрической стимуляции общий кровоток составлял в среднем  $12\pm 3\%$  у животных, получавших носитель, и  $23\pm 8\%$  у животных, получавших FXI-ASO1, после индукции тромба. Блокируя образование тромба, лечение FXI-ASO1 вызывало дозозависимое увеличение интегрированного кровотока. В дозе 2 мг/кг интегрированный кровоток составил  $64\pm 8\%$  от уровня до травмы. Более высокие дозы поддерживали интегрированный кровоток на уровне более 90%.

**[00155]** FXI-ASO2 не уменьшал массу тромба. FXI-ASO1 вызывал дозозависимое снижение массы тромба. При максимальной дозе масса тромба снижалась на 82% по сравнению с наполнителем. На фигуре 13 показано дозозависимое снижение уровней FXI и массы сгустка, наблюдаемое в кроличьей модели ECAT с ASO-индуцированным ингибированием FXI.

**[00156]** Снижение циркулирующего FXI у кроликов продемонстрировало сильную антитромботическую эффективность в отношении предупреждения артериального тромбоза в модели ECAT. Наблюдалось 1,3-кратное удлинение aPTT с

достижением снижения массы тромба на 80% в кроличьей модели ЕСАТ. Активность фактора XI свертывания крови, измеренная с помощью анализа коагулирующей активности крови, хорошо коррелировала с концентрацией FXI в плазме, определенной с помощью масс-спектрометрии. В кроличьей модели ЕСАТ снижение FXI:C до уровня менее 30% от нормы приводило к почти полному сохранению интегрированного кровотока и снижению массы тромба на 80% или более.

**[00157]** На основании данных, полученных от здоровых субъектов, популяционное фармакокинетическое моделирование показывает, что дозы, которые могут достичь целевых значений минимальной концентрации на основе аписабана и ASO для исследования предупреждения VTE, составляют от 100 до 200 мг один раз в день и от 25 до 50 мг два раза в день. Доза 50 мг один раз в день продлевает aPTT в 1,5 раза примерно на 24 часа у здоровых добровольцев, и достигаемые концентрации в плазме превышают концентрации, необходимые для антитромботической эффективности (EC<sub>50</sub>) в кроличьей модели ЕСАТ тромбоза в течение длительного периода времени. Данные, указывающие на охват целевых концентраций в кроличьей модели ЕСАТ для обоих, аписабана и ингибитора FXI FXI-ASO1, подтверждают потенциал милвексиана обеспечивать аналогичную или более высокую эффективность у пациентов.

## Формула изобретения

1. Способ лечения или предупреждения венозного тромбоемболического нарушения, включающий: пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту общей суточной дозы от 25 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, в котором общая суточная доза составляет от 50 мг до 400 мг.
3. Способ по п. 1, в котором общая суточная доза составляет 25 мг.
4. Способ по п. 1, в котором общая суточная доза составляет 50 мг.
5. Способ по п. 1, в котором общая суточная доза составляет 100 мг.
6. Способ по п. 1, в котором общая суточная доза составляет 150 мг.
7. Способ по п. 1, в котором общая суточная доза составляет 200 мг.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором общую суточную дозу вводят в виде единой дозы.
9. Способ по любому из пп. 1-7, в котором общую суточную дозу вводят в виде разделенных доз.
10. Способ по п. 9, в котором общую суточную дозу вводят в виде двух доз.
11. Способ по любому из пп. 1-7, в котором венозное тромбоемболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию или смерть.
12. Способ по п. 11, где венозное тромбоемболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен.

13. Способ по п. 11, где венозное тромбозмболическое нарушение представляет собой нефатальную легочную эмболию.
14. Способ по п. 11, где венозное тромбозмболическое нарушение представляет собой смерть.
15. Способ предупреждения послеоперационных событий венозной тромбозмболии у пациента, восстанавливающегося после хирургического вмешательства, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту суточной дозы милвексидана или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное введение приводит к тому, что пациент испытывает меньшее число послеоперационных событий венозной тромбозмболии, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг эноксапарина в день.
16. Способ по п. 15, в котором пациент восстанавливается после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, операции по замене коленного сустава или операции по замене тазобедренного сустава.
17. Способ по п. 15 или п. 16, где суточная доза милвексидана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 50 мг.
18. Способ по п. 15 или п. 16, где суточная доза милвексидана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг.
19. Способ по п. 15 или п. 16, где суточная доза милвексидана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 150 мг.
20. Способ по п. 15 или п. 16, где суточная доза милвексидана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 200 мг.
21. Способ по любому из пп. 15-16, где суточную дозу милвексидана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде единой дозы.

22. Способ по любому из пп. 15-16, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде разделенных доз.
23. Способ лечения или предупреждения венозного тромбозомболического нарушения, включающий: пероральное введение терапевтически эффективного количества милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли один или два раза в день нуждающемуся в этом пациенту, где частота случаев общих событий венозной тромбозомболии у пациента, получавшего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью, составляет менее 25% с альфа 5%.
24. Способ по п. 23, в котором частота случаев общих событий венозной тромбозомболии составляет менее 20%.
25. Способ по п. 23, в котором частота случаев общих событий венозной тромбозомболии составляет менее 15%.
26. Способ по п. 23, в котором частота случаев общих событий венозной тромбозомболии составляет менее 10%.
27. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе в диапазоне от 50 мг до 400 мг.
28. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг.
29. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 50 мг.
30. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 100 мг.
31. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 150 мг.

32. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 200 мг.
33. Способ по п. 23, в котором милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 400 мг.
34. Способ по любому из пп. 23-33, в котором милвексиан вводят два раза в день.
35. Способ по любому из пп. 23-33, в котором милвексиан вводят один раз в день.
36. Способ по любому из пп. 23-33, в котором частота венозной тромбоэмболии изменяется дозозависимым образом без увеличения риска кровотечения по сравнению с эноксапарином.
37. Способ по любому из пп. 23-33, в котором терапевтически эффективное количество, как доказано клинически, является эффективным в отношении достижения менее 25% частоты случаев общих событий венозной тромбоэмболии у пациента, получающего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью.
38. Применение пероральной дозированной формы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения венозного тромбоэмболического нарушения путем перорального введения нуждающемуся в этом пациенту общей суточной дозы от 25 мг до 400 мг милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли.
39. Применение по п. 38, где общая суточная доза составляет от 50 мг до 400 мг.
40. Применение по п. 38, где общая суточная доза составляет 25 мг.
41. Применение по п. 38, где общая суточная доза составляет 50 мг.
42. Применение по п. 38, где общая суточная доза составляет 100 мг.

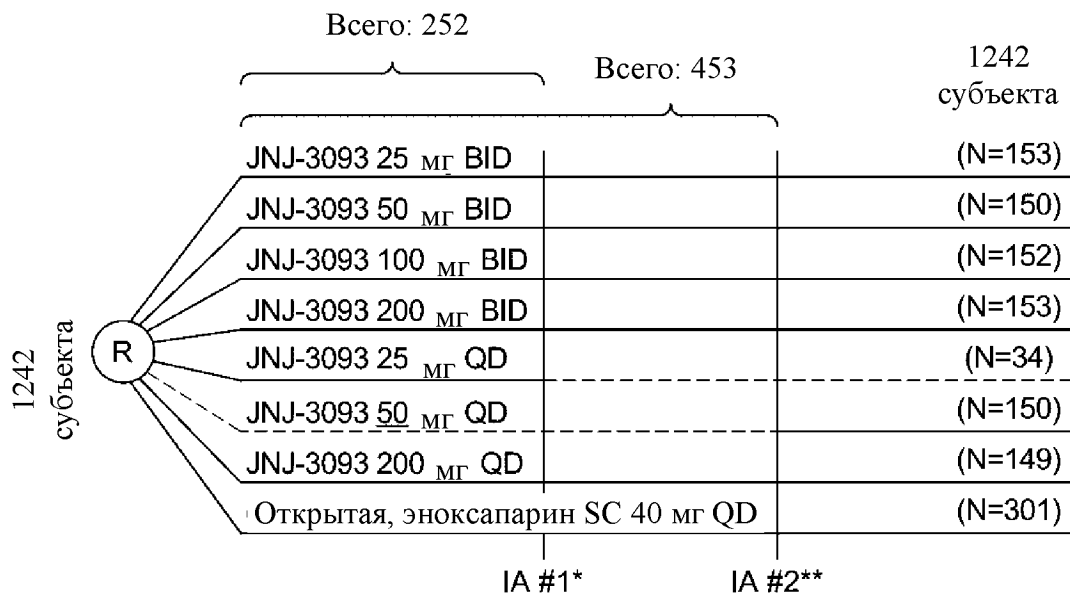
43. Применение по п. 38, где общая суточная доза составляет 150 мг.
44. Применение по п. 38, где общая суточная доза составляет 200 мг.
45. Применение по любому из пп. 38-44, где общую суточную дозу вводят в виде единой дозы.
46. Применение по любому из пп. 38-44, где общую суточную дозу вводят в виде разделенных доз.
47. Применение по п. 46, где общую суточную дозу вводят в виде двух доз.
48. Применение по любому из пп. 38-44, где венозное тромбоемболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию или смерть.
49. Применение по п. 48, где венозное тромбоемболическое нарушение представляет собой проксимальный и/или дистальный тромбоз глубоких вен.
50. Применение по п. 48, где венозное тромбоемболическое нарушение представляет собой нефатальную легочную эмболию.
51. Применение по п. 48, где венозное тромбоемболическое нарушение представляет собой смерть.
52. Применение пероральной дозированной формы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для предупреждения послеоперационных событий венозной тромбоемболии у пациента, восстанавливающегося после хирургического вмешательства, где введение указанного лекарственного средства указанному пациенту приводит к тому, что пациент испытывает меньшее число послеоперационных событий венозной тромбоемболии, чем в результате подкожного введения пациенту 40 мг в день эноксапарина.

53. Применение по п. 52, где пациент восстанавливается после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, операции по замене коленного сустава или операции по замене тазобедренного сустава.
54. Применение по п. 52 или п. 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 50 мг.
55. Применение по п. 52 или п. 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг.
56. Применение по п. 52 или п. 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 150 мг.
57. Применение по п. 52 или п. 53, где суточная доза милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 200 мг.
58. Применение по любому из пп. 52-53, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде единой дозы.
59. Применение по любому из пп. 52-53, где суточную дозу милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде разделенных доз.
60. Применение твердой дозированной формы милвексиана или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, адаптированного для введения пациенту один или два раза в день, для лечения или предупреждения венозного тромбозомболического нарушения, где указанное введение приводит к частоте случаев общих событий венозной тромбозомболии у пациента, которая составляет менее 25% с альфа 5%.
61. Применение по п. 60, где частота случаев общих событий венозной тромбозомболии составляет менее 20%.
62. Применение по п. 60, где частота случаев общих событий венозной тромбозомболии составляет менее 15%.

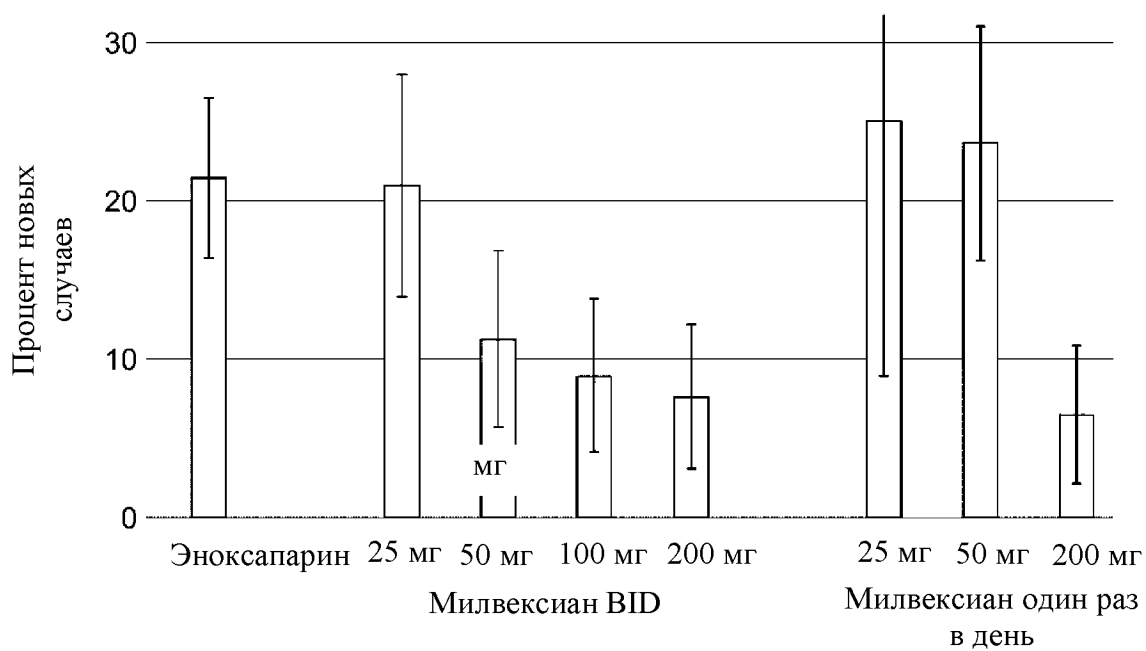


63. Применение по п. 60, где частота случаев общих событий венозной тромбоземболии составляет менее 10%.
64. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе в диапазоне от 50 мг до 400 мг.
65. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг.
66. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 50 мг.
67. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 100 мг.
68. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 150 мг.
69. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 200 мг.
70. Применение по п. 60, где милвексиан или его фармацевтически приемлемую соль вводят в общей суточной дозе 400 мг.
71. Применение по любому из пп. 60-70, где милвексиан вводят два раза в день.
72. Применение по любому из пп. 60-70, где милвексиан вводят один раз в день.
73. Применение по любому из пп. 60-70, где частота венозной тромбоземболии изменяется дозозависимым образом без увеличения риска кровотечения по сравнению с эноксапаринном.

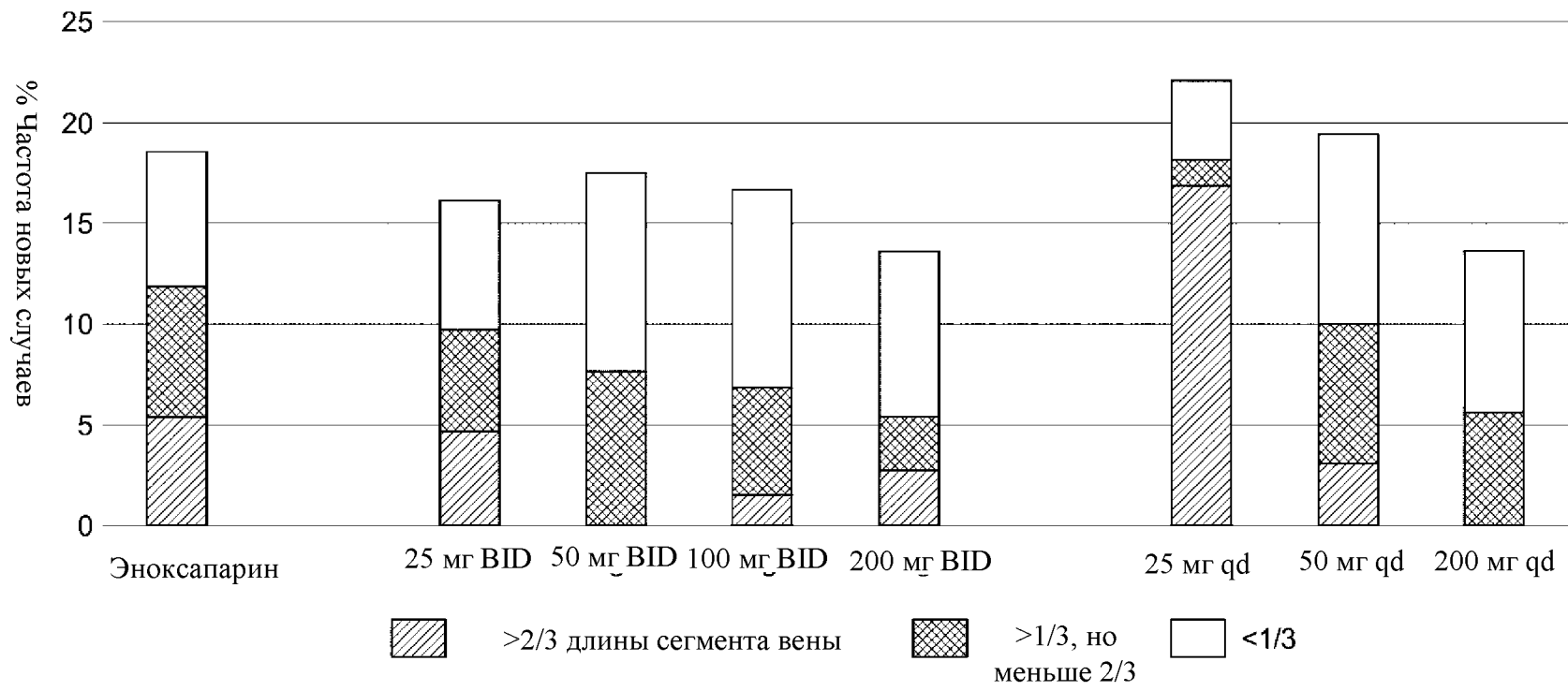
74. Применение по любому из пп. 60-70, где терапевтически эффективное количество, как доказано клинически, является эффективным в отношении достижения менее 25% частоты случаев общих событий венозной тромбоэмболии у пациента, получающего лечение милвексианом или его фармацевтически приемлемой солью.



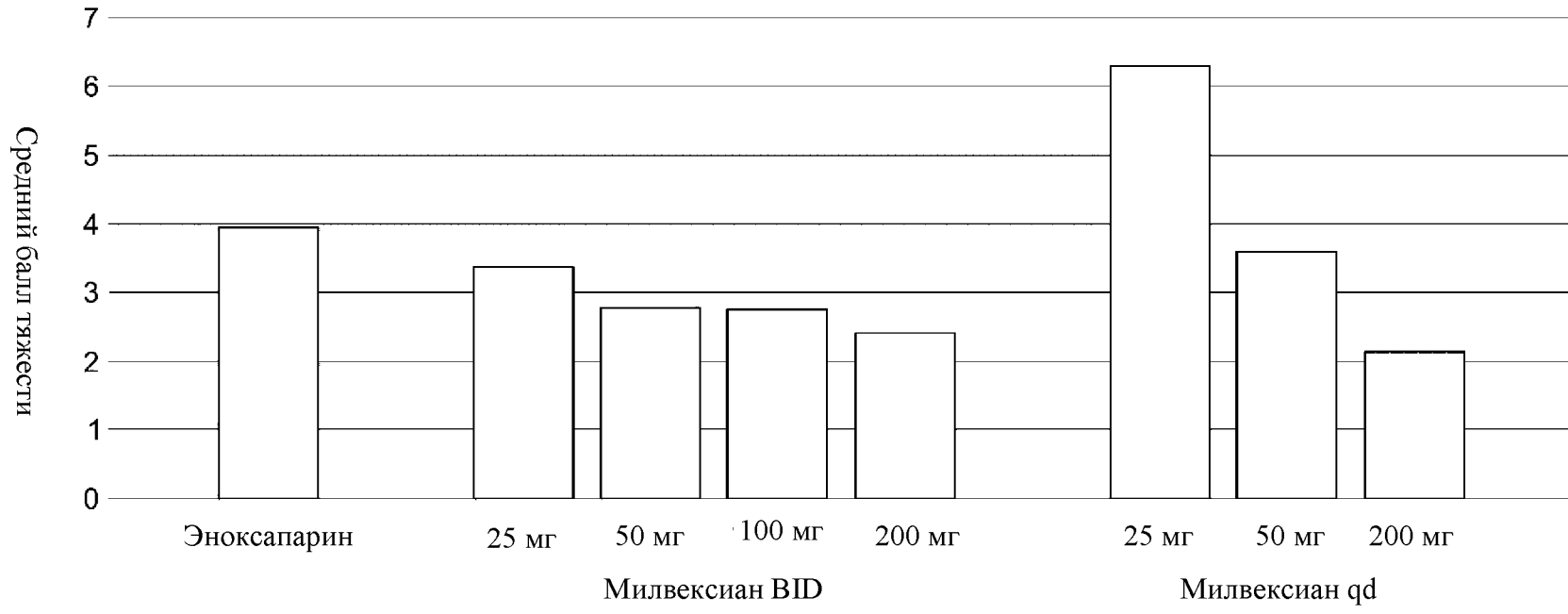
ФИГ. 1



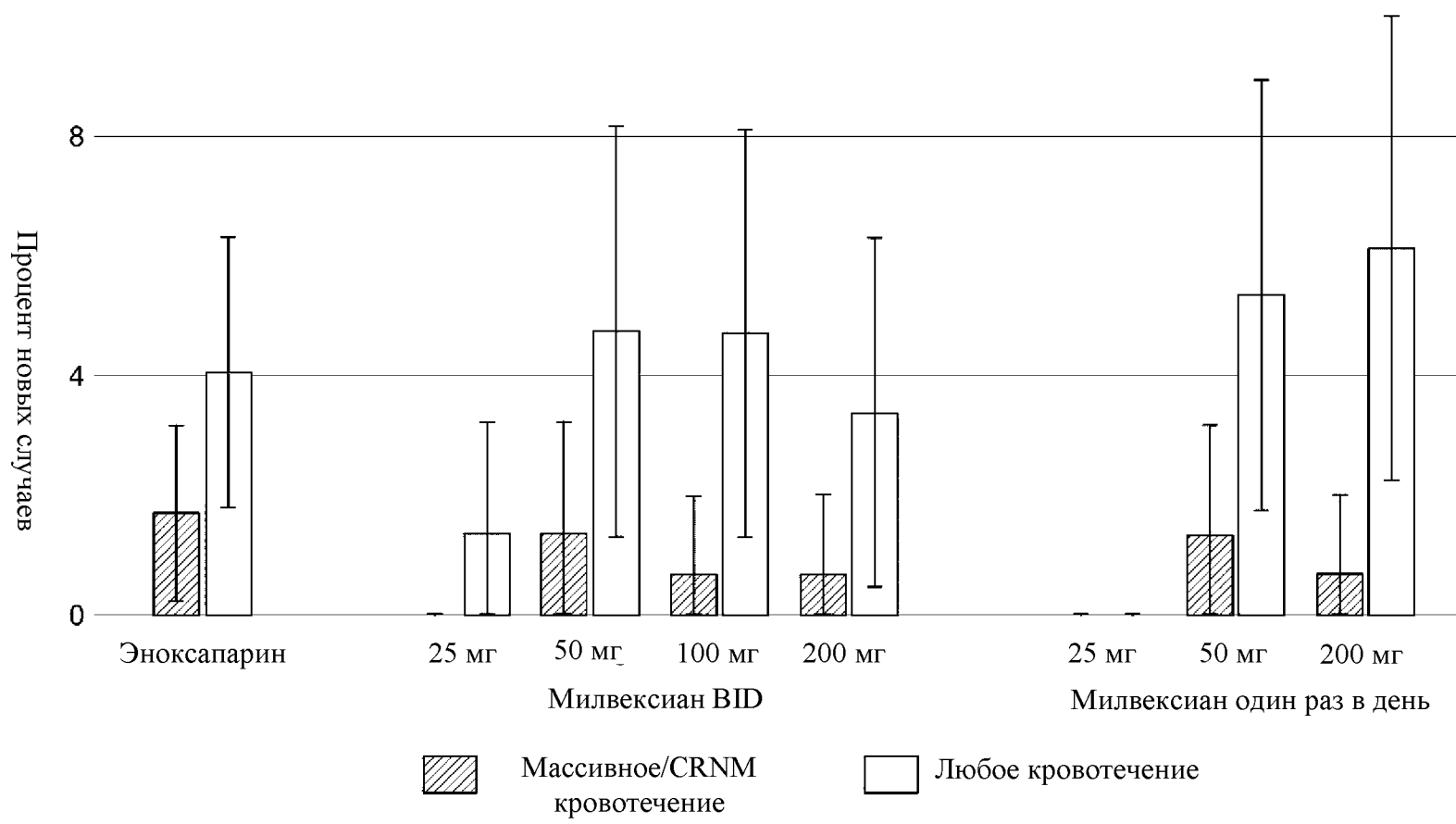
ФИГ. 2



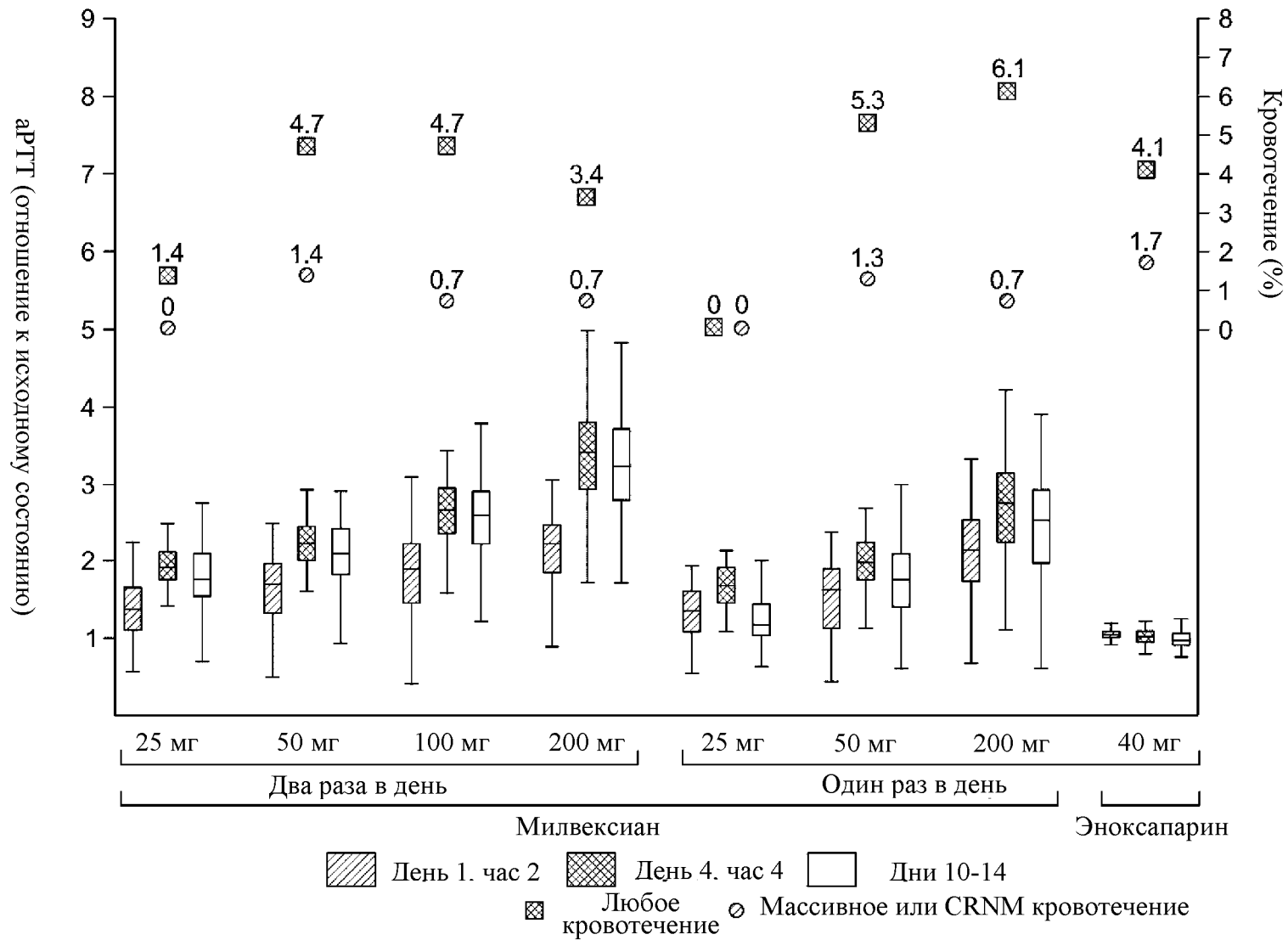
ФИГ. 3



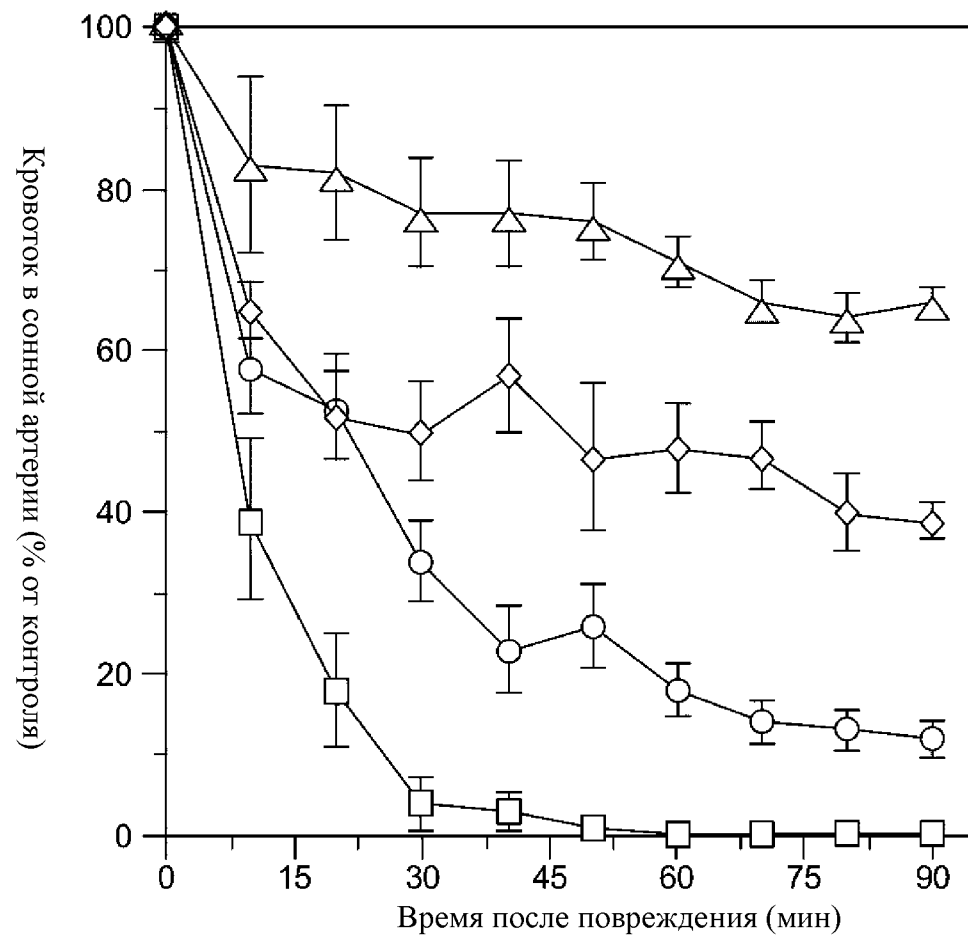
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



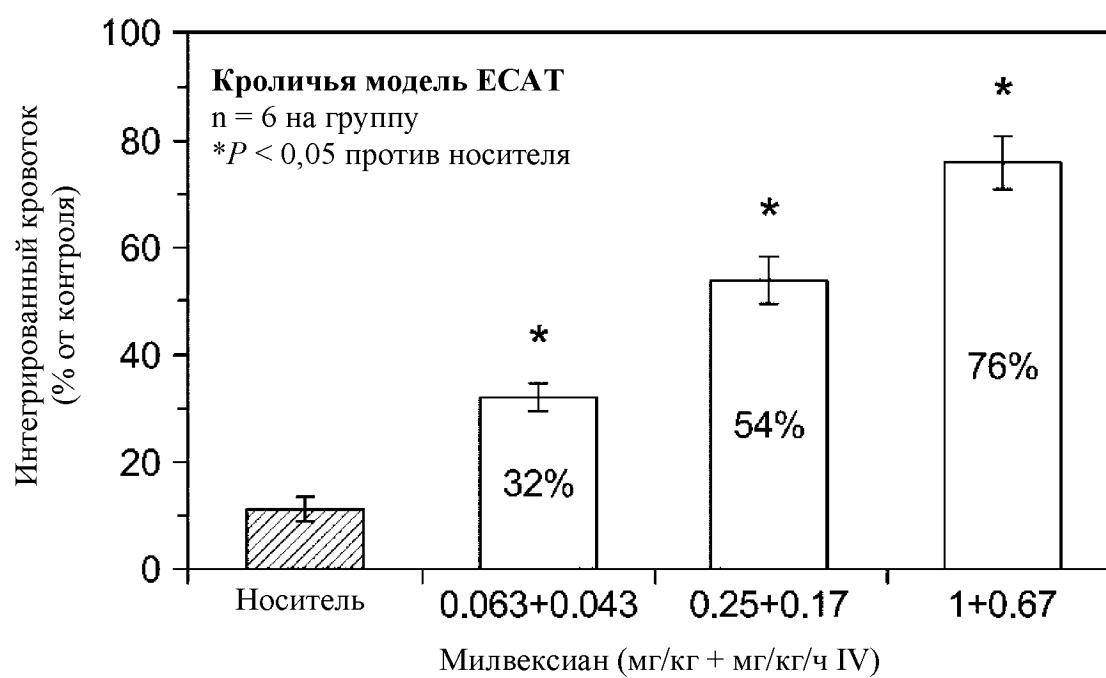
Милвексиан  
(мг/кг + мг/кг/ч IV)

- Носитель
- 0.063 + 0.04
- ◇ 0.25 + 0.17
- △ 1 + 0.67

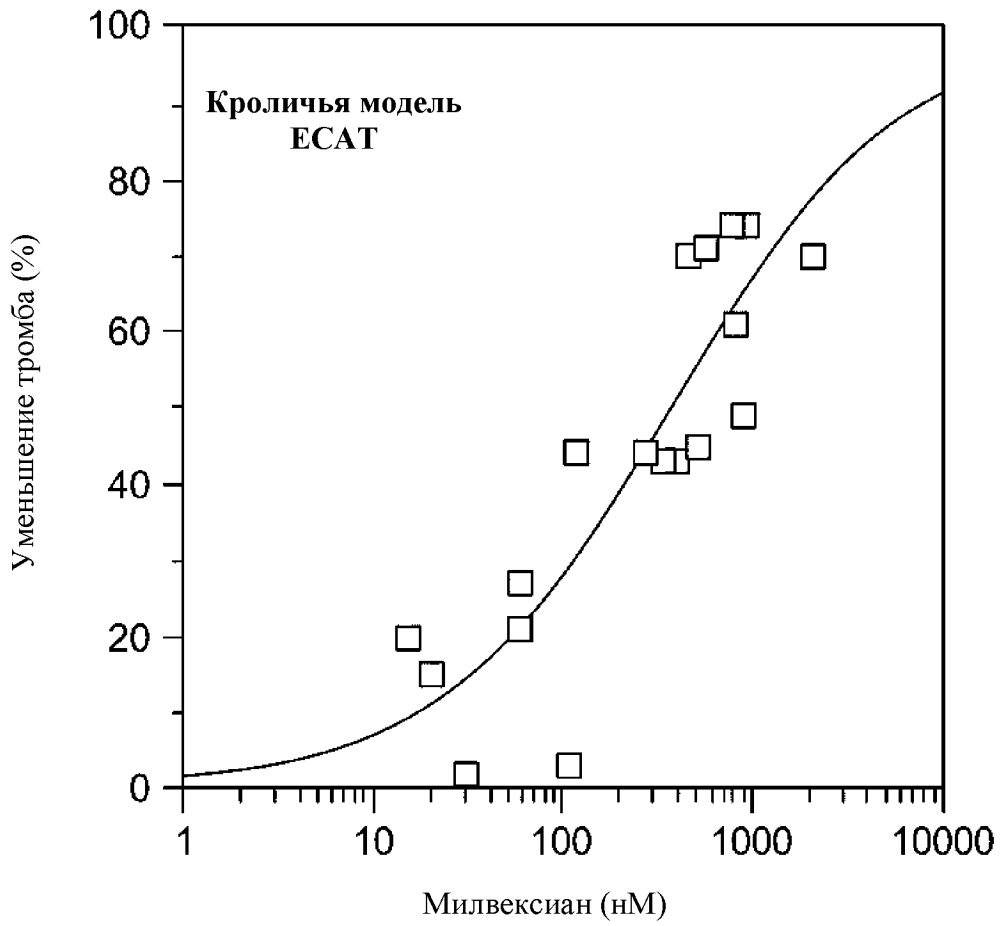
n = 6 на группу

ФИГ. 7



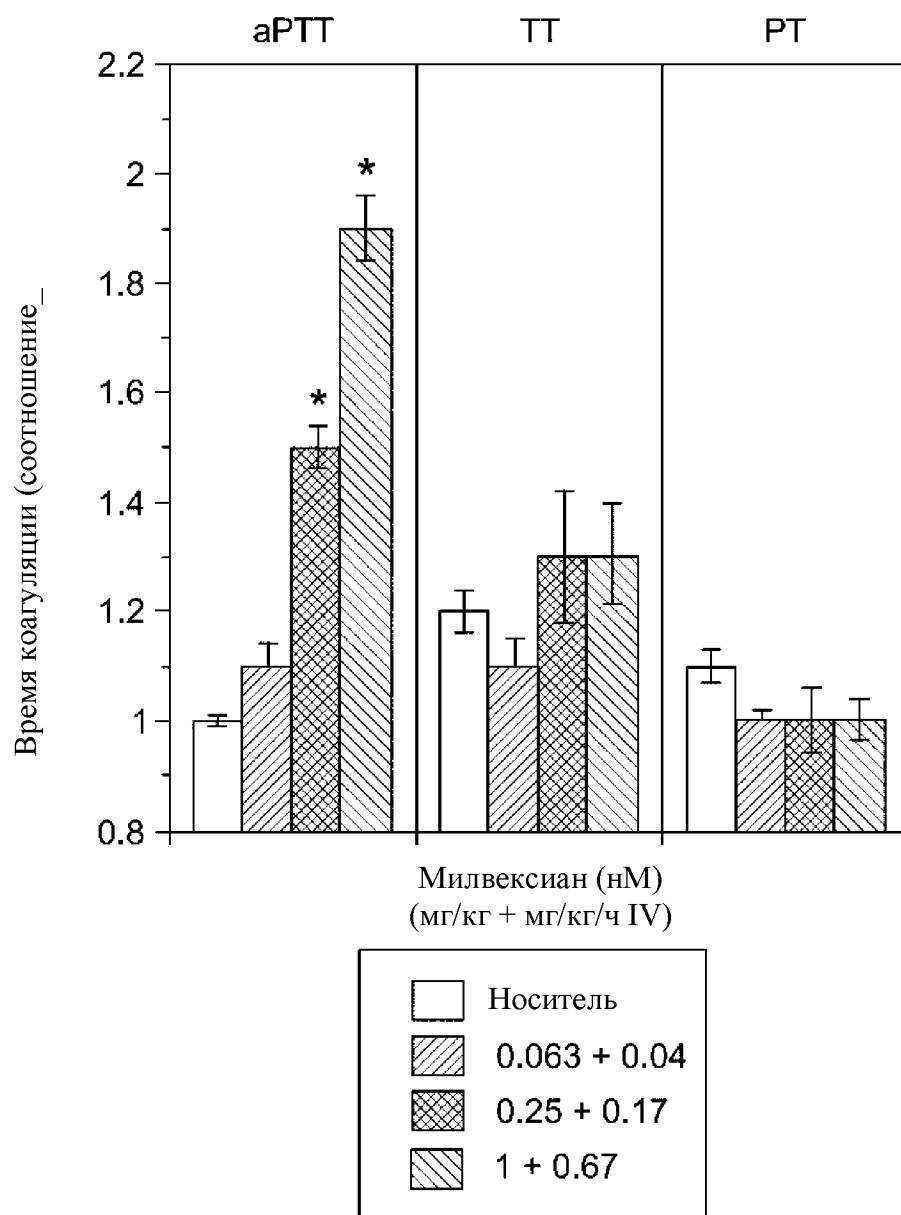


ФИГ. 8



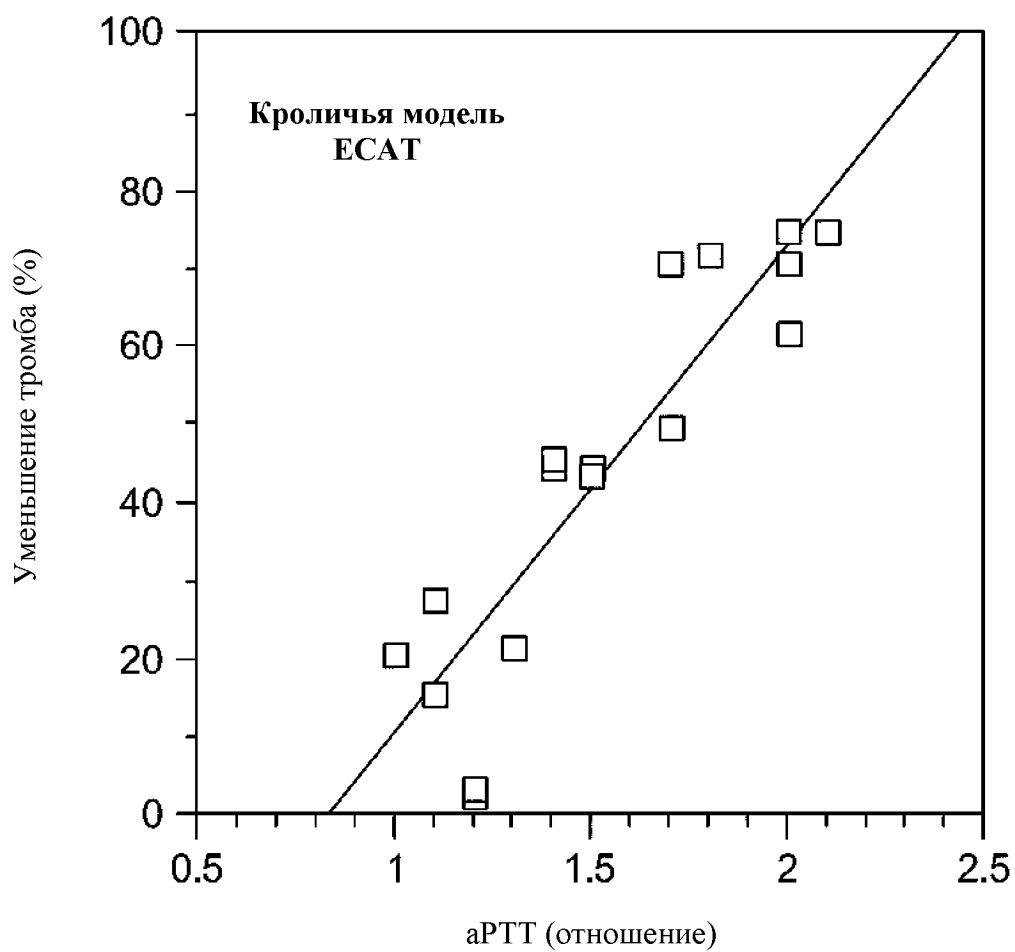
ФИГ. 9

9/12

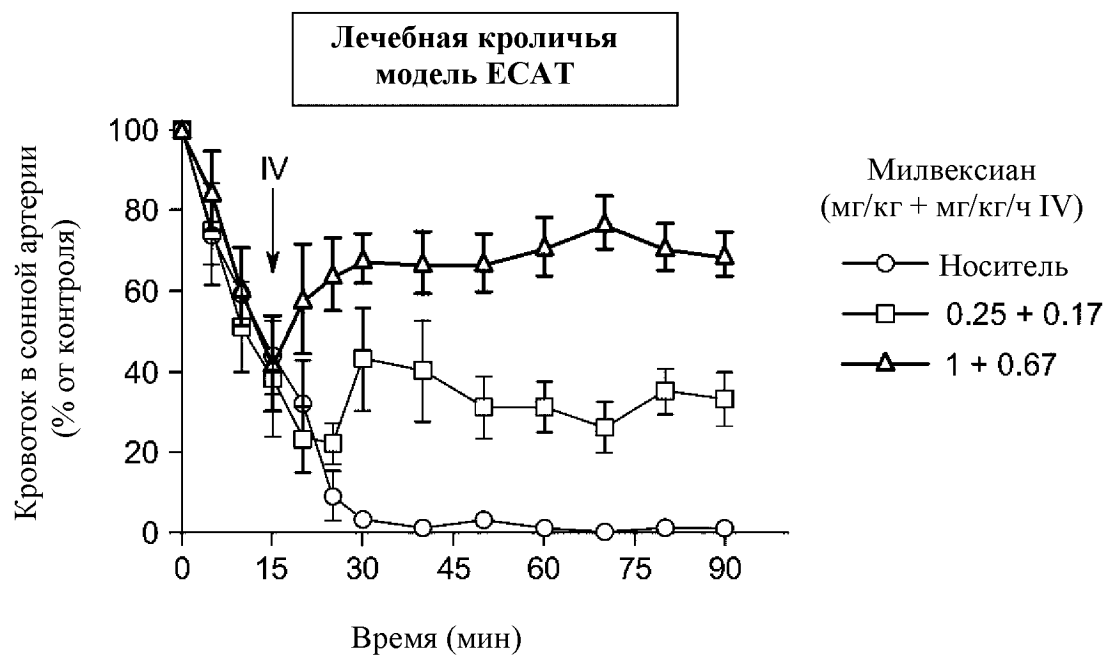


\* $P < 0.05$  против носителя

ФИГ. 10

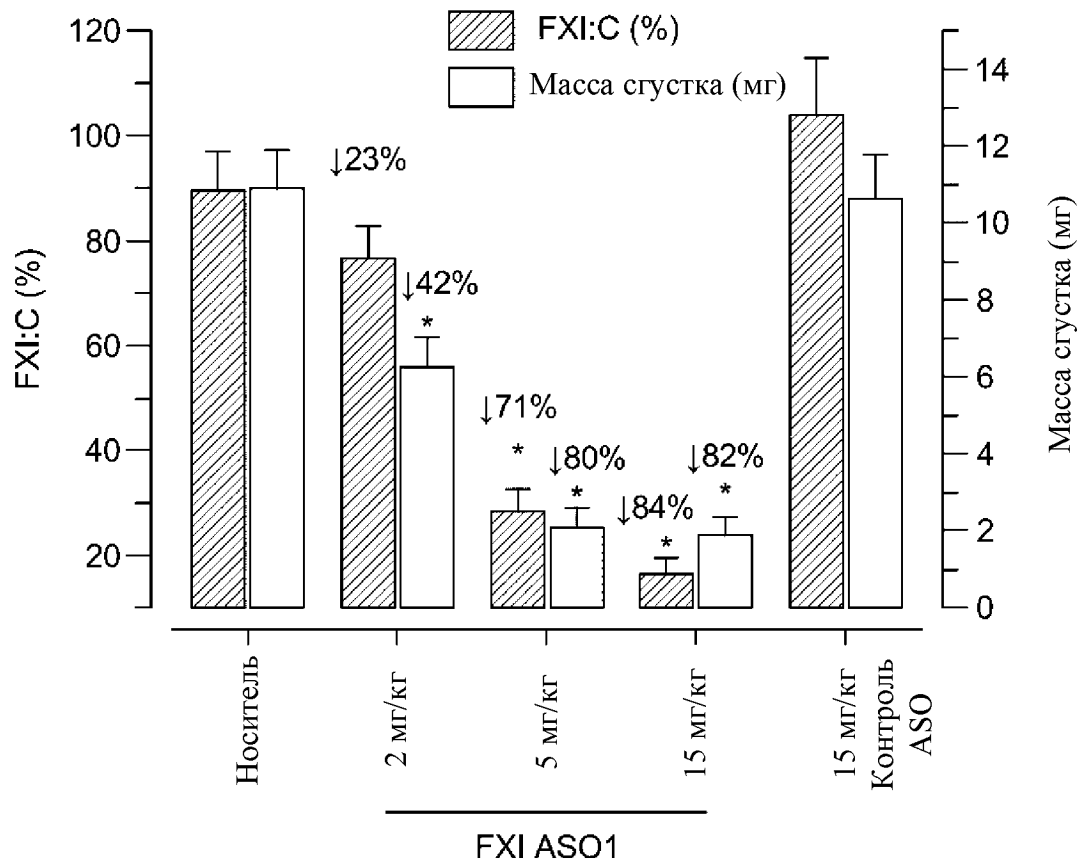


ФИГ. 11



ФИГ. 12

12/12



ASO=антисмысловой олигонуклеотид; С=концентрация; FXI=фактор XI; FXI ASO= антисмысловой олигонуклеотид фактора XI; VTE=венозный тромбоз

ФИГ. 13