



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 128657

(13) C2

(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 05413	(72) Винахідник(и):	Фрідріх Стюарт Уільям (US), Поллак Пол Фредерік (US), Таттл Джей Лоренс (US)
(22) Дата подання заявки:	15.04.2020	(73) Володілець (володільці):	ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	19.09.2024	(74) Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/836,910	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	CHRISTOPHER MA. ET AL. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. 03.08.2018. Vol. 27. No. 8. P. 649-660 WO 2017/048901 A1, 23.03.2017
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.04.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.01.2022, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	18.09.2024, Бюл.№ 38		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2020/028273, 15.04.2020		

(54) МІРІКІЗУМАБ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СПОСОБІ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА**(57) Реферат:**

Винахід стосується лікування хвороби Крона, яке включає:

- а) введення пацієнту трьох індукційних доз мірікізумабу шляхом внутрішньовенної ін'єкції з приблизно 4-тижневими інтервалами, при цьому кожна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу; та
- б) введення пацієнту підтримувальної дози або підтримувальних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з приблизно 4-тижневими або приблизно 8-тижневими інтервалами, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні або через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози, і при цьому кожна підтримувальна доза містить приблизно 200 мг або приблизно 300 мг мірікізумабу,
- при цьому хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

UA 128657 C2

Цей винахід загалом стосується способу лікування хвороби Крона (CD) антитілами, які зв'язуються з субодиноцею p19 людського IL-23.

Хвороба Крона являє собою хронічне захворювання невідомої етіології з впливом факторів навколишнього середовища, генетичних та імунологічних факторів. Трансмуральне запалення, яке уражає будь-яку частину шлунково-кишкового тракту від рота до заднього проходу, зазвичай виглядає як переміжні ураження, що є стандартними характеристиками для хвороби Крона (Baumgart D.C. and Sandbom W.J., *Lancet*, Vol. 369, pages 1641-57, 2007). До симптомів належать хронічна діарея (часто кров'яниста і з виділенням гною або слизу), біль у животі, втрата маси, лихоманка, втома, анемія, ректальна кровотеча та відчуття переповнення в животі. Симптоми залежать від тяжкості захворювання та його локалізації, при цьому у більшості пацієнтів бувають випадки абсцесу, свища, стриктури або непрохідності, які потребують хірургічного втручання. Рецидивуючо-ремітуючі симптоми, які є ознакою того, що багато пацієнтів мають періодичні спалахи хвороби, які перемежуються періодами ремісії, є дуже поширені при хворобі Крона (Lichtenstein G.R. et al., *American Journal of Gastroenterology*, Vol. 113, pages 481-517, 2018). Метою лікування в клінічній практиці є контроль симптомів і загоєння слизової оболонки кишечника.

Лікування аутоімунних/запальних захворювань здійснюється із застосуванням IL-23-спрямованої терапії. Першим таким біопрепаратом, який продемонстрував покращення клінічних показників при аутоімунних захворюваннях, був устекіnumаб (ustekinumab), який є схваленим Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами (FDA) моноклональним антитілом для лікування псоріазу, псоріатичного артриту та хвороби Крона.

Устекіnumаб зв'язує спільну субодиноцю p40 IL-12 та 1L-23; тому він націлений на обидва цитокіни, а не конкретно на IL-23. Блокада шляху IL-12 може запобігти індукованій клітинами Th1 інтерфероновій блокаді розвитку клітин Th17, таким чином потенційно обмежуючи клінічну активність спрямованих на p40 антитіл. Експериментальні дослідження показують, що блокування тільки імунної осі IL-23/Th17/IL-17 є достатнім для лікування аутоімунного запалення (Monteleone G. et al., *Mediators of Inflammation*, E-publication, 27 May 2009). Засоби, спеціально націлені на субодиноцю p19 IL-23, продемонстрували клінічну активність при псоріазі (Sofen H. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 133, No. 4, pages 1032-1040, 2014; Kopp T. et al., *Nature*, Vol. 521, No. 7551, pages 222-226, 2015; Krueger J.G. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 136, No. 1, pages 116-124 e7, 2015). IL-23 p19-специфічні антитіла також продемонстрували клінічну активність при хворобі Крона (Sands B.E. et al., *Gastroenterology*, Vol. 148, No. 4, Supplement 1, S163-S164, Abstract 830, 2015; Feagan B.G. et al., *Gastroenterology*, Vol. 150, No. 4, Supplement 1, S1266, Abstract 812a, 2016).

Схеми лікування хвороби Крона антитілами проти p19 IL-23 розкриті у WO 2014/143540 A1 та WO 2017/048901 A1.

Залишається потреба у варіантах лікування хвороби Крона, які призводять до сприятливих результатів для пацієнтів, наприклад, з точки зору ефективності, безпечності та/або стерпності лікування. Зокрема, залишається потреба у варіантах лікування у вигляді схеми дозування мірікізумабу, яка забезпечує оптимальну ефективність у лікуванні хвороби Крона.

Відповідно, у першому аспекті цього винаходу наданий спосіб лікування хвороби Крона, який включає введення пацієнту мірікізумабу, при цьому згаданий спосіб включає:

- а) введення пацієнту щонайменше однієї індукційної дози мірікізумабу, при цьому згадана індукційна доза містить від приблизно 200 мг до приблизно 1200 мг мірікізумабу; та
- б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу після введення останньої індукційної дози, при цьому згадана підтримувальна доза містить від приблизно 100 мг до приблизно 600 мг мірікізумабу.

В іншому варіанті здійснення способу за цим винаходом згадана хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

У ще одному варіанті здійснення способу за цим винаходом згаданий пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

В одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом згаданий пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами ("biologic-experienced").

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом згаданий пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згадана щонайменше одна індукційна доза містить приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500

мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1100 мг або приблизно 1200 мг мірікізумабу.

У одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу.

5 У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згаданому пацієнту вводять одну, дві, три або чотири індукційні дози.

В одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згаданому пацієнту вводять три індукційні дози з приблизно 4-тижневими інтервалами.

10 У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, згадану щонайменше одну індукційну дозу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом у разі, якщо пацієнт не досяг ендоскопічної відповіді за проміжок часу від приблизно 4 тижнів до приблизно 12 тижнів після введення останньої індукційної дози, то згаданому пацієнту вводять щонайменше одну додаткову індукційну дозу або дози мірікізумабу, при цьому згаданому пацієнту вводять 15 згадану щонайменше одну підтримувальну дозу або дози мірікізумабу, якщо пацієнт досяг ендоскопічної відповіді за проміжок часу від приблизно 4 тижнів до приблизно 12 тижнів після введення останньої додаткової індукційної дози, і при цьому ендоскопічну відповідь визначають як 50 % зниження від початкового рівня за оцінкою за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона (SES-CD Score).

20 У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згаданому пацієнту вводять щонайменше одну додаткову індукційну дозу або дози, якщо згаданий пацієнт не досяг ендоскопічної відповіді за проміжок часу приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом численні додаткові індукційні 25 дози вводять з приблизно 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, три додаткові індукційні дози вводять з приблизно 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 30 500 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1100 мг або приблизно 1200 мг мірікізумабу.

Переважно згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 200 мг, приблизно 600 мг, приблизно 900 мг або приблизно 1000 мг мірікізумабу.

Більше того, переважно згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять 35 приблизно 900 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення способу за винаходом згадані одну, дві або три додаткові індукційні дози вводять шляхом внутрішньовенної інфузії.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 100 мг, приблизно 150мг, приблизно 200 мг, приблизно 40 250 мг, приблизно 300 мг, приблизно 350 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг або приблизно 600 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 300 мг мірікізумабу.

В одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають 45 перевагу, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 200 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згадану щонайменше одну 50 підтримувальну дозу вводять через приблизно 2 тижні, приблизно 3 тижні, приблизно 4 тижні, приблизно 5 тижнів, приблизно 6 тижнів, приблизно 7 тижнів, приблизно 8 тижнів, приблизно 12 тижнів або приблизно 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після 55 введення останньої індукційної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом пацієнту вводять численні підтримувальні дози, при цьому згадану першу підтримувальну дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 2 тижні, приблизно 3 тижні, приблизно 4 тижні, приблизно 5 тижнів, приблизно 6 тижнів, приблизно 7 тижнів, приблизно 8 тижнів, приблизно 12 тижнів або приблизно 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 4-тижневими, приблизно 8-тижневими або приблизно 12-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 4-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 8-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, згадану підтримувальну дозу або дози вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, спосіб включає:

а) введення пацієнту трьох індукційних доз мірікізумабу шляхом внутрішньовенної ін'єкції, при цьому кожна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту підтримувальної дози або доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з приблизно 4-тижневими або приблизно 8-тижневими інтервалами, при цьому згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні або приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози, і при цьому кожна підтримувальна доза містить 200 мг або 300 мг мірікізумабу, при цьому хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

В альтернативному варіанті здійснення цього винаходу пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення способу за цим винаходом, якому віддають перевагу, три індукційні дози мірікізумабу вводять з приблизно 4-тижневими інтервалами, а згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

В іншому аспекті цього винаходу наданий мірікізумаб для застосування в лікуванні хвороби Крона, при цьому згадане лікування включає:

а) введення пацієнту щонайменше однієї індукційної дози мірікізумабу, при цьому згадана індукційна доза містить від приблизно 200 мг до приблизно 1200 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу після введення останньої індукційної дози, при цьому згадана підтримувальна доза містить від приблизно 100 мг до приблизно 600 мг мірікізумабу.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна індукційна доза містить приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1100 мг або приблизно 1200 мг мірікізумабу.

5 В одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнту вводять одну, дві, три або чотири індукційні дози.

10 В одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, пацієнту вводять три індукційні дози з приблизно 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу щонайменше одну індукційну дозу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії.

15 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт не досяг ендоскопічної відповіді за період часу від приблизно 4 тижнів до приблизно 12 тижнів після введення останньої індукційної дози, згаданому пацієнту вводять щонайменше одну додаткову індукційну дозу або дози мірікізумабу, при цьому згаданому пацієнту вводять згадану щонайменше одну підтримувальну дозу або дози мірікізумабу, якщо згаданий пацієнт досяг ендоскопічної відповіді за період часу від приблизно 4 тижнів до приблизно 12 тижнів після введення останньої додаткової індукційної дози, і при цьому ендоскопічну відповідь визначають як 50 %
20 зниження від початкового рівня за оцінкою за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона (SES-CD Score).

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, пацієнту вводять згадану щонайменше одну додаткову індукційну дозу або дози, якщо пацієнт не досяг ендоскопічної відповіді через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

25 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу численні додаткові індукційні дози вводять з інтервалами приблизно 4 тижні.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, три додаткові індукційні дози вводять з інтервалами приблизно 4 тижні.

30 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1100 мг або приблизно 1200 мг мірікізумабу.

Переважно згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 200 мг, приблизно 600 мг, приблизно 900 мг або приблизно 1000 мг мірікізумабу.

35 Крім того, переважно згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 900 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну, дві або три додаткові індукційні дози вводять шляхом внутрішньовенної інфузії.

40 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 100 мг, приблизно 150 мг, приблизно 200 мг, приблизно 250 мг, приблизно 300 мг, приблизно 350 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг або приблизно 600 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 300 мг мірікізумабу.

45 В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 200 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну підтримувальну дозу дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

50 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 2 тижні, через приблизно 3 тижні, через приблизно 4 тижні, через приблизно 5 тижнів, через приблизно 6 тижнів, через приблизно 7 тижнів, через приблизно 8 тижнів, через приблизно 12 тижнів або через приблизно 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

55 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнту вводять численні підтримувальні дози, причому згадану першу підтримувальну дозу вводять через період часу від 2 тижнів до 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 2 тижні, через приблизно 3 тижні, через приблизно 4 тижні, через приблизно 5 тижнів, через приблизно 6 тижнів, через приблизно 7 тижнів, через приблизно 8 тижнів, через приблизно 12 тижнів або через приблизно 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять через приблизно 4-тижневий, приблизно 8-тижневий або приблизно 12-тижневий інтервал або інтервали після введення згаданої першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 4-тижневим інтервалом або інтервалами після введення згаданої першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 8-тижневим інтервалом або інтервалами після введення згаданої першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, підтримувальну дозу або дози вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, лікування включає:

а) введення пацієнту трьох індукційних доз мірікізумабу шляхом внутрішньовенної ін'єкції, при цьому кожна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту підтримувальної дози або доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції через приблизно 4 тижні або приблизно 8 тижнів, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні або приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози, і при цьому кожна підтримувальна доза містить 200 мг або 300 мг мірікізумабу, при цьому хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, три індукційні дози мірікізумабу вводять з приблизно 4-тижневими інтервалами, і згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному аспекті цього винаходу запропоноване застосування мірікізумабу у виготовленні лікарського засобу для застосування в лікуванні хвороби Крона, при цьому згадане лікування включає:

а) введення пацієнту щонайменше однієї індукційної дози мірікізумабу. при цьому згадана індукційна доза містить від приблизно 200 мг до приблизно 1200 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу після введення останньої індукційної дози, при цьому згадана підтримувальна доза містить від приблизно 100 мг до приблизно 600 мг мірікізумабу.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна індукційна доза містить приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг, 5 приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1100 мг або приблизно 1200 мг мірікізумабу.

У варіанті здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу.

10 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнту вводять одну, дві, три або чотири індукційні дози.

У ще одному варіанті здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, пацієнту вводять три індукційні дози з приблизно 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну індукційну дозу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії.

15 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт не досяг ендоскопічної відповіді через період часу від приблизно 4 тижнів до приблизно 12 тижнів після введення останньої індукційної дози, то згаданому пацієнту вводять згадану щонайменше одну додаткову індукційну дозу або дози мірікізумабу, при цьому згаданому пацієнту вводять згадану щонайменше одну підтримувальну дозу або дози мірікізумабу, якщо пацієнт досяг 20 ендоскопічної відповіді через період часу від приблизно 4 тижнів до приблизно 12 тижнів після введення останньої додаткової індукційної дози, і при цьому ендоскопічну відповідь визначають як 50 % зниження від початкового рівня за оцінкою за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона (SES-CD Score).

25 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, пацієнту вводять згадану щонайменше одну додаткову індукційну дозу або дози, якщо згаданий пацієнт не досяг ендоскопічної відповіді через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу численні додаткові індукційні дози вводять з інтервалом приблизно 4 тижні.

30 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, три додаткові індукційні дози вводять з інтервалами приблизно 4 тижні.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 35 мг, приблизно 1100 мг або приблизно 1200 мг мірікізумабу.

Переважно згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 200 мг, приблизно 600 мг, приблизно 900 мг або приблизно 1000 мг мірікізумабу.

Крім того, переважно згадана додаткова індукційна доза або дози містить або містять приблизно 900 мг мірікізумабу.

40 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну, дві або три додаткові індукційні дози вводять шляхом внутрішньовенної інфузії.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 100 мг, приблизно 150 мг, приблизно 200 мг, приблизно 250 мг, приблизно 300 мг, приблизно 350 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг або 45 приблизно 600 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 300 мг мірікізумабу.

В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить приблизно 200 мг мірікізумабу.

50 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 2 тижні, приблизно 3 тижні, приблизно 4 тижні, приблизно 5 тижнів, приблизно 6 тижнів, приблизно 7 тижнів, приблизно 8 тижнів, приблизно 12 55 тижнів або приблизно 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу вводять через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнту вводять численні підтримувальні дози, і при цьому згадану першу підтримувальну дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 2 тижні, приблизно 3 тижні, приблизно 4 тижні, приблизно 5 тижнів, приблизно 6 тижнів, приблизно 7 тижнів, приблизно 8 тижнів, приблизно 12 тижнів або приблизно 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять через приблизно 4-тижневий, приблизно 8-тижневий або приблизно 12-тижневий інтервал або інтервали після введення першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 4-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, одну або декілька подальших підтримувальних доз вводять з приблизно 8-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, підтримувальну дозу або дози вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, лікування включає:

а) введення пацієнту трьох індукційних доз мірікізумабу шляхом внутрішньовенної ін'єкції, при цьому кожна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту підтримувальної дози або доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції через приблизно 4 тижні або через приблизно 8 тижнів, де першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні або через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози, і при цьому кожна підтримувальна доза містить 200 мг або 300 мг мірікізумабу, при цьому хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, три індукційні дози мірікізумабу вводять з приблизно 4-тижневими інтервалами, і згадану першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Короткий опис фігур

Фіг. 1 ілюструє середні сироваткові концентрації мірікізумабу протягом індукційного періоду у дослідженні, описаному у Прикладі 1. Середню концентрацію оцінювали на основі дослідження фармакокінетики у групі пацієнтів із застосуванням індивідуального значення кліренсу у пацієнта та загальної дози, одержаної протягом індукційного періоду. Пацієнтами з низькими концентраціями викидів в основному є ті пацієнти, хто припинив дослідження і не одержав усіх запланованих доз мірікізумабу.

Фіг. 2 ілюструє середні сироваткові концентрації мірікізумабу протягом підтримувального періоду у дослідженні, описаному у Прикладі 1. Середню концентрацію оцінювали на основі дослідження фармакокінетики у групі пацієнтів із застосуванням індивідуального значення кліренсу у пацієнта та загальної дози, одержаної протягом підтримувального періоду.

На Фіг. 3 зображена крива залежності кліренсу, визначеного на основі фармакокінетичної моделі групи, у зіставленні з масою тіла у дослідженні Прикладу 1.

На Фіг. 4 зображена крива залежності центрального об'єму розподілу, визначеного на основі фармакокінетичної моделі групи, у зіставленні з масою тіла у дослідженні Прикладу 1.

На Фіг. 5 зображена крива візуальної прогностичної перевірки відповідності моделі ендоскопічної відповіді на 12-му тижні у дослідженні Прикладу 1.

5 На Фіг. 6 зображена крива візуальної прогностичної перевірки відповідності моделі ендоскопічної ремісії на 12-му тижні у дослідженні Прикладу 1.

Фіг. 7 ілюструє моделювання показників ендоскопічної відповіді та ендоскопічної ремісії на 12-му тижні для доз мірікізумабу та експозицій, які становлять інтерес для дослідження Прикладу 2.

10 Докладний опис

Існують різні показники оцінювання рівня активності хвороби Крона, в тому числі, але без обмеження, проста оцінка у балах за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона (SES-CD) (Daperno M. et al., *Gastrointest Endosc.*, Vol. 60, No. 4, pages 505-512, 2004) та Індекс активності хвороби Крона (CDAI).

15 SES-CD являє собою ендоскопічну шкалу оцінок хвороби Крона у балах на основі 4 ендоскопічних змінних (наявність і розмір виразок, частка поверхні, вкритої виразками, частка поверхні, ураженої хворобою, а також наявність та тяжкість стенозу), які оцінюють у 5 ілеоколонічних сегментах кишечника (клубова кишка; права, поперечна та ліва ободова кишка; і пряма кишка). Кожну з 4 ендоскопічних змінних оцінюють у балах від 0 до 3: наявність та розмір
20 виразок (відсутність - індекс у балах 0; діаметр від 0,1 см до 0,5 см - індекс у балах 1; від 0,5 см до 2 см - індекс у балах 2; >2 см - індекс у балах 3); величина вкритої виразками поверхні (відсутність - 0; <10 % - 1; від 10 % до 30 % - 2; >30 % - 3); величина ураженої поверхні (відсутність - 0; <50 % - 1; від 50 % до 75 % - 2; >75 % - 3); а також наявність та тип звуження (відсутність - 0: одиночне, може бути подолане - 1; численні, можуть бути подолані - 2; не
25 можуть бути подолані - 3). Загальну суму одержують як суму всіх ендоскопічних кількісних показників у балах по всіх сегментах кишечника. Кількісні показники у балах коливаються від 0 до 56, причому більш високі кількісні показники вказують на більш тяжке захворювання.

Індекс активності хвороби Крона (CDAI) являє собою показник активності захворювання, який складається з 8 пунктів, 3 з яких повідомляють пацієнти, і 5 з яких повідомляє
30 лікар/лабораторія (фізичні симптоми та лабораторний параметр [гематокрит]). Відповіді пацієнтів підсумовують за 7-денний період, і всі пункти згодом зважують, що дає загальний діапазон оцінок від 0 до 600 балів. Дивись Додаток 10.8 для додаткового опису результатів, повідомлених пацієнтами (PRO) (наприклад, CDAI-SF, CDAI-AP та CDAI-wellbeing).

Результати, повідомлені пацієнтами (PRO), включають таке:

35 - кількість випорожнень (BMC);
- індекс активності хвороби Крона - частота випорожнень (CDAI-SF);

Примітка: Бристольську шкалу випорожнень використовують як посилення на повний CDAI-SF.

40 - індекс активності хвороби Крона - біль у животі (CDAI-AP);
- індекс активності хвороби Крона - самопочуття (CDAI-wellbeing);
- біль у животі NRS (Числова рейтингова шкала для болю);
- невідкладність NRS;
- глобальний рейтинг тяжкості стану пацієнта (PGRS);
- функціональна оцінка терапії хронічних захворювань - втома (FACIT-Fatigue);
45 - анкета щодо запальних захворювань кишечника (IBDQ).

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами" стосується пацієнтів, яким вводили біологічний препарат, наприклад, антитіло проти TNF- α , для лікування хвороби Крона, зокрема, для лікування хвороби Крона від помірної до тяжкої форми. Таким пацієнтам міг бути введений або не введений
50 традиційний лікарський засіб для лікування хвороби Крона. Традиційні лікарські засоби для лікування хвороби Крона охоплюють аміносаліцилати, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатіоприн (AZA). кортикостероїди. 5-аміносаліцилову кислоту (5-ASA) та стероїди.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами" стосується пацієнтів, яким вводили біологічний
55 препарат, наприклад, антитіло проти TNF- α , для лікування хвороби Крона, зокрема, для лікування хвороби Крона від помірної до тяжкої форми. Таким пацієнтам міг вводитись або міг не вводитись традиційний лікарський засіб для лікування хвороби Крона. Традиційні лікарські засоби для лікування хвороби Крона охоплюють аміносаліцилати. 6-меркаптопурин (6-MP) або азатіоприн (AZA). кортикостероїди, 5-аміносаліцилову кислоту (5-ASA) та стероїди. Такі пацієнти
60 мають неадекватну реакцію на біологічні лікарські засоби, втрату реакції на біологічні лікарські

засоби або нестерпність біологічних лікарських засобів для лікування хвороби Крона (наприклад, антитіл проти TNF). Що стосується терміну "має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами", неадекватна реакція означає ознаки та симптоми стійко активної хвороби, незважаючи на індукційне лікування у затвердженому індукційному дозуванні, зазначеному на етикетці продукту під час застосування. Що стосується терміну "має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами", втрата реакції визначається як рецидив ознак та симптомів активного захворювання під час затвердженого підтримувального дозування після попереднього покращення клінічних показників (припинення лікування, незважаючи на покращення клінічних показників, не кваліфікується як неефективність або непереносність біологічного лікарського засобу для лікування хвороби Крона). Що стосується терміну "має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами", нестерпність означає лікарський анамнез інфліксимабу (infliximab), адаліумабу (adalimumab), цертоліумабу пеголу (certolizumab pegol), ведоліумабу (vedolizumab), наталіумабу (natalizumab) або інших схвалених біологічних засобів (в тому числі, але без обмеження ними, пов'язаних з інфузією, демієлінізацією, застійною серцевою недостатністю або будь-якими іншими негативними явищами, пов'язаними з лікарськими засобами, які призвели до зменшення дози або припинення прийому лікарського засобу).

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "біологічно наївний" стосується пацієнтів, яким не вводили біологічні лікарські засоби, наприклад, антитіло проти TNF- α , для лікування хвороби Крона, зокрема, для лікування хвороби Крона від помірної до тяжкої форми. Таким пацієнтам міг бути введений або міг бути не введений традиційний лікарський засіб для лікування хвороби Крона. Традиційні лікарські засоби для лікування хвороби Крона охоплюють аміносаліцилати, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатіоприн (AZA), кортикостероїди, 5-аміносаліцилову кислоту (5-ASA) та стероїди.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами" стосується пацієнтів, які мають неадекватну реакцію на, втрату реакції на або непереносність щонайменше одного з таких лікарських засобів: сполуки 5-аміносаліцилової кислоти (ASA): кортикостероїди: AZA, 6-MP, або метотрексат (MTX) чи антибіотики, специфічні для хвороби Крона. Пацієнти, що мають незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами, не мали незадовільного результату лікування, а також не продемонстрували нестерпності біологічного лікарського засобу (антитіла проти TNF або антитіла проти інтегрину), який показаний для лікування хвороби Крона.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "хвороба Крона від помірної до тяжкої форми" визначений для пацієнтів як діагноз хвороби Крона протягом ≥ 3 місяців, що мають активну хворобу Крона та оцінку за SES-CD ≥ 7 (зчитувану за центральним об'ємом розподілу) з хворобою клубово-ободової кишки, або ≥ 4 для пацієнтів з ізольованою хворобою клубової кишки протягом 14 днів до першої дози досліджуваного лікарського препарату.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "покращення клінічних показників" визначений як наявність ендоскопічної відповіді (50 % зниження від початкового рівня оцінки за SES-CD) або 25 % зниження від початкового рівня оцінки за SES-CD в комбінації з 40 % зниженням від початкового рівня оцінки частоти випорожнень (SF) або болю в животі (AP).

У значенні, вживаному в цьому описі, "ендоскопічна відповідь" визначена як 50 % зниження від початкового рівня оцінки за SES-CD.

У значенні, вживаному в цьому описі, "ендоскопічна ремісія SES-CD ≤ 4 " визначена як загальна бальна оцінка SES-CD ≤ 4 і принаймні зменшення на 2 бали у порівнянні з початковим показником і без індексу за підшкалою >1 .

У значенні, вживаному в цьому описі, "ендоскопічна ремісія SES-CD 0-2" визначена як загальна оцінка за SES-CD ≤ 2 .

У значенні, вживаному в цьому описі, "клінічна ремісія за PRO" визначена як незважена середньодобова SF ≤ 2.5 або ≤ 3 (кількість рідких або дуже м'яких випорожнень [взята з Індексу активності хвороби Крона, CDAI], визначена за категорією Бристольської шкали випорожнень на рівні 6 або 7 [Lewis and Heaton 1997], тобто рідкі або водянисті випорожнення) та середньодобовий незважений AP ≤ 1 (AP [4-бальна шкала: 0 - відсутність, 1 - легкий, 2 - помірний, 3 - тяжкий]) і як SF, так і AP не гірші за початковий рівень.

У значенні, вживаному в цьому описі, "клінічна відповідь за PRO" визначена як щонайменше 30 % зниження SF та/або AP та не гірші за початковий рівень.

У значенні, вживаному в цьому описі, "клінічна ремісія за CDAI" визначена як індекс за CDAI <150 .

У значенні, вживаному в цьому описі, "клінічна відповідь за CDAI" визначена як зниження індексу за CDAI на ≥ 100 балів у порівнянні з початковим показником та/або перебування у стадії клінічної ремісії за CDAI.

У значенні, вживаному в цьому описі, "доза" або "дозування" означає введення речовини (наприклад, мірікізумабу) для досягнення терапевтичної мети (наприклад, лікування хвороби Крона).

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "індукційний період" означає період лікування пацієнта, що включає введення пацієнту мірікізумабу з метою щоб спричинити ендоскопічну відповідь, ендоскопічну ремісію за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічну ремісію за SES-CD 0-2, клінічну ремісію за PRO, клінічну відповідь за PRO, клінічну ремісію за CDAI або клінічну відповідь за CDAI, де кожен із цих термінів відповідає визначенню, наведеному вище. Не існує мінімальної або максимальної тривалості "індукційного періоду", але його тривалість зазвичай становить приблизно 4 тижні, приблизно 8 тижнів або приблизно 12 тижнів. Закінченням індукційного періоду зазвичай є оцінювання на кінець індукційного періоду, що відбувається через приблизно 4 тижні або через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "індукційна доза" означає початкову дозу мірікізумабу, введену пацієнту, щоб спричинити ендоскопічну відповідь, ендоскопічну ремісію за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічну ремісію за SES-CD 0-2, клінічну ремісію за PRO, клінічну відповідь за PRO, клінічну ремісію за CDAI або клінічну відповідь за CDAI, де кожен із цих термінів відповідає визначенню, наведеному вище. "Індукційна доза" може бути єдиною дозою або, альтернативно, набором доз. "Індукційну дозу" вводять протягом індукційного періоду.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "додатковий індукційний період" означає лікування пацієнта, що включає введення пацієнту мірікізумабу, необхідного для того, щоб спричинити ендоскопічну відповідь, ендоскопічну ремісію за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічну ремісію за SES-CD 0-2, клінічну ремісію за PRO, клінічну відповідь за PRO, клінічну ремісію за CDAI або клінічну відповідь за CDAI, при цьому кожен із цих термінів відповідає визначенню, наведеному вище, оскільки ендоскопічна відповідь, ендоскопічна ремісія за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічна ремісія за SES-CD 0-2, клінічна ремісія за PRO, клінічна відповідь за PRO, клінічна ремісія за CDAI, клінічна відповідь за CDAI не були досягнуті протягом початкового індукційного періоду. Тривалість "додаткового індукційного періоду" може становити приблизно 4 тижні, приблизно 8 тижнів або приблизно 12 тижнів.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "додаткова індукційна доза" означає подальшу індукційну дозу мірікізумабу, яку вводять пацієнту для того, щоб спричинити ендоскопічну відповідь, ендоскопічну ремісію за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічну ремісію за SES-CD 0-2, клінічну ремісію за PRO, клінічну відповідь за PRO, клінічну ремісію за CDAI, клінічну відповідь за CDAI, при цьому кожен із цих термінів відповідає визначенню, наведеному вище, оскільки ендоскопічна відповідь, ендоскопічна ремісія за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічна ремісія за SES-CD 0-2, клінічна ремісія за PRO, клінічна відповідь за PRO, клінічна ремісія за CDAI або клінічна відповідь за CDAI не були досягнуті протягом початкового індукційного періоду. "Додаткова індукційна доза" може бути єдиною дозою або, альтернативно, набором доз. Не існує мінімальної або максимальної тривалості "додаткового індукційного періоду", але його тривалість зазвичай становить приблизно 4 тижні, приблизно 8 тижнів або приблизно 12 тижнів. Закінченням індукційного періоду зазвичай є оцінювання на кінець додаткового індукційного періоду, що відбувається через приблизно 4 тижні або приблизно 8 тижнів після введення останньої додаткової індукційної дози. "Додаткову індукційну дозу" вводять протягом додаткового індукційного періоду.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "підтримувальний період" означає період лікування пацієнта, що включає введення пацієнту мірікізумабу з метою підтримання бажаного терапевтичного результату, де бажаним терапевтичним результатом є ендоскопічна відповідь, ендоскопічна ремісія за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічна ремісія за SES-CD 0-2, клінічна ремісія за PRO, клінічна відповідь за PRO, клінічна ремісія за CDAI або клінічна відповідь за CDAI, при цьому кожен із цих термінів відповідає визначенню, наведеному вище. "Підтримувальний період" слідує за індукційним періодом або додатковим індукційним періодом, і тому починається після досягнення бажаного терапевтичного результату, де бажаним терапевтичним результатом є ендоскопічна відповідь, ендоскопічна ремісія за SES-CD ≤ 4 , ендоскопічна ремісія за SES-CD 0-2, клінічна ремісія за PRO, клінічна відповідь за PRO, клінічна ремісія за CDAI або клінічна відповідь за CDAI.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "підтримувальна доза" має відношення до подальшої дози мірікізумабу, яку вводять пацієнту для того, щоб підтримати або продовжити бажаний терапевтичний результат, а саме ендоскопічну відповідь, ендоскопічну ремісію за SES-

CD $\leq$ 4, ендоскопічну ремісію за SES-CD 0-2, клінічну ремісію за PRO, клінічну відповідь за PRO, клінічну ремісію за CDAI або клінічну відповідь за CDAI, при цьому кожен із цих термінів відповідає визначенню, наведеному вище. "Підтримувальну дозу" вводять після індукційної дози. "Підтримувальна доза" може бути єдиною дозою або, альтернативно, набором доз.

5 У значенні, вживаному в цьому описі, терміни "лікування", "лікувати" або "курс лікування" означають стримування, уповільнення, зменшення, обернення прогресування чи тяжкості наявного симптому, розладу, стану чи захворювання або покращення клінічних симптомів та/або ознак стану. Корисні або бажані клінічні результати включають, але без обмеження ними, полегшення симптомів, зменшення масштабів захворювання або розладу, стабілізацію

10 захворювання або розладу (тобто тоді, коли захворювання чи розлад не погіршується), затримування або уповільнення прогресування захворювання чи розладу, полегшення або пом'якшення хвороби чи розладу, а також ремісію (часткову чи повну) захворювання або розладу, незалежно від того, чи є вони виявлюваними або невиявлюваними. До тих, хто потребує лікування, належать ті, хто вже хворіє.

15 У значенні, вживаному в цьому описі, термін "антитіло проти p19 IL-23" означає антитіло або його фрагмент, що зв'язується з субодиницею p19 людського IL-23, але не зв'язується із субодиницею p40 людського IL-23. Таким чином, антитіло проти p19 IL-23 зв'язується з людським IL-23, але не зв'язується з людським IL-12.

20 Мірікізумаб, реєстраційний номер CAS 1884201-71-1, являє собою гуманізоване моноклональне антитіло ізотипу IgG4-каппа, націлене на субодиницю p19 людського IL-23. Це антитіло та способи його одержання описані в патенті США № 9,023,358.

Мірікізумаб або фармацевтичні композиції, які його містять, можна вводити парентеральними шляхами (наприклад, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньо

25 Термін "внутрішньовенна інфузія" означає введення засобу у вену тварини або людини протягом періоду часу, що перевищує приблизно 15 хв, зазвичай від приблизно 30 хв до 90 хв.

Термін "підшкірна ін'єкція" означає введення засобу під шкіру тварини або людини. Переважно у карман між шкірою та розташованою під нею тканиною, шляхом відносно повільної, тривалої доставки з ємності з лікарським засобом. Карман можна створити шляхом

30 затискання або відтягування шкіри вгору і від розташованої під нею тканини.

Фармацевтичні композиції, які містять мірікізумаб для застосування у способах за цим винаходом, можна одержувати методами, добре відомими в цій галузі (наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition (1995), (A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.), і вони містять антитіло, як розкрито в цьому описі, та один або декілька фармацевтично

35 прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Клінічне дослідження

Загальний огляд

40 Можуть бути проведені дослідження Фази 2 з метою визначення, чи є безпечним та ефективним мірікізумаб для пацієнтів із хворобою Крона від помірної до тяжкої форми. Таке дослідження може оцінити безпечність та визначити клінічну активність, що визначається покращенням показників активності хвороби Крона та ключових результатів, повідомлених пацієнтами (PRO).

Цілі

45 Головною метою такого дослідження Фази II було б демонстрування того, що лікування мірікізумабом перевершує плацебо, спричинюючи ендоскопічну відповідь на 12-му тижні. До другорядних цілей можна віднести таке:

- оцінювання безпечності та стерпності лікування мірікізумабом;

50 - оцінювання впливу мірікізумабу на частку пацієнтів з ендоскопічною реакцією на 52-му тижні;

- оцінювання ефективності мірікізумабу як кращого за плацебо при ендоскопічній ремісії на 12-му тижні;

- оцінювання впливу мірікізумабу на частку пацієнтів з ендоскопічною ремісією на 52-му тижні,

55 - оцінювання впливу мірікізумабу як кращого за плацебо при ремісії за PRO на 12-му тижні;

- оцінювання впливу мірікізумабу на частку пацієнтів із ремісією за PRO на 52-му тижні;

- оцінювання впливу мірікізумабу на результати здоров'я/показники якості життя на 12-му тижні та 52-му тижні: та

60 - характеристика фармакокінетичного профілю мірікізумабу.

Кінцеві точки можуть бути визначені із застосуванням кількісного показника за SES CD. Ендоскопію можна зчитувати централізованим шляхом. Швидкість ендоскопічного загоєння може бути визначена на 12-му тижні і 52-му тижні. Визначення кінцевих точок виглядає так:

- Ендоскопічна відповідь: зниження ≥ 50 % від початкового рівня за загальним індексом за SES-CD.

- Ендоскопічна ремісія SES-CD ≤ 4 : Загальна оцінка за SES-CD ≤ 4 і щонайменше 2-бальне зменшення у порівнянні з початковим показником і без кількісного показника за підшкалою >1 .

- Ендоскопічна ремісія SES-CD 0-2: Загальна оцінка за SES-CD ≤ 2 .

- Клінічна ремісія за PRO: Незважена середньодобова SF ≤ 3 (кількість рідких або дуже м'яких випорожнень [взята з Індексу активності хвороби Крона. CDAI], визначена за категорією Бристольської шкали випорожнень на рівні 6 або 7 [Lewis and Heaton 1997]. тобто рідкі або водянисті випорожнення) та середньодобовий незважений AP ≤ 1 (AP [4-бальна шкала: 0 - відсутність. 1 - легкий, 2 - помірний, 3 - тяжкий]) і як SF. так і AP не гірші за початковий рівень.

- Клінічна відповідь за PRO: Щонайменше 30 % зниження SF та/або AP та не гірше за початковий рівень.

- Клінічна ремісія за CDAI: Індекс за CDAI <150 .

- Клінічна відповідь за CDAI: Зниження індексу за CDAI на ≥ 100 балів у порівнянні з початковим показником та/або перебування у стадії клінічної ремісії за CDAI.

Методи

Це дослідження може бути багатоцентровим рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням з паралельною групою, в якому рандомізується приблизно 191 пацієнт. Пацієнти можуть бути стратифіковані за такими категоріями, і точна кількість зарахованих до будь-якої групи буде залежати від рівня зарахування кожної групи пацієнтів:

i) Щонайменше приблизно 30 % пацієнтів були наївними щодо біологічної терапії хвороби Крона (в тому числі експериментальної біологічної терапії хвороби Крона): та

ii) Щонайменше 50 % пацієнтів мали досвід попереднього лікування хвороби Крона біологічними лікарськими засобами (в тому числі досвід експериментальної біологічної терапії хвороби Крона).

Дослідження включає такі періоди:

Скринінг (приблизно 4 тижні):

Пацієнти можуть бути оцінені щодо придатності для дослідження за ≤ 28 днів до початкового візиту. Пацієнти можуть бути допущені до дослідження лише за умови, що вони відповідають усім наведеним нижче критеріям протягом скринінгового періоду, тривалість якого становить ≤ 28 днів до початку експериментального лікування, якщо це не визначено конкретно.

Тип пацієнта та характеристики захворювання

i) Діагноз хвороби Крона було встановлено за ≥ 3 місяці до визначення початкового рівня.

ii) Наявна активна хвороба Крона, визначена як абсолютна SF ≥ 4 (рідкі або дуже м'які випорожнення, визначені за категорією Бристольської шкали випорожнень на рівні 6 або 7) та/або AP ≥ 2 на початковому рівні і індекс за SES-CD ≥ 7 (зчитувана за центральним об'ємом розподілу) для пацієнтів із хворобою клубово-ободової кишки, або ≥ 4 для пацієнтів з ізольованою хворобою клубової кишки протягом 14 днів до першої дози досліджуваного лікарського засобу.

Попереднє лікування запальної хвороби кишечника

А) Пацієнти повинні були пройти попереднє лікування хвороби Крона (відповідно до будь-якого з наведених нижче пунктів а) або б), або їх комбінації):

а) в анамнезі неадекватна відповідь або неспроможність переносити лікування аміносаліцилатами. 6-меркаптопурином (6-MP) або азатіоприном (AZA), пероральними або внутрішньовенними кортикостероїдами, або історія кортикостероїдної залежності (неможливість успішного зниження дози кортикостероїдів без повернення хвороби Крона)

АБО

б) проходили лікування ≥ 1 біологічними лікарськими засобами (такими як антагоністи TNF. ведолізумаб. експериментальні біологічні терапевтичні препарати для лікування хвороби Крона) з або без документально підтвердженого анамнезу про неспроможність відповідати на або допускати таке лікування:

- Лікування має бути припинено за таким графіком:

- анти-TNF-терапія за щонайменше 8 тижнів до визначення початкового рівня;

- лікування ведолізумабом за щонайменше 12 тижнів до визначення початкового рівня;

- лікування хвороби Крона експериментальними біологічними лікарськими засобами за щонайменше 8 тижнів до визначення початкового рівня.

В) Можуть одержувати терапевтичну дозу таких препаратів:

а) пероральні сполуки 5-аміносаліцилової кислоти (ASA): якщо призначена доза залишалась стабільною за щонайменше 3 тижні до скринінгової колоноскопії або лікування було припинено за щонайменше 3 тижні до скринінгової колоноскопії;

б) пероральні кортикостероїди мають бути в еквівалентній преднізолону дозі ≤ 20 мг/доба або ≤ 9 мг/доба будесоніду, і доза має залишатись стабільною протягом щонайменше 3 тижнів до скринінгової колоноскопії. У разі припинення лікування пероральними кортикостероїдами до визначення початкового рівня їх приймання має

бути припинено за щонайменше 3 тижні до скринінгової колоноскопії;

с) AZA, 6-MP або метотрексат (MTX): якщо призначена доза була стабільною протягом щонайменше приблизно 4 тижнів до скринінгової ендоскопії. Пацієнти, які припинили терапію AZA, 6-MP або MTX, повинні були припинити прийом препарату за щонайменше приблизно 4 тижні до скринінгової ендоскопії, щоб вважатись придатними для зарахування.

д) антибіотики, специфічні для хвороби Крона: якщо призначена доза була стабільною протягом щонайменше приблизно 4 тижнів до початкового рівня або лікування було припинено за щонайменше 3 тижні до скринінгової ендоскопії.

Призначення досліджуваних груп

Віднесення до досліджуваної групи може бути визначено за допомогою генерованої комп'ютером випадкової послідовності із застосуванням інтерактивної системи веб-відповідей (IWRS). Для досягнення міжгрупової порівняльності, пацієнтів стратифікували до цих груп на основі їх попередньої терапії (нижче); цю стратифікацію контролювали із застосуванням IWRS.

- Щонайменше приблизно 30 % пацієнтів можуть бути наївними щодо біологічної терапії хвороби Крона (в тому числі експериментальну біологічну терапію хвороби Крона).

- Щонайменше 50 % пацієнтів можуть мати досвід попередньої біологічної терапії хвороби Крона (в тому числі досвід експериментальної біологічної терапії хвороби Крона).

- Протягом Періоду 2 пацієнти, призначені на початку лікування мірікізумабом, можуть бути рандомізовані до групи базового лікування, або до групи з одержанням 300 мг мірікізумабу підшкірно кожні 4 тижні - за винятком усіх пацієнтів у групі плацебо, та пацієнтів у групах лікування мірікізумабом, які не мали жодних поліпшень індексів за SES-CD від початкового рівня на 12-му тижні (визначали зчитуванням за центральним об'ємом розподілу), які одержували 1000мг мірікізумабу кожні 4 тижні внутрішньовенним шляхом (IV). Переважно всі пацієнти протягом Періоду 2 за планом з подвійним застосуванням плацебо одержували мірікізумаб або плацебо внутрішньовенним або підшкірним шляхом.

Період 1 (тижні від 0 до 12):

12-тижневий період індукційного дозування може бути призначений для оцінювання ефективності та безпечності мірікізумабу, який вводили внутрішньовенним (IV) шляхом на 0 тижні, 4 тижні та 8 тижні. На початку дослідження пацієнти можуть бути рандомізовані з розподілом 2:1:1:2 по 4 досліджуваним групам та стратифіковані на основі попереднього піддавання біологічній терапії для лікування хвороби Крона:

Група 1 з дозуванням мірікізумабу	1000 мг мірікізумабу внутрішньовенно, кожні 4 тижні
Група 2 з дозуванням мірікізумабу	600 мг мірікізумабу внутрішньовенно, кожні 4 тижні
Група 3 з дозуванням мірікізумабу	200 мг мірікізумабу внутрішньовенно, кожні 4 тижні
Плацебо	Плацебо внутрішньовенно, кожні 4 тижні

Період 1 може бути розроблений для встановлення ефективності (ендоскопічні зміни та ключові PRO) та безпечності застосування мірікізумабу у порівнянні з плацебо у пацієнтів з хворобою Крона від помірної до тяжкої форми. Пацієнту можуть продовжувати фонову фармакотерапію з приводу хвороби Крона відповідно до протоколу; тому вибір плацебо як порівняльного препарату в цій групі пацієнтів є виправданим для ефективного оцінювання безпечності та ефективності мірікізумабу.

Період 2 (тижні з 12 по 52):

Період 2 (тижні від 12 до 52) дозволяє продовжувати оцінювання ефективності та безпечності із застосуванням початкових схем лікування та дослідження підшкірного дозування - за винятком усіх пацієнтів у групі плацебо та пацієнтів у групах лікування мірікізумабом, у яких не було будь-якого покращення індексу за SES-CD від початкового рівня на 12-му тижні.

Пацієнти Періоду 2 можуть одержувати дозування як внутрішньовенним, так і підшкірним шляхом для підтримання умови сліпого дослідження з 12 тижня по 48 тижнів. Введення доз відбувається кожні 4 тижні. Рандомізація була стратифікована на основі ендоскопічної відповіді (тобто досягнення 50 % зниження індексу за SES CD від початкового рівня).

Усі пацієнти, які одержували плацебо протягом Періоду 1, протягом Періоду 2 повинні одержувати мірікізумаб у дозі 1000мг внутрішньовенним шляхом та плацебо підшкірним шляхом. Пацієнти, які одержували мірікізумаб та які досягли поліпшення, визначеного як будь-

яке числове зниження своїх індексів за SES CD від початкового рівня на 12-му тижні, можуть бути рандомізовані або до групи Періоду 1 з внутрішньовенним введенням з продовженням лікування з введенням плацебо підшкірним шляхом, або до групи Періоду 1 з введенням плацебо внутрішньовенним шляхом з продовженням лікування з введенням мірікізумабу підшкірним шляхом у дозі 300 мг. Пацієнти, які одержували мірікізумаб і не досягли покращення, тобто індексу, що дорівнює початковому або вище, свого індексу за SES CD, повинні одержувати мірікізумаб у дозі 1000 мг внутрішньовенним шляхом та плацебо підшкірним шляхом.

Період 3 (тижні з 52 по 104):

Період 3 призначений для надання додаткової терапії пацієнтам, які, як вважається, досягли покращення клінічних показників, та для забезпечення довгострокового оцінювання безпечності та тривалості покращення клінічних показників.

Усі пацієнти, які мали покращення клінічних показників, визначені як такі, що мають ендоскопічну відповідь (зниження індексу за SES CD на 50 % у порівнянні з початковим значенням), або зменшення індексу за SES CD на 25 % у порівнянні з початковим значенням, в комбінації зі зниженням на 40 % у порівнянні з початковим значенням індексу SF або AP, можуть продовжувати досліджуване лікування, перейти до 3-го періоду та одержувати мірікізумаб у дозі 300 мг підшкірним шляхом кожні 4 тижні з відкритою етикеткою, починаючи з 52-го тижня до 104-го тижня. Пацієнти, які не досягли покращення клінічних показників на 52-му тижні, повинні припинити лікування та вступити до 16-тижневого періоду подальшого лікарського спостереження.

Як альтернатива, пацієнти можуть перейти до 3-го періоду, якщо за оцінкою дослідника буде визнана його клінічна корисність.

Подальше лікарське спостереження:

На 104-му тижні пацієнти припиняють лікування, і піддаються подальшому лікарському спостереженню щодо безпечності протягом додаткових 16 тижнів.

Статистичний аналіз

Первинною кінцевою точкою є ендоскопічна відповідь на 12-му тижні (визначена як 50 % зменшення індексу за SES-CD). Для ендоскопічної відповіді передбачувані показники мірікізумабу та плацебо становили 35 % та 15 %, відповідно.

Порівняння лікування за первинною кінцевою точкою та іншими класифікаційними змінними ефективності можна проводити із застосуванням логістичного регресійного аналізу на моделі з лікуванням, географічним регіоном та попереднім застосуванням біологічної терапії хвороби Крона (так/ні). Якщо не зазначено інше, аналіз ефективності та результатів для здоров'я можна проводити на групі пацієнтів, яка підлягає лікуванню (ITT).

Було проведено дослідження Фази II, по суті так, як описано вище у цьому Прикладі 1.

Результати: Група пацієнтів

Період 1

Група, яка підлягала лікуванню (ITT), складалась зі 191 пацієнта: 64 пацієнти у групі плацебо, 31 пацієнт у групі мірікізумабу внутрішньовенно у дозі 200 мг, 32 пацієнти у групі мірікізумабу внутрішньовенно у дозі 600 мг та 64 пацієнти у групі мірікізумабу внутрішньовенно у дозі 1000 мг.

З-посеред 191 пацієнта, які одержали щонайменше 1 дозу, 176 пацієнтів (92,1 %) завершили Період 1, тоді як 15 пацієнтів (7,9 %) не завершили Період 1. Ранні припинення були збалансовані між лікувальними групами, за винятком групи мірікізумабу у дозі 600 мг внутрішньовенним шляхом (плацебо 7,8 %, 200 мг внутрішньовенно 6,5 %, 600 мг внутрішньовенно 12,5 %, 1000 мг внутрішньовенно 6,3 %). Більш високий показник припинення прийому препарату, зареєстрований у групі внутрішньовенного введення 600 мг дози, відбився на показниках припинення прийому через негативні явища. З 15 пацієнтів, які припинили лікування на ранньому етапі, 8 (4,2 %) припинили лікування через негативні явища: 4 пацієнти (6,3 %) у групі плацебо, 1 пацієнт (3,2 %) у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 200 мг та 3 пацієнти (9,4 %) у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 600 мг. Ранні припинення дослідження через негативні явища обговорюються нижче у Розділі 1.9 цього додатка. Двоє пацієнтів у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 1000 мг припинили лікування достроково через рішення пацієнтів ("відмова пацієнта").

Період 2

Зі 176 пацієнтів, які продовжували лікування протягом Періоду 2, 28 пацієнтів припинили лікування на дату блокування бази даних проміжного дослідження. З 28 пацієнтів, які припинили лікування до кінця Періоду 2 (Тиждень 52), 11 припинили лікування через негативні явища: 1 пацієнт у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 1000 мг, 1 пацієнт у групі

підшкірного введення мірікізумабу у дозі 300 мг, 3 пацієнти у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 1000 мг для групи N1 (група пацієнтів, індекси яких не покращились) та 6 пацієнтів у групі внутрішньовенного введення плацебо/мірікізумабу у дозі 1000мг. Вісім пацієнтів припинили лікування на ранньому етапі через рішення пацієнтів ("відмова пацієнтів").

Зі 176 пацієнтів, які продовжували лікування протягом Періоду 2, 39 пацієнтів припинили лікування на дату блокування бази даних остаточного дослідження. З 39 пацієнтів, які припинили лікування до кінця Періоду 2 (Тиждень 52), 12 пацієнтів припинили лікування через негативні явища: 1 пацієнт у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 1000мг, 1 пацієнт у групі підшкірного введення мірікізумабу у дозі 300 мг, 3 пацієнти у групі внутрішньовенного введення мірікізумабу у дозі 1000мг для групи N1 та 7 пацієнтів у групі внутрішньовенного введення плацебо/мірікізумабу у дозі 1000мг.

Результати: Демографія та характеристики хвороби

Демографічні характеристики

Демографічні характеристики були збалансовані між загальною групою лікування мірікізумабом та плацебо. З-посеред 191 рандомізованого пацієнта 98 осіб (51,3 %) були жінками. Середній вік ($\pm$ середнє квадратичне відхилення) становив 38,65 років ($\pm 12,86$ років). Всього 159 пацієнтів (83,2 %) були білими.

Середня початкова маса тіла становила 72.71 кг ($\pm 15,71$ кг). Середній початковий індекс маси тіла (ІМТ) становив 25,18 кг/м² ($\pm 4,88$ кг/м²).

Характеристика захворювання

Характеристики захворювання були збалансовані між загальною групою лікування мірікізумабом та окремими групами дозування і плацебо. В цілому, 62,8 % пацієнтів раніше були піддані біологічній терапії, і цей відсоток був збалансованим між досліджуваними групами. Важливі початкові характеристики захворювання, такі як тривалість захворювання, попереднє застосування біологічних лікарських засобів та активність захворювання (CDAI, ендоскопічний індекс та PRO), були в цілому збалансовані між 4 досліджуваними групами. Відсоток пацієнтів з резекцією в анамнезі в групі 200 мг мірікізумабу був нижчим, ніж в інших досліджуваних групах.

Супутні та попередні лікарські засоби для хвороби Крона на початковому рівні

Супутні та попередні лікарські засоби для хвороби Крона на початковому рівні Періоду 1 наведені в Таблиці 1а.

Таблиця 1а

Супутні та попередні лікарські препарати для хвороби Крона на початковому рівні Періоду 1

	Плацебо N=64	Мірікізумаб 200 мг N=31	Мірікізумаб 600 мг N=32	Мірікізумаб 1000 мг N=64
Попередні застосування біологічних лікарських засобів, n (%) ^a	43 (67,2)	19 (61,3)	19 (59,4)	39 (60,9)
Незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами, n (%) ^b	36 (56,3)	15 (48,4)	16 (50,0)	31 (48,4)
Попереднє застосування ведолізумабу, n (%)	14 (21,9)	5 (16,1)	5 (15,6)	6 (9,4)
Попереднє підтавання дії антитіла проти TNF, n (%)				
0	25 (39,1)	14 (45,2)	14 (43,8)	26 (40,6)
1	16 (25,0)	10 (32,3)	9 (28,1)	22 (34,4)
2	22 (34,4)	7 (22,6)	5 (15,6)	14 (21,9)
3+	1 (1,6)	0	4 (12,5)	2 (3,1)
Застосування пероральних кортикостероїдів	21 (32,8)	14 (45,2)	7 (21,9)	15 (23,4)
Застосування імунодепресантів	19(29,7)	12(38,7)	10(31,3)	21 (32,8)

^a Незважаючи на дозвіл попереднього індукційного дозування устекінумабу (UST), жоден пацієнт попереднього лікування устекінумабом не проходив.

^b Неадекватна реакція, втрата реакції або нестерпність лікарського препарату.

Значущих відмінностей між загальною групою мірікізумабу або окремими групами дозування та плацебо щодо частки пацієнтів, які одержували кортикостероїди або імунодепресанти на початковому етапі, не спостерігалось.

5 1b. Супутні та попередні лікарські препарати для хвороби Крона у Періоді 2 наведені в Таблиці 1b.

Таблиця 1b

Супутні та попередні лікарські препарати для хвороби Крона у Періоді 2

	Мірікізумаб 200 мг		Мірікізумаб 600 мг		Мірікізумаб 1000 мг		Плацебо	Всі мірікізумаб
	Мірікі-зумаб 200 мг IV N=9	Мірікі-зумаб 300 мг SC N=10	Мірікі-зумаб 600мг IV N=9	Мірікі-зумаб 300 мг SC N=11	Мірікі-зумаб 1000 мг IV N=23	Мірікі-зумаб 300 мг SC N=25	Мірікі-зумаб 1000 мг IV N=59	1000 мг IV для NI N=30
Попереднє застосування біологічних лікарських засобів n (%) ^a	5 (55,6)	5 (50,0)	5 (55,6)	7 (63,6)	15 (65,2)	15 (60,0)	39 (66,1)	20 (66,7)
Незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами, n (%) ^b	4 (44,4)	4 (40,0)	4 (44,4)	6 (54,5)	11 (47,8)	11 (44,0)	32 (54,2)	18 (60,0)
Попереднє застосування ведолізумабу, n (%)	1 (11,1)	1 (10,0)	2 (22,2)	2 (18,2)	2 (8,7)	3 (12,0)	12 (20,3)	3 (10,0)
Попереднє піддавання дії антитіла проти TNF, n (%)								
0	5 (55,6)	5 (50,0)	5 (55,6)	4 (36,4)	9 (39,1)	10 (40,0)	24 (40,7)	11 (36,7)
1	2 (22,2)	3 (30,0)	2 (22,2)	3 (27,3)	9 (39,1)	9 (36,0)	15 (25,4)	11 (36,7)
2	2 (22,2)	2 (20,0)	1 (11,1)	2 (18,2)	5 (21,7)	4 (16,0)	19 (32,2)	8 (26,7)
3+	0	0	1 (11,1)	2 (18,2)	0	2 (8,0)	1 (1,7)	0
Застосування оральних кортикостероїдів	5 (55,6)	6 (60,0)	1 (11,1)	2 (18,2)	2 (8,7)	3 (12,0)	19 (32,2)	12 (40,0)
Застосування імунодепресантів	5 (55,6)	3 (30,0)	1 (11,1)	3 (27,3)	6 (26,1)	9 (36,0)	18 (30,5)	13 (43,3)

^a Незважаючи на дозвіл попереднього індукційного дозування устекіумабу (UST), жоден пацієнт попереднього лікування устекіумабом не проходив,

^b Неадекватна реакція, втрата реакції або нестерпність лікарського препарату.

Результати: Ефективність

Період 1

10 Первинною кінцевою точкою є ендоскопічна відповідь на 12-му тижні (визначена як 50 % зменшення індексу за SES-CD). Дані показали підвищену (або покращену) ефективність зі збільшенням дози мірікізумабу: 10,9 %, 95 % довірчий інтервал (3,3 %, 18,6 %) у пацієнтів у групі плацебо, 25,8 %. 95 % довірчий інтервал (10,4 %, 41,2 %) у пацієнтів у групі з внутрішньовенним введенням мірікізумабу у дозі 200 мг, 37,5 %, 95 % довірчий інтервал (20,7 %, 54,3 %) у пацієнтів у групі з внутрішньовенним введенням мірікізумабу у дозі 600 мг, і 43,8 %, 95 % довірчий інтервал (31,6 %, 55,9 %) у пацієнтів у групі з внутрішньовенним

введенням мірікізумабу у дозі 1000 мг, з досягненням кінцевої точки ендоскопічної відповіді, в дослідженні підгруп пацієнтів з досвідом лікування біологічними лікарськими засобами частка пацієнтів з ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні з дозою 1000 мг у порівнянні з дозою 600 мг була чисельно більшою: 46,2 % проти 31,6 % особин, які реагували.

- 5 Клінічну ремісію оцінювали на 12-му тижні, із застосуванням визначення, яке має за основу PRO. Клінічна ремісія за PRO (2,5, 1) була визначена в цьому дослідженні як $SF \leq 2,5$ та $AP \leq 1$ і не гірша за початковий рівень. Частка пацієнтів з клінічною ремісією за PRO (2,5, 1) у порівнянні з плацебо була значно вищою для доз 600 мг та 1000 мг з частотою ремісії для 600 мг (28,1 %, 95 % довірчий інтервал [12,5 %, 43,7 %]) чисельно вищою за 1000 мг (21,9 %, 95 % довірчий інтервал [11,7 %, 32,0 %]).
- 10 Із застосуванням клінічної ремісії за PRO (3, 1), визначеної як $SF \leq 3,0$ та $AP \leq 1$ і не гіршої за початковий рівень, граничне визначення у Прикладі 2, частка пацієнтів з клінічною ремісією у порівнянні з плацебо була значно вищою для доз 600 мг та 1000 мг. де частота ремісії для дози 600 мг (28,1 %, 95 % довірчий інтервал [12,5 %, 43,7 %]) була такою самою, як і для дози 1000 мг (28,1 %, 95 % довірчий інтервал [17,1 %, 39,1 %]).
- 15 Узагальнення показників ефективності на 12-му тижні показане в Таблиці 2.

Таблиця 2

Підсумування показників ефективності на 12-му тижні

	Плацебо IV Q4W (N=64)	Мірікізумаб IV Q4W 200 мг (N=31)	Мірікізумаб IV Q4W 600 мг (N=32)	Мірікізумаб IV Q4W 1000 мг (N=64)
Ендоскопічна відповідь ^a				
Nx	59	29	29	60
n (%)	7 (10,9)	8 (25,8)	12 (37,5)	28 (43,8)
95 % CI ^b	(3,3, 18,6)	(10,4, 41,2)	(20,7, 54,3)	(31,6, 55,9)
Різниця у зіставленні з плацебо		14,9 %	26,6 %	32,8 %
95 % CI ^b		(-2,3, 32,1)	(8,1, 45,0)	(18,5, 47,2)
p-значення у зіставленні з плацебо ^c		0,079*	0,003*	<0,001*
Ендоскопічна відповідь серед біонаївних пацієнтів				
Nx	21	12	13	25
n (%)	2 (9,5)	5 (41,7)	6 (46,2)	10 (40,0)
95 % CI ^b	(0,0, 22,1)	(13,8, 69,6)	(19,1, 73,3)	(20,8, 59,2)
Різниця у зіставленні з плацебо		32,1 %	36,6 %	30,5 %
95 % CI ^b		(1,6, 62,7)	(6,8, 66,5)	(7,5, 53,4)
p-значення у зіставленні з плацебо ^c		0,071*	0,033*	0,041*
Ендоскопічна відповідь серед пацієнтів з досвідом лікування біологічними лікарськими засобами				
Nx	43	19	19	39
n (%)	5 (11,6)	3 (15,8)	6 (31,6)	18 (46,2)
95 % CI ^b	(2,0, 21,2)	(0,0, 32,2)	(10,7, 52,5)	(30,5, 61,8)
Різниця у зіставленні з плацебо		4,2 %	20,0 %	34,5 %
95 % CI ^b		(-14,8, 23,2)	(-3,0, 42,9)	(16,2, 52,9)
p-значення у зіставленні з плацебо ^c		0,692	0,077*	<0,001*
Ендоскопічна ремісія ^d				
Nx	59	29	29	60
n (%)	1 (1,6)	2 (6,5)	5 (15,6)	13 (20,3)
95 % CI ^b	(0,0, (4,6)	(0,0, 15,1)	(3,0, 28,2)	(10,5, 30,2)
Різниця у зіставленні з плацебо		4,9 %	14,1 %	18,8 %
95 % CI ^b		(-4,3, 14,1)	(1,1, 27,0)	(8,4, 29,1)
p-значення у зіставленні з плацебо ^c		0,241	0,032*	0,009*

Таблиця 2

Підсумування показників ефективності на 12-му тижні

	Плацебо IV Q4W (N=64)	Мірікізумаб IV Q4W 200 мг (N=31)	Мірікізумаб IV Q4W 600 мг (N=32)	Мірікізумаб IV Q4W 1000 мг (N=64)
Клінічна ремісія за PRO (2,5, 1) ^e				
Nx	58	26	29	56
n (%)	4 (6,3)	4 (12,9)	9 (28,1)	14 (21,9)
95 % CI ^b	(0,3, 12,2)	(1,1, 24,7)	(12,5, 43,7)	(11,7, 32,0)
Різниця у зіставленні з плацебо		6,7 %	21,9 %	15,6 %
95 % CI ^b		(-6,6, 19,9)	(5,2, 38,5)	(3,9, 27,4)
p-значення у зіставленні з плацебо ^c		0,346	0,005*	0,025*
Клінічна ремісія за PRO (3,1) ^f				
Nx	58	26	29	56
n (%)	6 (9,4 %)	5 (16,1)	9 (28,1)	18 (28,1)
95 % CI ^b	(2,2, 16,5)	(3,2, 29,1)	(12,5, 43,7)	(17,1, 39,1)
Різниця у зіставленні з плацебо		6,8 %	18,8 %	18,8 %
95 % CI ^b		(-8,0, 21,5)	(1,6, 35,9)	(5,6 %, 31,9 %)
p-значення у зіставленні з плацебо ^c		0,402	0,020*	0,014*

Скорочення: AP - біль у животі CI - довірчий інтервал; ITT - група пацієнтів, яка підлягає лікуванню; IV - внутрішньовенне введення; Miri - мірікізумаб: n – кількість пацієнтів у зазначеній категорії; NRI - імпуція нерезагуючих особин; Nx – кількість пацієнтів в аналізі з наявними даними; PBO - плацебо; PRO - результат, повідомлений пацієнтом: Q4W - кожні 4 тижні; SES-CD - оцінка за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона; SF - частота випорожнень.

^a Ендоскопічна відповідь, яка визначена як зниження індексу за SES-CD від початкового рівня ≥ 50 %.

^b Довірчі інтервали обчислювали за методом Уолда.

^c Логістичний регресійний аналіз з географічним регіоном та попереднім біологічним досвідом як факторами.

^d Ендоскопічна ремісія, визначена як загальний індекс за SES-CD ≥ 4 без індексу за підшкалою > 1 .

^e Клінічна ремісія за PRO (2,5, 1): SF $\leq 2,5$ та AP ≤ 1 і не гірша за початковий рівень.

^f Клінічна ремісія за PRO (3, 1): SF ≤ 3 та AP ≤ 1 і не гірша за початковий рівень.

*p<0,10.

Період 2

а) Повторно рандомізована група

- 5 Пацієнтів, які одержували мірікізумаб і які досягли будь-якого покращення індексів за SES CD від початкового рівня на 12-му тижні, рандомізовували у групи для продовження призначення Періоду 1 (мірікізумаб 1000 мг внутрішньовенно, 600 мг внутрішньовенно або 200 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні з плацебо підшкірним шляхом або плацебо внутрішньовенно кожні 4 тижні з мірікізумабом 300 мг підшкірним шляхом кожні 4 тижні). Ця повторна рандомізація призначена для вирішення питання про те, чи є перевага від продовження
- 10 внутрішньовенного введення у порівнянні з дозуванням підшкірним шляхом, а також для оцінювання можливих відмінностей в ефективності між різними групами дозування, що відображають широкий діапазон експозицій.

- 15 При блокуванні бази даних для проміжного дослідження 46 з-посеред 191 зарахованих пацієнтів у повторно рандомізованій групі або закінчили 52 тижень, або припинили лікування достроково (200/200 мг внутрішньовенно - 5; 600/600 мг внутрішньовенно - 6; 1000/1000 мг

внутрішньовенно - 12 і 300 мг підшкірно - 23). Показники ефективності на 52-му тижні узагальнені у вигляді Таблиці 3.

Ендоскопічна відповідь спостерігалася в цілому у 50-66,7 % пацієнтів у цій повторно рандомізованій групі. Частота ендоскопічної відповіді у пацієнтів, які одержували 300 мг підшкірним шляхом, становила 65,2 %, що можна порівняти з показниками, які спостерігалися в інших групах з внутрішньовенним введенням. Частота ендоскопічної ремісії становила від 16,7 % до 33,3 % (200 мг внутрішньовенно - 20,0 %, 600 мг внутрішньовенно - 16,7 %, 1000 мг внутрішньовенно - 33,3 %), у порівнянні з 34,8 % серед пацієнтів, які одержували 300 мг підшкірним шляхом. Експозиція зросла, як очікувалося, у схемі з 300 мг підшкірним шляхом у зіставленні зі схемами з внутрішньовенним введенням, та, як і очікувалося, зі схемами з все більш високим внутрішньовенним дозуванням.

Клінічна ремісія за PRO, незалежно від того, оцінювалася вона з граничним значенням SF 2,5 або 3,0, показала однакові результати. Відсоток пацієнтів з клінічною ремісією за PRO є подібним у групах з дозуванням 600 мг внутрішньовенно, 1000 мг внутрішньовенно та 300 мг підшкірно (від 25,0 % до 33,3 %) та більш високим у групі з дозуванням 200 мг внутрішньовенно (80 %).

Під час блокування бази даних для остаточного дослідження загалом 87 пацієнтів були повторно рандомізовані та або завершили 52 тижень, або припинили лікування достроково:

i) 200/200 мг внутрішньовенно n=9 пацієнтів, 2 припинили лікування;

ii) 600/600 мг внутрішньовенно n=9 пацієнтів. 1 припинив лікування;

iii) 1000/1000 мг внутрішньовенно n=23, 5 припинили лікування;

iv) 300 мг підшкірно n=46, 5 припинили лікування

Показники ефективності на 52-му тижні узагальнені у вигляді Таблиці 4. Стосовно пацієнтів з ендоскопічним покращенням на 12-му тижні, частота ендоскопічної відповіді на 52-му тижні для груп з внутрішньовенним та підшкірним введенням становила 58,5 % (24/41) та 58,7 % (27/46), відповідно. Серед пацієнтів з ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні 69,6 % (16/23) та 66,7 % (16/24) у групах з внутрішньовенним-підшкірним та підшкірним введенням, відповідно, мали також ендоскопічну відповідь на 52-му тижні. Інші вторинні та дослідницькі кінцеві точки повідомлені для об'єднаних рандомізованих груп (IV+SC) (Таблиця 4).

Результати цієї повторно рандомізованої групи підтверджували порівнянню ефективність підшкірного дозування з внутрішньовенним введенням, а також відсутність чіткої зміни ефективності, яка спостерігається при внутрішньовенному введенні, зі збільшенням експозиції.

b) Нерандомізована група

Пацієнти, які одержували мірікізумаб і які не досягли покращення індексів за SES-CD, протягом Періоду 2 одержували внутрішньовенно мірікізумаб у дозі 1000 мг та плацебо підшкірним шляхом. Крім того, усі пацієнти, які протягом Періоду 1 одержували плацебо, протягом Періоду 2 одержували внутрішньовенно мірікізумаб у дозі 1000 мг та плацебо підшкірним шляхом. Цим пацієнтам призначали найвищу внутрішньовенну дозу для оцінювання будь-якого впливу найбільшої експозиції на пацієнтів з початковою відсутністю ендоскопічного покращення та для оцінювання впливу більш короткої тривалості експозиції (9 місяців) на пацієнтів, які раніше були рандомізовані до групи плацебо. З цих міркувань пацієнти у цих 2 групах представляють окремі групи пацієнтів з різними початковими характеристиками у порівнянні з пацієнтами, які були повторно рандомізовані до групи з внутрішньовенним введенням 1000 мг внаслідок 12-тижневої тривалості або відсутності ендоскопічного покращення, або нелікованого захворювання. Тому при оцінюванні тривалого впливу внутрішньовенного введення 1000 мг дози ці групи досліджували окремо.

На час блокування бази даних для проміжного дослідження 46 із 191 зареєстрованих пацієнтів або завершили 52 тижень, або припинили лікування достроково (1000 мг IV/NI - 14. плацебо/1000 мг IV - 32).

Ендоскопічна відповідь спостерігалась у 14,3 % пацієнтів, індекси яких не покращились (NI) у Період 1. та у 46,9 % пацієнтів, які одержували плацебо у Період 1. Останній результат був порівняним з частотою ендоскопічної відповіді, яка спостерігалась у повторно рандомізованих групах дозування, тоді як згадана частота, яка спостерігалася у тих пацієнтів, у яких не було ендоскопічного поліпшення, була більш низькою. Ендоскопічна ремісія була аналогічною результатам ендоскопічної відповіді, причому частота ендоскопічної ремісії у пацієнта, який не мав ендоскопічного покращення, а потім одержав 1000 мг внутрішньовенно, становила 7,1 %, тоді як рівень ендоскопічної ремісії для пацієнтів, які одержували плацебо, а потім 1000 мг внутрішньовенно, становив 15,6 %.

Результати клінічної ремісії за PRO (2,5, 1) на 52-му тижні становили 21,4 % для групи IV/NI 1000 мг та 34,4 % для пацієнтів, які перебували у групі плацебо/1000 мг.

Результати клінічної ремісії за PRO (3,0, 1) були подібними.

На час блокування бази даних для остаточного дослідження, в цілому 89 пацієнтів, індекси яких не покращились або які одержували плацебо до 12-го тижня, проходили лікування до 52-го тижня або припинили лікування так, як зазначено нижче:

- i) Без покращення, 1000 мг внутрішньовенно n=30 пацієнтів, 7 припинили лікування
 - a) 200 мг внутрішньовенно Період 1: 10/29 (34,5 %)
 - b) 600 мг внутрішньовенно Період 1: 8/29 (27,6 %)
 - c) 1000 мг внутрішньовенно Період 1: 12/60 (20,0 %)
- ii) Плацебо 1000 мг внутрішньовенно n=59 пацієнтів, 19 припинили лікування

5 Ендоскопічна відповідь спостерігалася у 20 % пацієнтів, які не мали покращення (NI) у Період 1, і у 42,4 % пацієнтів, які одержували плацебо у Період 1. Ендоскопічна ремісія була аналогічною результатам ендоскопічної відповіді. Частота ендоскопічної ремісії у пацієнтів, які не мали ендоскопічного покращення, а потім одержували 1000 мг внутрішньовенно, становила 13,3 %, тоді як частота ендоскопічної ремісії у пацієнтів, які одержували плацебо, а потім 1000 мг внутрішньовенно, становила 18,6 %.

10 Результати клінічної ремісії за PRO (2,5, 1) на 52-му тижні становили 36,7 % у групі IV/NI 1000 мг та 40,7 % у пацієнтів, які перебували у групі плацебо/1000 мг. Результати клінічної ремісії за PRO (3,0, 1) були подібними.

15 Результати для груп NI та PBO були порівнянними з комбінованими групами IV та SC, за винятком ремісії за PRO. ремісії за CDAI та ендоскопічних кінцевих точок у групі NI. які були чисельно нижчими. Індекс за CDAI знижувався протягом усього підтримувального періоду.

Таблиця 3

Підсумування показників ефективності на 52-му тижні; Період 2 - Проміжне дослідження

	Miri 200 мг IV/200 мг IV Q4W (N=5) ^a	Miri 600 мг IV/600 мг IV Q4W (N=6)	Miri 1000 мг IV/1000 мг IV (N=12)	Miri IV/300 мг SC Q4W (N=23)	Miri 1000 мг IV Q4W для NI (N=14)	PBO/1000 мг IV Q4W (N=32)
Ендоскопічна відповідь ^b						
Nx	4	5	9	20	9	20
n (%)	3 (60)	4 (66,7 %)	6 (50,0)	15 (65,2)	2 (14,3)	15 (46,9)
95 % CI	(17,14, 100)	(28,9, 100)	(21,7, 78,3)	(45,8, 84,7)	(0,32,6)	(29,6, 64,2)
Ендоскопічна ремісія ^c						
Nx	4	5	9	20	9	20
n (%)	1 (20,0)	1 (16,7)	4 (33,3)	8 (34,8)	1 (7,1)	5 (15,6)
95 % CI	(0, 55,1)	(0, 46,5)	(6,7, 60,0)	(15,3, 54,2)	(0, 20,6)	(3,0, 28,2)
Клінічна ремісія за PRO (2,5, 1) ^d						
Nx	4	5	8	17	8	19
n (%)	4 (80,0)	2 (33,3)	3 (25,0)	6 (26,1)	3 (21,4)	11 (34,4)
95 % CI ^b	(44,9, 100)	(0, 71,1)	(0,5, 49,5)	(8,1, 44,0)	(0, 42,9)	(17,9, 50,8)
Клінічна ремісія за PRO(3, 1) ^e						
Nx	4	5	8	17	8	19
n (%)	4 (80,0)	2 (33,3)	3 (25,0)	6 (26,1)	4 (28,6)	11 (34,4)
95 % CI	(44,9, 100)	(0, 71,1)	(0,5, 49,5)	(8,1, 44,0)	(4,9, 52,2)	(17,9, 50,8)

Скорочення: CI - довірчий інтервал; IV - внутрішньовенне введення; Miri - мірікізумаб; N - кількість пацієнтів, які або припинили лікування протягом підтримувального періоду, або мали дані, доступні для відвідування 52-го тижня; n - кількість пацієнтів у зазначеній категорії; PRO - результати, повідомлені пацієнтом; Q4W - кожні 4 тижні; SC - підшкірним шляхом; SES-CD - індекс за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона;

Примітки: Довірчі інтервали були обчислені за методом Уолда.

^a N включає всіх пацієнтів, які або завершили, або припинили дослідження.

^b Ендоскопічна відповідь, визначена як зменшення оцінки за SES-CD від початкового рівня $\geq 50\%$.

^c Ендоскопічна ремісія, визначена як загальний індекс за SES-CD ≥ 4 без індексу за підшкалою >1 .

^d Визначення: Клінічна ремісія за PRO (2,5, 1): SF ≤ 2.5 та AP ≤ 1 і не гірша за початковий рівень.

^e Запропоноване визначення кінцевої точки у Фазі 3. Клінічна ремісія за PRO (3, 1): SF ≤ 3 та AP ≤ 1 і не гірша за початковий рівень.

Таблиця 4

Підсумування показників ефективності на 52-му тижні; Період 2 - Остаточне дослідження

	Пацієнти з поліпшенням протягом індукційного періоду, повторно рандомізовані до груп підтримувального дозування								Пацієнти, індекси яких не покращились протягом індукційного періоду (NI)	Індукційний період, плацебо
	Індукційний період - 200 мг IV		Індукційний період - 600 мг IV		Індукційний період - 1000 мг IV		Індукційний період - Всі IV		1000 мг IV n=30	1000 мг IV n=59
	200 мг IV N=9	300 мг SC n=10	600 мг IV n=9	300 мг SC n=10	1000 мг IV n=23	300 мг SC n=25	Всі IV n=41	300 мг SC n=46		
Відповідь за SES-CD ^a , n (%)	4 (44,4)	5 (50,0)	7 (77,8)	8 (72,7)	13 (56,0)	14 (56,0)	24 (58,5)	27 (58,7)	6 (20,0)	25 (42,4)
Ремісія за SES-CD ^b , n (%)	0 (0,0)	4 (40,0)	2 (22,2)	4 (36,4)	6 (26,1)	7 (28,0)	8 (19,5)	15 (32,6)	4 (13,3)	11 (18,6)
Ремісія за SES-CD, відкоригована ^c , n (%)	1 (11,1)	4 (40,0)	2 (22,2)	4 (36,4)	6 (26,1)	7 (28,0)	8 (19,5)	15 (32,6)	4 (13,3)	11 (18,6)
Ремісія за PRO ^d , n (%)	7 (77,8)	5 (50,0)	5 (55,6)	5 (45,5)	7 (30,4)	11 (44,0)	19 (46,3)	21 (45,7)	11 (36,7)	24 (40,7)
Ремісія PRO(3, 1) ^e , n (%)	7 (77,8)	6 (60,0)	5 (55,6)	5 (45,5)	8 (34,8)	11 (44,0)	20 (48,8)	22 (47,8)	12 (40,0)	24 (40,7)
Відповідь за PRO ^f , n (%)	7 (77,8)	7 (70,0)	6 (66,7)	9 (81,8)	15 (65,2)	17 (68,0)	28 (68,3)	33 (71,7)	18 (60,0)	36 (61,0)
Відповідь за CDAI ^g , n (%)	7 (77,8)	7 (70,0)	5 (55,6)	10 (90,9)	10 (43,5)	15 (60,0)	22 (53,7)	32 (69,6)	14 (46,7)	31 (52,5)
CDAI remission ^h , n (%)	7 (77,8)	6 (60,0)	4 (44,4)	9 (81,8)	5 (21,7)	11 (44,0)	16 (39,0)	26 (56,5)	7 (23,3)	24 (40,7)

- ^a Відповідь за SES-CD: зниження індексів за SES-CD на 50 % від початкового рівня;
^b Ремісія за SES-CD: індекс <4 для хвороби клубово-ободової кишки або <2 для ізольованої хвороби клубової кишки без індексу за підшкалою >1.
^c Відкориговані показники ремісії за SES-CD: індекс за SES-CD ≤4 для хвороби клубово-ободової кишки або <2 для ізольованої хвороби клубової кишки без індексу за підшкалою >1;
^d Ремісія за PRO: SF ≤2.5 та AP ≤ 1 і не гірша за початковий рівень;
^e Ремісія за PRO (3, 1): SF ≤3 та AP ≤1 і не гірше за початковий рівень;
^f Відповідь за PRO: зниження на 30 % або більше в AP або SF без погіршення від початкового рівня;
^g Відповідь за CDAI: зниження індексу за CDAI від початкового рівня на 100 балів або більше або індекс за CDAI < 150;
^h Ремісія за CDAI: індекс за CDAI <150 балів. NI - Пацієнти, індекси яких не покращились (без змін або збільшення щонайменше на 1 бал загального індексу за SES-CD).

Результати: Безпечність

Загальний огляд негативних явищ (AE) за періодами дослідження наведений в Таблиці 5a за Період 1 та в Таблиці 5b за Період 2.

Таблиця 5a

Загальний огляд негативних явищ, Період 1 (Тижні 0-12)

	PBO IV Q4W (N=64)	Miri IV Q4W 200 мг (N=31)	Miri IV Q4W 600 мг (N=32)	Miri IV Q4W 1000 мг (N=64)	Miri разом (n=127)
Кількість пацієнтів ^a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Негативні явища внаслідок лікування (TEAE)	45 (70,3)	18 (58,1)	21 (65,6)	42 (65,6)	81 (63,8)
Тяжкі негативні явища SAE	7 (10,9)	0 (0,0)	3 (9,4)	2 (3,1)	5 (3,9)
Припинення лікування внаслідок негативного явища	3 (4,7)	1 (3,2)	3 (9,4)	0 (0,0)	4 (3,1)

^a Пацієнти можуть бути зараховані більш ніж до 1 категорії. Смерті також були включені як тяжкі негативні явища та припинення лікування внаслідок негативних явищ.

Таблиця 5b

Загальний огляд негативних явищ, Період 2 (Тижні 13-52)

	Miri 200 мг		Miri 600 мг		Miri 1000 мг		Плацебо	Всі Miri
	Miri 200 мг IV N=9	Miri 300 мг SC N=10	Miri 600 мг IV N=9	Miri 300 мг SC N=11	Miri 1000 мг IV N=23	Miri 300 мг SC N=25	Miri 1000 мг IV N=59	1000 мг IV для NI N=30
Негативне явище внаслідок лікування, n (%)	7 (77,8)	6 (60,0)	5 (55,6)	9 (81,8)	19 (82,6)	20 (80,0)	45 (76,3)	21 (70,0)
Тяжке негативне явище, n (%) ^a	0	0	0	0	0	2 (8,0)	8 (13,6)	3 (10,0)
Припинення лікування внаслідок негативного явища, n (%)	0	0	0	0	1 (4,3)	1 (4,3)	7 (11,9)	3 (10,0)

^a Спостережувані тяжкі негативні явища: анафілактична реакція, хвороба Крона, інфекція *Clostridium difficile*, дегідратація, підвищена чутливість, гіпокаліємія, перфорація клубової кишки, кишкова непрохідність, некардіологічний біль у грудях, остеоартрит, перитоніт, пієлонефрит

Мірікізумаб був добре стерпним 4 пацієнтами (3,1 %) впродовж Періоду 1 та 12 пацієнтами (5,7 %) впродовж Періоду 2, які припинили лікування через негативні явища (АЕ). У Періоді 1 частота тяжких негативних явищ (SAE) була більш високою у групі плацебо у порівнянні з групами лікування мірікізумабом. і залежності від дози не спостерігалось. Частота негативних явищ унаслідок лікування (TEAE) була подібною в групах лікування плацебо та мірікізумабом протягом Періоду 1 без залежності від дози.

Кількість тяжких негативних явищ, які спостерігали протягом Періоду 1, була більш високою у групах, яким (а) вводили плацебо протягом Періоду 1 та 1000 мг мірікізумабу внутрішньовенно протягом Періоду 2, та (б) серед пацієнтів, індекси яких не покращились протягом Періоду 1 і яким вводили 1000 мг мірікізумабу внутрішньовенно протягом Періоду 2. Однак розмір вибірки не підтверджує висновок про те, що введення 1000 мг мірікізумабу внутрішньовенно призводить до більш високої частоти тяжких негативних явищ, особливо при дослідженні даних SAE з групи пацієнтів з покращенням індексів, яким вводили 1000 мг мірікізумабу внутрішньовенно протягом Періоду 1 та 1000 мг мірікізумабу внутрішньовенно протягом Періоду 2.

Результати: Дослідження фармакокінетики та залежності "експозиція-реакція"

а) Дослідження фармакокінетики - короткий опис експозиції мірікізумабу в сироватці крові протягом індукційного та підтримувального періодів.

Фіг. 1 ілюструє середні сироваткові концентрації мірікізумабу протягом Періоду 1 (індукційний період), які обчислювали із застосуванням кліренсу окремого пацієнта, оціненого дослідженнями популяційної фармакокінетики, та загальної дози, яку кожен пацієнт одержав протягом індукційного періоду. Як показано на цих графіках, сироваткова експозиція мірікізумабу збільшувалась з дозою, з деяким перекриттям експозиції окремих пацієнтів у дозах, які були оцінені. Слід звернути увагу на те, що деякі окремі пацієнти мають дуже низькі середні концентрації відносно інших пацієнтів тієї самої досліджуваної групи. Це, головним чином, результат того, що ці пацієнти вибули з дослідження та не одержали всіх запланованих доз, що призводить до їхніх низьких середніх концентрацій протягом усього 12-тижневого індукційного періоду.

На Фіг. 2 показана середня концентрація мірікізумабу протягом підтримувального періоду для пацієнтів, у яких спостерігали покращення ендоскопічної ефективності під час індукції і які були рандомізовані для продовження одержання внутрішньовенної дози, яку вони одержували під час індукції, або для переходу на 300 мг підшкірно кожні 4 тижні. Схема 300 мг підшкірно кожні 4 тижні дала найнижчу середню концентрацію з 4 схем, які були оцінені; однак схема внутрішньовенного введення кожні 4 тижні у дозі 200 мг спричинювала подібну експозицію. Найнижчі концентрації, одержані за схемою підшкірного введення дози 300 мг кожні 4 тижні, також були подібними до мінімальних концентрацій, одержаних при схемі внутрішньовенного введення у дозі 200 мг кожні 4 тижні.

б) Короткий опис дослідження популяційної фармакокінетики

На момент проміжного дослідження для цього досліді загалом до аналізу фармакокінетики було включено 1814 зразків концентрації мірікізумабу в сироватці крові 186 пацієнтів за індукційний, додатковий та підтримувальний періоди. Ці дані з концентрації аналізували із застосуванням методів популяційної фармакокінетики. Було виявлено, що двокомпаратментальна модель з поглинанням першого порядку для підшкірних підтримувальних доз найкраще описує фармакокінетику мірікізумабу. Орієнтовний типовий популяційний системний кліренс становив 0,028 л/год. (4,3 % середня квадратична помилка оцінки), а випадкова міжпацієнтна варіабельність уявного кліренсу дорівнювала 24 % (% коефіцієнт варіації). Оціночна біодоступність у разі підшкірного введення становила 42 %. Оцінені типові популяційні значення для центрального та периферичного об'ємів розподілу та міжкомпаратментального кліренсу становили 3,2 л, 4,2 л та 0.067 л/год., відповідно. Всього 24 зразки (1,2 %) були нижче нижньої межі кількісного визначення дослідження на мірікізумаб (100 нг/мл). Виключення цих зразків порівнювали зі стандартними методами імпуації або умовного оцінювання в фармакокінетичному моделюванні, і будь-якого впливу на оцінені фармакокінетичні параметри не спостерігалось.

Модель популяційної фармакокінетики використовували для оцінювання впливу таких коваріатів: вік, стать, індекс маси тіла, маса тіла, етнічне походження, рівень дози, місце введення, попередній біологічний статус, початковий альбумін, альбумін, що змінюється за часом, початковий С-реактивний білок (CRP), початковий фекальний кальпротектин, початковий білірубін, початковий індекс за SES-CD, початковий індекс за CDAI, початковий індекс за PRO2 (PRO2 - це 2-позиційний індекс, що складається з елементів SF і AP з CDAI [зважений]) і

виводиться так: $PR02 = (\text{середнє значення SF за 7 днів}) * 2 + (\text{середнє значення індексу AP за 7 днів}) * 5$, та імуногенність (ADA+/-, TE-ADA+/-, титр ADA, що нейтралізує ADA+/-). Виявлено, що початковий індекс за SES-CD, маса тіла та змінюваний за часом альбумін мають статистично значущий вплив на кліренс, а маса тіла має статистично значущий вплив на центральний об'єм розподілу.

Пацієнти з меншою масою тіла зазвичай мають менший кліренс (Фіг. 3) та менший центральний об'єм розподілу (Фіг. 4). У порівнянні з медіанною масою тіла 71 кг, що спостерігалась в цьому дослідженні, та із застосуванням модельних оцінок взаємозв'язків у пацієнтів з масою тіла 40 кг звичайно очікується, що кліренс буде меншим на 22 %, а об'єм розподілу буде меншим на 28 %. Величина цих впливів невелика відносно загальної випадкової різниці у кліренсі та об'ємі розподілу. Включення маси тіла до моделі зменшило випадкову мінливість у кліренсі на 14 % та випадкову мінливість у об'ємі розподілу на 34 %. Ці результати вказують на те, що маса тіла не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику мірікізумабу.

Пацієнти з меншим початковим індексом за SES-CD мали менший кліренс, і пацієнти з більш високою концентрацією альбуміну мали менший кліренс. Початковий індекс за SES-CD також мав тенденцію до зростання зі зменшенням початкової концентрації альбуміну. Медіанний початковий індекс за SES-CD у дослідженні становив 11. Пацієнти у дослідженні, у яких початковий індекс за SES-CD був менше ніж 11, мали медіанний оцінюваний за моделлю кліренс, який був на 23 % нижчим, ніж у пацієнтів, у яких початковий індекс за SES-CD був більше ніж або дорівнював 11 (0,023 л/год. проти 0,030 л/год.). Ці оцінені за моделлю значення кліренсу враховують вплив як початкового індексу за SES-CD, так і початкової концентрації альбуміну, що спостерігалися у цих пацієнтів. Включення початкового індексу за SES-CD та альбуміну до згаданої моделі зменшило випадкову варіабельність кліренсу на 25 % та 17 %, відповідно. Виходячи з величини впливу початкового індексу за SES-CD та альбуміну на кліренс та величини зменшення випадкової мінливості в моделі, ці коваріати не мали клінічно значущого впливу на кліренс мірікізумабу.

с) Спостережувані взаємозв'язки між експозицією мірікізумабу та індексами ефективності на 52-му тижні

Були оцінені взаємозв'язки між абсолютною зміною для SES CD, PR02 та CDAI з 12-го тижня по 52-ий тиждень у порівнянні з оціненою за фармакокінетичною моделлю C_{avg} протягом підтримувального періоду (дані не наведені). Подібно до індукційного періоду, спостережувані взаємозв'язки демонстрували значне перекриття змін індексів для окремих пацієнтів в досліджуваних групах. У групах підтримувального лікування не було помітної тенденції залежності "експозиція-реакція".

Враховуючи відсутність спостережуваної тенденції залежності "експозиція-реакція" на 52-му тижні, жодну оцінку залежності "експозиція-реакція" на основі моделі на даних 52-го тижня не проводили.

d) Короткий опис модельного дослідження залежності "експозиція-реакція" для кінцевих точок клінічної ефективності 12-го тижня

Моделі логістичної регресії застосовували для оцінювання взаємозв'язків між експозицією мірікізумабу у окремих пацієнтів та ймовірністю досягнення ендоскопічної відповіді, ендоскопічної ремісії або ремісії за PRO на 12-му тижні. Моделі також застосовували для оцінювання взаємозв'язку між зміною індексу за SES-CD на 12-у тижні і експозицією мірікізумабу. Було припущено співвідношення максимального ефекту (E_{max}) експозиції мірікізумабу та цих кінцевих точок, хоча також перевіряли лінійні моделі. Показниками експозиції, які були оцінені у згаданих моделях, були спостережувані концентрація на 12-му тижні, концентрація на 12-му тижні, яка оцінювалась за фармакокінетичною моделлю та C_{avg} , яка оцінювалась за фармакокінетичною моделлю. У цих моделях також оцінювались такі коваріати: початковий альбумін, початковий CRP, початковий фекальний кальпротектин, попередній статус біологічного лікування, тривалість захворювання, початковий індекс за SES-CD, початковий індекс за CDAI, початковий індекс за підшкалою SF, початковий індекс за підшкалою AP та маса тіла.

У моделі ендоскопічної відповіді всі оцінені показники експозиції були подібними з огляду на їх здатність відповідати спостережуваним даним, при цьому концентрація на 12-му тижні, оцінена за фармакокінетичною моделлю, давала оцінку напівмаксимальної ефективної концентрації (EC_{50}) з найменшою невизначеністю. Модель ендоскопічної відповіді змогла виявити значний вплив лікування відносно плацебо ($p < 0,001$) та значний вплив залежності "експозиція-реакція" ($p = 0,003$). Було встановлено, що будь-яка з оцінених коваріат не мала значного впливу на модель ендоскопічної відповіді. Для оцінювання моделі була застосована

візуальна прогностична перевірка (Фіг. 5), яка показала добру узгодженість між спостережуваними та прогнозованими моделлю показниками ендоскопічної відповіді у всіх досліджуваних групах.

У моделі ендоскопічної ремісії, концентрація на 12-тижні, оцінена за фармакокінетичною моделлю, надавала оцінку EC_{50} з найменшою невизначеністю. Модель ендоскопічної ремісії змогла виявити значний результат лікування по відношенню до плацебо ($p < 0,001$) та сильну тенденцію до залежності "експозиція-реакція" ($p = 0,03$). Було встановлено, що жодна з оцінених коваріат не мала значного впливу на модель ендоскопічної ремісії. Для оцінювання моделі була застосована візуальна прогностична перевірка (Фіг. 6), яка показала добру узгодженість між спостережуваними та прогнозованими моделлю показниками ендоскопічної ремісії у всіх досліджуваних групах.

Моделювання підгонка зміни індексу за SES-CD на 12-му тижні не виявила значного взаємозв'язку між експозицією мірікізумабу та зміною індексу за SES-CD. Моделювання підгонка ремісії за PRO на 12-му тижні також не виявила значного взаємозв'язку між експозицією мірікізумабу та ремісією за PRO. Оскільки для цих кінцевих точок не було виявлено значного взаємозв'язку експозиція-реакція, то модельна підгонка та модельовані профілі не показані.

На Фіг. 7 показана змодельована частота ендоскопічної відповіді та ендоскопічної ремісії для доз та експозицій мірікізумабу, які становлять інтерес для Фази III.

е) Короткий опис дослідження фармакокінетики та залежності "експозиція-реакція"

Фармакокінетика мірікізумабу в цьому дослідженні була пропорційною дозі, відповідає попереднім дослідженням і була типовою для моноклональних антитіл. Незважаючи на те, що сироватковий альбумін, початковий індекс за SES-CD та маса тіла були статистично значущими факторами, які впливали на фармакокінетику мірікізумабу, величина впливу цих факторів відносно випадкової змінності фармакокінетики та спостереження того, що ефективність у окремих пацієнтів не сильно залежить від експозиції в діапазоні інтересів у дослідженні Прикладу 2, свідчить про те, що ці фактори пацієнта не матимуть клінічно значущого впливу на фармакокінетику або ефективність у дослідженні Прикладу 2.

Дослідження взаємозв'язку між експозиціями окремих пацієнтів, які одержували мірікізумаб, та індексами за SES-CD, PRO та CDAI 12-го тижня в цьому дослідженні та модельним аналізом ендоскопічної відповіді 12-го тижня показали, що майже максимальна ефективність була досягнута між дозами 600 мг та 1000 мг. Модельний аналіз взаємозв'язків між експозицією мірікізумабу та ремісією за PRO свідчить про те, що ймовірність того, що пацієнт досягне ремісії за PRO, не була сильно залежною від експозиції мірікізумабу в діапазоні експозицій, які були оцінені в цьому дослідженні. Під час підтримувального періоду оцінені схеми дозування спричинювали широкий спектр експозицій мірікізумабу. У групах підтримувального лікування не було помітного взаємозв'язку між експозицією мірікізумабу та ефективністю на 52-му тижні.

Приклад 2: Клінічне дослідження

Загальний огляд

Серед пацієнтів з хворобою Крона від помірної до тяжкої форми може бути проведено багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе з подвійним застосуванням плацебо з паралельними групами активне та плацебо-контрольоване комплексне дослідження лікування мірікізумабом Фази III. Більш конкретно, серед учасників з хворобою Крона від помірної до тяжкої форми можуть бути досліджені три групи впливу у першому періоді та чотири групи впливу у другому періоді:

- 900 мг мірікізумабу внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 3 доз, потім 300 мг підшкірно кожні 4 тижні;

- устекінумаб ~6 мг/кг внутрішньовенно однією дозою, потім 90 мг підшкірно кожні 8 тижнів;

- плацебо

- після закінчення Періоду 1 (Тиждень 12) особи, які реагують на лікування, продовжують одержувати плацебо;

та

- особи, які не реагували на лікування, (NR) на 12-му тижні одержували мірікізумаб, як описано вище.

Загальна тривалість комбінованих періодів лікування становить до 52 тижнів. Максимальна загальна тривалість участі у дослідженні для кожного учасника, включаючи скринінг та період подальшого лікарського спостереження, становить 72 тижні.

Учасники будь-якої активної групи одержували плацебо, щоб відповідати іншій активній групі, із застосуванням схеми з подвійним застосуванням плацебо. Учасники групи плацебо одержували обидва введення плацебо.

Цілі

Головна мета полягає в тому, щоб оцінити, чи є лікування мірікізумабом кращим за плацебо при лікуванні хвороби Крона від помірної до тяжкої форми, що оцінюється за ендоскопічною відповіддю на 52-му тижні та клінічною ремісією за PRO на 52-му тижні.

До другорядних цілей належать такі:

- 5 - Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за ендоскопічною відповіддю на 12-му тижні;
- Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за клінічною ремісією за PRO на 12-му тижні;
- 10 - Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за ендоскопічною ремісією на 52-му тижні;
- Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за клінічною ремісією без кортикостероїдів за PRO або ендоскопічною ремісією на 52-му тижні;
- Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за стабільністю клінічної ремісії за PRO до 52-го тижня;
- 15 - Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за тривалістю ендоскопічної відповіді на 52-му тижні;
- Оцінити ефективність лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо за ендоскопічною ремісією на 12-му тижні;
- Оцінити, чи мірікізумаб перевершує устекіумаб у досягненні ендоскопічної відповіді на 20 52-му тижні;
- Оцінити, чи мірікізумаб перевершує устекіумаб у досягненні ендоскопічної ремісії на 52-му тижні; та
- Оцінити, чи мірікізумаб не поступається устекіумабу в клінічній ремісії за CDAI на 52-му тижні.

25 Кінцеві точки можна визначити із застосуванням індексу за SES-CD. Ендоскопію можна зчитувати централізованим шляхом. Частота ендоскопічного загоснення може бути визначена на 12-му тижні і 52-му тижні. Визначення кінцевих точок є такими:

- Ендоскопічна відповідь: 50 % зниження від початкового рівня за індексом за ендоскопічною шкалою активності хвороби Крона (SES-CD Score).

30 - Ендоскопічна ремісія: індекс за SES-CD <4 для хвороби клубово-ободової кишки або <2 для ізольованої хвороби клубової кишки, та відсутність індексу за підшкалою >1.

- Клінічна ремісія за PRO: середньодобовий індекс AP ≤ 1 (і не гірший за початковий рівень) та середньодобова SF ≤ 3,0 (абсолютна кількість рідких або дуже м'яких випорожнень, визначена за категорією Бристольської шкали випорожнень на рівні 6 або 7, тобто рідкі або водянисті випорожнення) (і не гірша за початковий рівень).

Методи

Для оцінювання безпечності та ефективності мірікізумабу у порівнянні з плацебо та устекіумабом може бути проведено багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе з подвійним застосування плацебо з паралельними групами активне та плацебо-контрольоване комплексне дослідження Фази III. Досліджувана група має включати учасників з хворобою Крона від помірної до тяжкої форми, які мають неадекватну відповідь на, втрату відповіді на або нестерпність традиційних або біологічних лікарських засобів для лікування хвороби Крона.

Згадане дослідження може бути паралельним подвійним сліпим терапевтичним дослідженням з трьома групами в Періоді 1 та чотирма групами у Періоді 2.

45 Учасники можуть бути рандомізовані у співвідношенні 6:3:2 для одержання, відповідно:

- 900 мг мірікізумабу внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 3 доз, потім 300 мг підшкірно кожні 4 тижні;

- устекіумабу ~6 мг/кг внутрішньовенно однією дозою, потім 90 мг підшкірно кожні 8 тижнів;

- плацебо

50 - після закінчення Періоду 1 (Тиждень 12) особи, які реагують на лікування, продовжували одержувати плацебо;

та

- особи, які не реагують на лікування плацебо (NR), на 12-му тижні одержували мірікізумаб, як описано вище.

55 Для збереження умов сліпого дослідження учасники одержували плацебо за подвійною схемою. Максимальна загальна тривалість участі у дослідженні для кожного учасника становила 72 тижні протягом таких періодів дослідження:

i) скринінг: до 4 тижнів;

ii) період впливу 1: 12 тижнів;

60 iii) період впливу 2: 40 тижнів; та

iv) подальше лікарське спостереження після лікування: від 12 тижнів до 16 тижнів.

i) Скринінг (приблизно 4 тижні)

Учасники з хворобою Крона можуть мати право на включення до числа учасників дослідження лише у тому разі, якщо вони відповідали усім наведеним нижче показникам під час скринінгу, якщо нижче не зазначено інше:

a) Характеристики пацієнта

- пацієнти чоловічої або жіночої статі віком ≥ 18 років та ≤ 80 років на момент первинного скринінгу;

b) Характеристики захворювання

- хвороба Крона або хвороба Крона з утворенням нориці, яка була діагностовано щонайменше за 3 місяці до включення до числа учасників дослідження, підтверджена клінічними, ендоскопічними та гістологічними показниками. Примітка: Для того, щоб відповідати цьому показнику включення, у початкових документах перед рандомізацією має бути наявний звіт з гістопатології, який підтверджує діагноз хвороби Крона. У разі, якщо гістопатологічний звіт, який підтверджує діагноз хвороби Крона, відсутній у початкових документах до рандомізації, то дослідник може одержати для цієї мети додаткові біопсії під час скринінгової ендоскопії (надіслані до місцевої гістопатологічної лабораторії);

- мають активну хворобу Крона від помірної до тяжкої форми, яка визначена незваженою середньодобовою SF ≥ 4 (рідкі та водянисті випорожнення, визначені за категорією Бристольської шкали випорожнень на рівні 6 або 7, та/або незваженим середньодобовим AP ≥ 2 на початковому рівні (Відвідування 2);

- мають централізовану читуваний індекс за SES-CD ≥ 7 для пацієнтів з хворобою клубово-ободової кишки або ≥ 4 для пацієнтів з ізольованою хворобою клубової кишки протягом 14 днів до першої дози експериментального лікування;

- учасники із сімейним анамнезом раку ободової та прямої кишки, особистим анамнезом підвищеного ризику раку ободової та прямої кишки, віком >50 років або іншим відомим фактором ризику, повинні знаходитись до цього моменту на спостереженні з приводу раку ободової та прямої кишки відповідно до місцевих рекомендацій. Якщо ні, ця документація щодо негативного спостереження з приводу раку ободової та прямої кишки може бути оформлена відповідно до місцевих рекомендацій під час скринінгу;

c) Попередні показники несприятливого результату лікарської терапії

- учасники повинні мати неадекватну реакцію на, втрату реакції на або нестерпність щонайменше одного з лікарських препаратів, описаних у Показниках включення [A] або [B]. Для відповідних лікарських препаратів, зазначених у цих показниках, потрібна документація про дозу, частоту, шлях введення та тривалість визначеного несприятливого результату лікарської терапії.

[A] Пацієнти, які мають незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами: Пацієнти, що мають неадекватну реакцію на, втрату реакції на або непереносність щонайменше одного з лікарських препаратів:

- кортикостероїди

- резистентне до кортикостероїдів захворювання, яке визначено як ознаки та/або симптоми активної хвороби Крона, незважаючи на пероральний преднізон (або еквівалент) у дозах щонайменше 30 мг/добу протягом щонайменше 4 тижнів.

- залежне від кортикостероїдів захворювання, яке визначено як:

a. неможливість зменшення дози кортикостероїдів нижче еквіваленту преднізону 10 мг/добу або будесоніду нижче 3 мг/добу протягом 3 місяців після початку прийому кортикостероїдів без повернення ознак та/або симптомів активної хвороби Крона; або

b. рецидив протягом 3 місяців після закінчення курсу кортикостероїдів.

- нестерпність кортикостероїдів в анамнезі (що включає дані про достатньо серйозні побічні ефекти, які виключають продовження лікування кортикостероїдами, включаючи, але без обмеження ними, синдром Кушинга, остеопенію/остеопороз, гіперглікемію або нейропсихіатричні побічні ефекти, включаючи безсоння, пов'язане з лікуванням кортикостероїдами).

- імуномодулятори:

- ознаки та/або симптоми постійної активної хвороби, незважаючи на щонайменше 3 місяці лікування одним із такого:

- пероральний AZA ($\geq 1,5$ мг/кг/доба) або 6-MP ($\geq 0,75$ мг/кг/доба) або метотрексат 25 мг (внутрішньом'язово [IM] або SC щотижня); або

- пероральний AZA або 6-MP у межах терапевтичного діапазону за результатами тестування метаболітів тіогуаніну; або

- комбінація тіопурину та алопуринолу в межах терапевтичного діапазону за результатами тестування метаболітів тіогуаніну.

- в анамнезі нестерпність щонайменше одного імунomodулятора (включаючи, але без обмеження ними, нудоту/блювоту, біль у животі, панкреатит, функціональний тест печінки) і не мали несприятливого результату та не продемонстрували нестерпності біологічних препаратів (антитіла проти TNF або антитіла проти інтегрину), схваленого для лікування хвороби Крона. Припинення лікування, незважаючи на клінічні переваги, не кваліфікується як незадовільний результат або нестерпність традиційних лікарських препаратів для лікування хвороби Крона.

[B] Пацієнти з несприятливим результатом лікування біологічними лікарськими засобами: Учасники, які мають неадекватну реакцію на, втрату реакції на або нестерпність схвалених біологічних препаратів для лікування хвороби Крона (таких як антитіла проти TNF або антитіла проти інтегрину). Дослідники повинні мати змогу задокументувати адекватну історію застосування індукційної та/або підтримувальної дози.

Учасники повинні відповідати одному з таких показників:

- Неадекватна реакція: Ознаки та симптоми стійко активного захворювання, незважаючи на індукційне лікування у затвердженій індукційній дозі, що було зазначено на етикетці продукту під час застосування, АБО

- Втрата реакції: Рецидив ознак та симптомів активного захворювання після попереднього покращення клінічних показників під час лікування затвердженою підтримувальною дозою, АБО

- Нестерпність: Історія нестерпності інфліксимабу, адаліумабу, цертоліумабу пеголу, ведоліумабу, наталіумабу або інших схвалених біологічних препаратів (включаючи, але без обмеження ними, подію, пов'язану з інфузією, демієлінізацію, застійну серцеву недостатність або будь-які інші негативні явища, пов'язані з лікарськими засобами, що призвели до зменшення дози або припинення прийому ліків). Припинення лікування, незважаючи на клінічні переваги, не кваліфікується як незадовільний результат або нестерпність біологічних лікарських препаратів для лікування хвороби Крона.

Учасники, які раніше були піддані лікуванню схваленими біологічними лікарськими засобами, які не відповідають Показнику включення [B], все одно мають відповідати Показнику включення [A], щоб мати право брати участь у дослідженні.

Учасники, які раніше були піддані лікуванню експериментальними лікарськими засобами для лікування хвороби Крона, повинні все ще відповідати Показникам включення [A] або [B].

Учасники, які відповідають обом Показникам включення [A] та [B], вважаються "пацієнтами з несприятливим результатом лікування біологічними препаратами" для цілей цього дослідження.

ii) Період 1 (тижні 0-12)

Учасники, які відповідають усім показникам включення до числа учасників дослідження, можуть бути рандомізовані на подвійне сліпе лікування. Для досягнення міжгрупової порівняльності учасники можуть бути стратифіковані до експериментальних груп на основі таких факторів: а) статус несприятливого результату лікування біологічними лікарськими засобами (так/ні); б) застосування кортикостероїдів на початковому рівні (так/ні); с) загальний індекс за SES-CD на початковому рівні (<12 , ≥ 12);

d) регіон (Північна Америка/Європа/Інше); та е) або SF на початковому рівні ≥ 7 , та/або AP на початковому рівні $\geq 2,5$ (так/ні). Ця стратифікація контролюється інтерактивною системою веб-відповідей (IWRS). У Періоді 1 є три групи впливу:

Група 1, доза мірікізумабу 900 мг мірікізумабу внутрішньовенно кожні 4 тижні

Група 2, доза уstekіумабу ~6 мг/кг внутрішньовенно однією дозою, потім 90 мг підшкірно Q8W

Плацебо Плацебо внутрішньовенно кожні 4 тижні

ii) Період 2 (тижні 12-52)

У Періоді 2 може бути чотири групи впливу:

Група 1, доза мірікізумабу 300 мг мірікізумабу підшкірно кожні 4 тижні

Група 2, доза уstekіумабу 90 мг уstekіумабу підшкірно Q8W

Особини, які не реагують на плацебо на 12-му тижні 900 мг мірікізумабу внутрішньовенно кожні 4 тижні, потім 300 мг мірікізумабу підшкірно кожні 4 тижні

Особини, які реагують на плацебо на 12-му тижні Плацебо підшкірно кожні 4 тижні (без рятувальної терапії після 12-го тижня)

iii) Подальше лікарське спостереження

Учасникам, які пройшли це дослідження, може бути надана можливість включення до числа учасників додаткового дослідження, якщо вони відповідають показникам прийнятності. Учасники, які не відповідають показникам включення до числа учасників додаткового дослідження або вирішили не брати участь у додатковому дослідженні, поверталися до двох контрольних візитів протягом подальшого лікарського спостереження. Перший такий контрольний візит протягом подальшого лікарського спостереження може бути через 4 тижні після останньої дози. Другий такий візит протягом подальшого лікарського спостереження може бути через 12-16 тижнів після останньої дози.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування хвороби Крона (CD), який включає введення пацієнту мірікізумабу, при цьому цей спосіб включає:

а) введення пацієнту трьох індукційних доз мірікізумабу шляхом внутрішньовенної ін'єкції з приблизно 4-тижневими інтервалами, при цьому кожна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту підтримувальної дози або підтримувальних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з приблизно 4-тижневими або приблизно 8-тижневими інтервалами, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні або через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози, і при цьому кожна підтримувальна доза містить приблизно 200 мг або приблизно 300 мг мірікізумабу, при цьому хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

2. Спосіб лікування хвороби Крона за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

3. Спосіб лікування хвороби Крона за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

4. Спосіб лікування хвороби Крона за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

5. Спосіб лікування хвороби Крона за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнт не є тим, хто має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

6. Спосіб лікування хвороби Крона за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

7. Застосування мірікізумабу у лікуванні хвороби Крона, яке включає:

а) введення пацієнту трьох індукційних доз мірікізумабу шляхом внутрішньовенної ін'єкції з приблизно 4-тижневими інтервалами, при цьому кожна індукційна доза містить приблизно 900 мг мірікізумабу; та

б) введення пацієнту підтримувальної дози або підтримувальних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з приблизно 4-тижневими або приблизно 8-тижневими інтервалами, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні або через приблизно 8 тижнів після введення останньої індукційної дози, і при цьому кожна підтримувальна доза містить приблизно 200 мг або приблизно 300 мг мірікізумабу, при цьому хвороба Крона являє собою хворобу Крона від помірної до тяжкої форми.

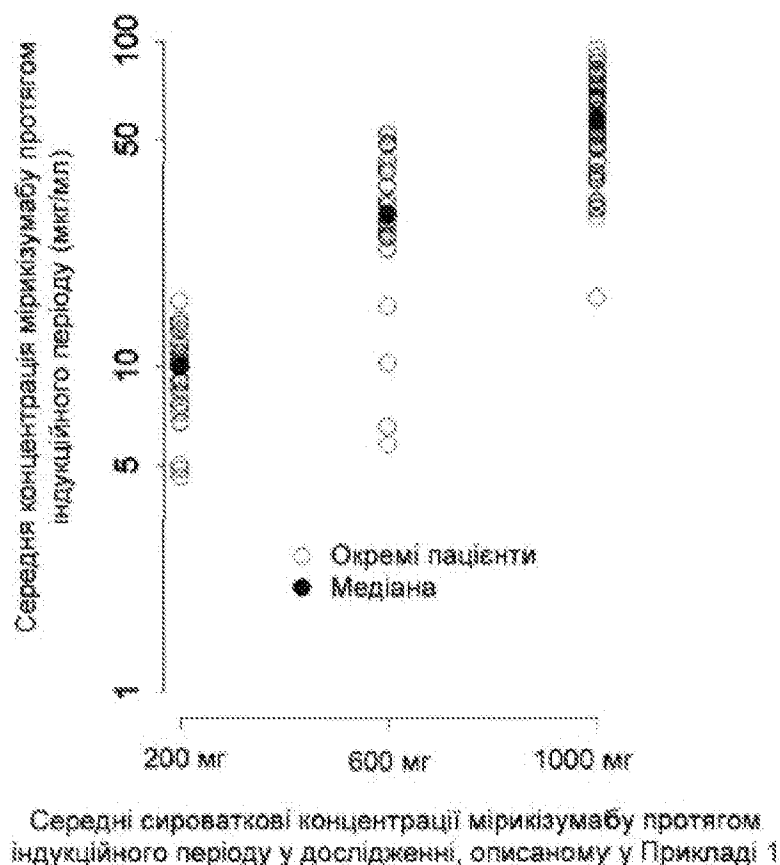
8. Застосування за п. 7, де пацієнт має незадовільний результат лікування традиційними лікарськими засобами.

9. Застосування за п. 7, де пацієнт має досвід попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

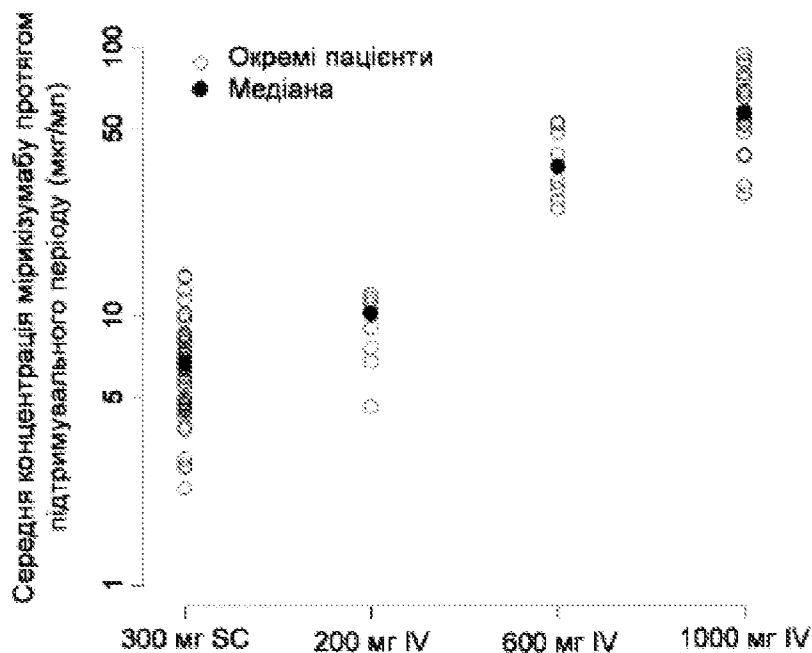
10. Застосування за п. 7, де пацієнт має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

11. Застосування за п. 7, де пацієнт не є тим, хто має незадовільний результат попереднього лікування біологічними лікарськими засобами.

12. Застосування за будь-яким із пп. 7-11, де першу підтримувальну дозу вводять через приблизно 4 тижні після введення останньої індукційної дози.



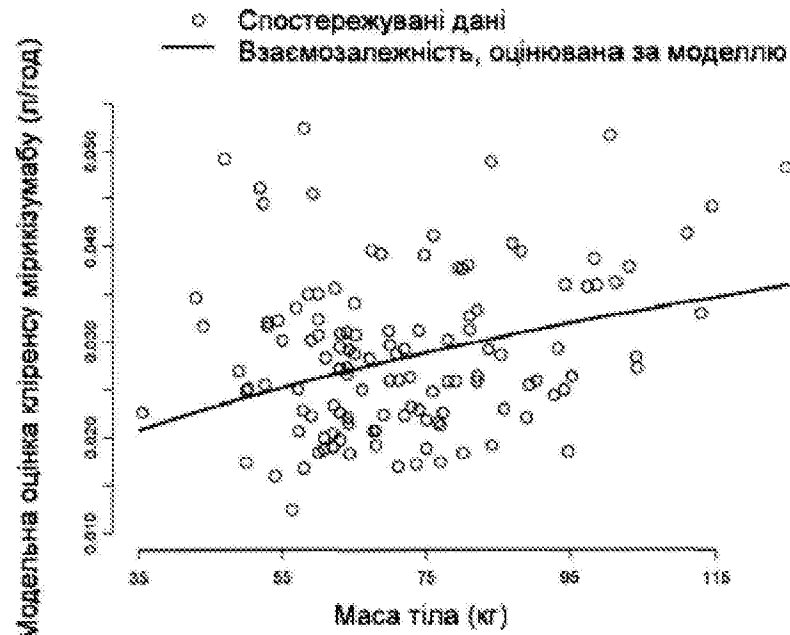
Фиг. 1



Скорочення: IV - внутрішньовенно; PK - фармакокінетика; SC - підшкірно

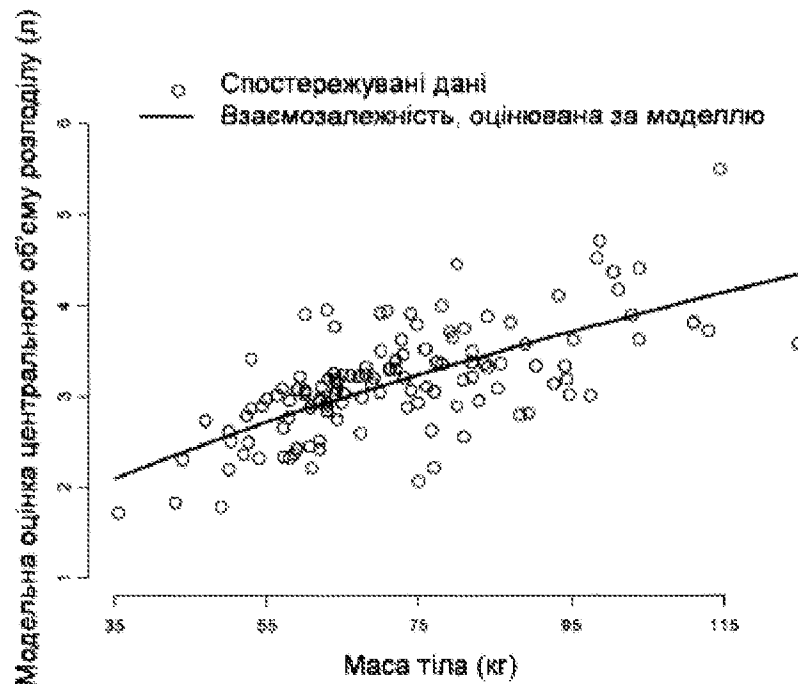
Середні сироваткові концентрації мірікізумабу протягом підтримувального періоду у дослідженні, описаному у Прикладі 1

Фиг. 2



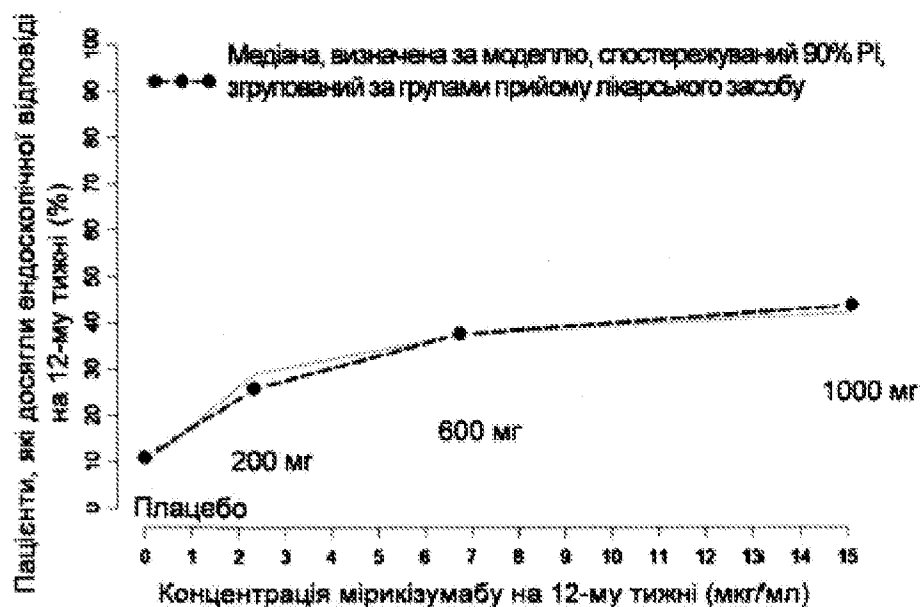
Залежність «кліренс-маса тіла», оцінювана на основі фармакокінетичної моделі групи у дослідженні Прикладу 1

Fig. 3



Залежність «центральный об'єм розподілу-маса тіла», оцінювана на основі фармакокінетичної моделі групи у дослідженні Прикладу 1

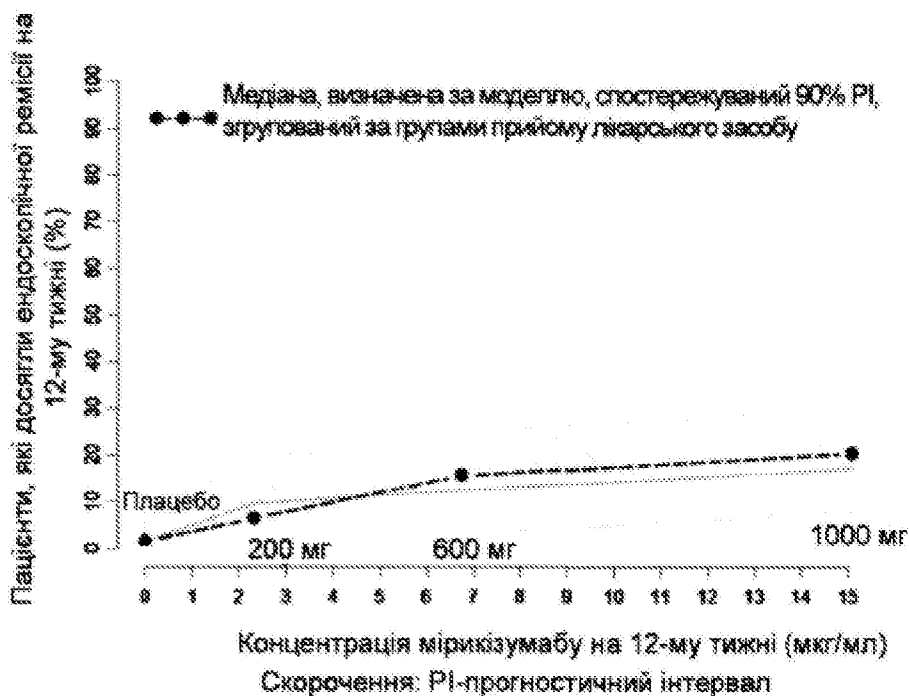
Fig. 4



Скорочення: PI-прогностичний інтервал

Візуальна прогностична перевірка підгонки за моделлю ендоскопічної відповіді на 12-му тижні у дослідженні Прикладу 1

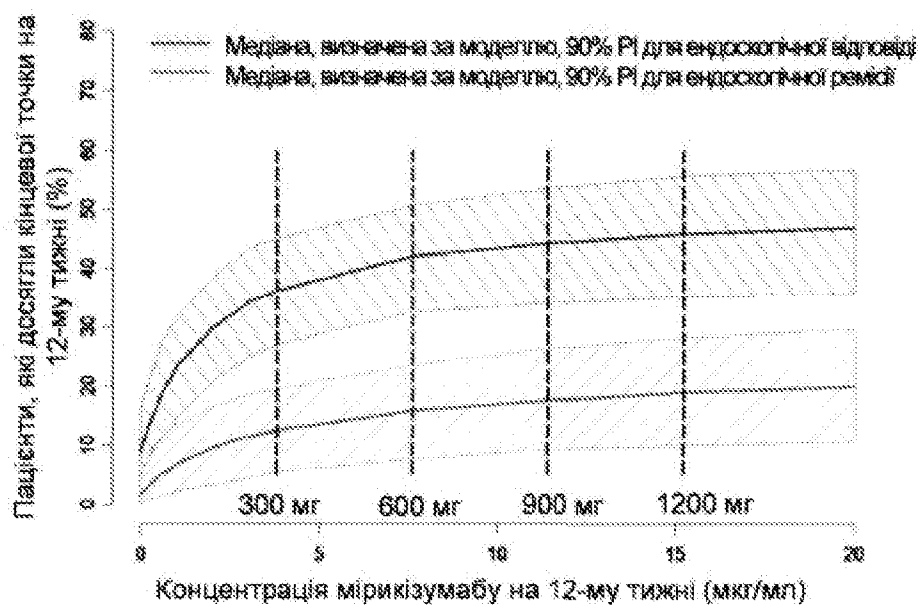
Фіг. 5



Скорочення: PI-прогностичний інтервал

Візуальна прогностична перевірка підгонки за моделлю ендоскопічної ремісії на 12-му тижні у дослідженні Прикладу 1

Фіг. 6



Скорочення: PI-прогностичний інтервал

Імітація частоти ендоскопічної відповіді та ендоскопічної ремісії на 12-му тижні для доз та експозицій мірікізумабу, які становлять інтерес для дослідження Прикладу 2.

Фіг. 7