



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128583** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2021 00805</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.09.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.08.2024</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/729,435</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.09.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 19.05.2021, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.08.2024, Бюл.№ 34</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/049648, 05.09.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Фрідріх Стюарт Уільям (US), Клетотка Пол Алан (US), Таттл Джей Лоренс (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study / K. Reich et al. // BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY. 23.07.2019. Vol. 181. No. 1. P. 88-95 DOI: http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17628 Mirikizumab significantly improves self-reported disease severity and general health status in patients with moderate-to-severe psoriasis / M. Gooderham et al. // ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA. 27-30 June 2018. Vol. 98. Supplement No. 219. P. 54 Efficacy, safety, and quality of life in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with mirikizumab (LY3074828) in a phase 2 study / Ph. Rich et al. // JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. September 2018. Vol. 79. No. 3. Supplement 1. AB126. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.528 PATEL D. D., KUCHROO V. K. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. IMMUNITY. 15.12.2015. Vol. 43. No. 6. P. 1040-1051 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.12.003 NCT02899988. A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Published online 19.05.2017]. ClinicalTrials.gov: website. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02899988?tab=history&a=1 (retrieved 14.02.2024)</p>
--	---

UA 128583 C2

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ

(57) Реферат:

Цей винахід у цілому стосується лікування псоріазу шляхом підшкірної ін'єкції мірікізумабу, антитіла, яке зв'язується з субодиницею p19 людського IL-23, зокрема режимів дозування для лікування згаданого захворювання.

Цей винахід у цілому стосується способу лікування запальних захворювань, наприклад, псоріазу, антитілами, які зв'язуються з субодиноцею p19 людського IL-23.

Псоріаз являє собою хронічне, опосередковане імунітетом, запальне захворювання шкіри, із глобальним поширенням приблизно 2 %, пов'язане зі значною захворюваністю, яке може мати суттєвий психосоціальний вплив на якість життя та самопочуття пацієнтів. Бляшковий псоріаз є найпоширенішою формою, і уражає приблизно 80-90 % пацієнтів, проявляючись у вигляді опуклих бляшок на шкірі; захворювання зазвичай починається в кінці підліткового та раннього зрілого віку і може тривати протягом усього дорослого життя. Величина площі ураженої поверхні тіла (BSA) та ступінь шкірних проявів, в тому числі еритеми, ущільнення та злущування, визначають ступінь тяжкості псоріазу з-посеред приблизно 20-30 % пацієнтів із середньою та важкою формою захворювання.

З гістологічної точки зору псоріаз характеризується запальним інфільтратом та гіперпроліферативними кератиноцитами, які зберігають цілі ядра (паракератоз), подовженням тілець Рете і гіперконволюційною судинною системою в папілярній дермі. Інфільтрат складається з опуклих Т-клітин, дендритних клітин (DC) та нейтрофілів дерми. Показано, що порушення регуляції імунної системи, особливо активація патогенних Т-клітин, відіграє важливу роль у розвитку псоріазу.

Псоріаз, типове органоспецифічне запальне захворювання, опосередковане Т-клітинами, протягом десятиліть вважався захворюванням шкіри, стимульованим Т-хелперами (Th) 1 типу, поки не було виявлено нову популяцію Th, Th17 (Steinman L, Nat Med., 13(2), pp139-145, 2007). Спостереження фундаментальних клінічних та лабораторних досліджень показали, що вісь інтерлейкін (IL)-23/Th17 відіграє суттєву роль у патогенезі псоріазу (Di Cesare et al., J Invest Dermatol, 129(6), pp. 1339-1350, 2009). IL-23, член родини цитокінів IL12, є гетеродимерним білком, що складається з двох субодиноць; субодиноці p40, яку він поділяє з IL-12, і субодиноці p19, яка, як вважають, є специфічною для IL-23. IL-23 продукується антигенпрезентуючими клітинами, такими як дендритні клітини та макрофаги, і відіграє важливу роль у підтримці та ампліфікації клітин Th17 (Lee et al., J Exp Med., 199(1), pp. 125-130, 2004). Крім того, підвищені рівні клітин Th17 та їх нисхідних ефекторних молекул, в тому числі IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 та фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), виявляються при псоріатичних ураженнях шкіри та у системі кровообігу (Boniface et al., Clin Exp Immunol., 150(3), pp. 407-415, 2007; Kagami et al., J Invest Dermatol, 130(5), pp. 1373-1383, 2010).

Лікування псоріазу із застосуванням біологічної терапії, особливо тими засобами, які цілеспрямовані на вісь IL23/Th17, продемонструвало клінічну активність у хворих на псоріаз (Crow J.M, Nature, 492(7429), S58-S59, 2012). Засоби, конкретно спрямовані на субодиноцю IL-23 p19, продемонстрували клінічну активність при псоріазі (Kopp et al., Nature, 14175, 2015).

Існує потреба у варіантах лікування псоріазу, які призводять до сприятливих результатів для пацієнтів, наприклад, з точки зору ефективності, безпеки та/або переносності лікування.

Цей винахід має відношення до вищезазначених потреб і надає способи лікування запальних захворювань, зокрема способи, що включають введення пацієнту антитіла проти IL-23p19 у певних кількостях та/або через певні проміжки часу. В одному з аспектів цим винаходом наданий спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу (mirikizumab), й згаданий спосіб включає:

а) введення пацієнту щонайменше однієї індукційної дози мірікізумабу, й при цьому згадана індукційна доза містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; і

б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу після введення останньої індукційної дози, й при цьому згадана підтримувальна доза містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірнього до важкого ступеню тяжкості.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це псоріаз волосистої частини шкіри голови.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами (biologic-naive). В одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом пацієнт є таким, якого попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами (biologic-experienced).

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна індукційна доза містить 20 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, згадана щонайменше одна індукційна доза містить 250 мг мірікізумабу.

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

Пацієнту переважно вводять дві індукційні дози з 8-тижневими інтервалами.

5 Як альтернатива, пацієнту переважно вводять три індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

Також, як альтернатива, пацієнту переважно вводять чотири індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну індукційну дозу вводять підшкірно.

10 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить 125 мг або 250 мг мірікізумабу.

15 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 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

20 Згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Як альтернатива, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

25 Також, як альтернатива, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Як ще одна альтернатива, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

30 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнту вводять множину підтримувальних доз, і при цьому 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 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

35 Згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Як альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Також, як альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

40 Як ще одна альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу одну або більше подальших підтримувальних доз вводять з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

45 Переважно одну або більше подальших підтримувальних доз вводять з 4-тижневим інтервалом або інтервалами.

Як альтернатива, одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з 8-тижневим інтервалом або інтервалами.

50 Також, як альтернатива, одну або декілька подальших підтримувальних доз переважно вводять з 12-тижневим інтервалом або інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану підтримувальну дозу або дози вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, спосіб лікування псоріазу включає:

55 а) введення пацієнту (i) двох, трьох або чотирьох індукційних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції, й при цьому кожна індукційна доза містить 250 мг мірікізумабу; і

б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з інтервалами у 4 тижні або 8 тижнів, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні або 8 тижнів після введення останньої індукційної дози і при цьому кожна підтримувальна доза містить 125 мг або 250 мг мірікізумабу,

60

й при цьому згаданий псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірного до важкого ступеню тяжкості.

Переважно, дві індукційні дози мірікізумабу вводять з 8-тижневими інтервалами, а згадану першу підтримувальну дозу вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

5 Як альтернатива, три індукційні дози мірікізумабу переважно вводять з 4-тижневими інтервалами, а згадану першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

10 Також, як альтернатива, чотири індукційні дози мірікізумабу переважно вводять з 4-тижневими інтервалами, а згадану першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Крім того, переважно кожна підтримувальна доза містить 250 мг мірікізумабу.

Як альтернатива, переважно кожна підтримувальна доза містить 125 мг мірікізумабу.

В іншому аспекті цього винаходу наданий спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу, й згаданий спосіб включає:

15 а) введення пацієнту однієї або більше індукційних доз мірікізумабу протягом індукційного періоду, й при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу;

b) визначення рівня активності захворювання пацієнта в кінці індукційного періоду, та

20 i) введення однієї або більше підтримувальних доз пацієнту, який не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, й при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу;

i

25 ii) продовження оцінювання рівня активності захворювання пацієнта, який досяг високого рівня клінічної відповіді після індукційного періоду, та введення пацієнту однієї або більше підтримувальних доз, якщо рівень активності захворювання пацієнта опускається нижче високого рівня клінічної відповіді, причому згадані одну або більше підтримувальних доз вводять доти, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді, і при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу;

30 В одному з варіантів здійснення цього винаходу високим рівнем клінічної відповіді є рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1).

35 Ця схема лікування дозволяє пацієнтам, які не досягають високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, продовжувати лікування однією або більше підтримувальними дозами для продовження прогресування клінічної відповіді до високого рівня. Тих пацієнтів, які досягають високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, лікують за необхідності (режим терапії PRN). Тобто пацієнта лікують однією або більше підтримувальними дозами, якщо рівень активності захворювання пацієнта опускається нижче високого рівня клінічної відповіді, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

40 У ще одному варіанті здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірного до важкого ступеню тяжкості.

У ще одному варіанті здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це псоріаз волосистої частини шкіри голови.

45 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами. В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 20 мг, 30 мг, 100мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

50 Переважно кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 250 мг мірікізумабу.

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

55 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу індукційний період становить 12 тижнів або 16 тижнів.

Індукційний період переважно становить 16 тижнів, і пацієнту вводять дві індукційні дози з 8-тижневими інтервалами.

Як альтернатива, індукційний період переважно становить 12 тижнів, і пацієнту вводять три індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

Також, як альтернатива, індукційний період переважно становить 16 тижнів, і пацієнту вводять чотири індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну індукційну дозу вводять підшкірно.

5 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданих однієї або більше підтримувальних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно кожна з-посеред згаданих однієї або більше підтримувальних доз містить 125 мг або 250 мг мірікізумабу.

10 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну або більше підтримувальних доз вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, то першу підтримувальну дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

15 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, то першу підтримувальну дозу вводять через 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

20 Згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Альтернативно, перевагу віддають варіанту здійснення цього винаходу, в якому згадану першу підтримувальну дозу вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Також, як альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

25 Як ще одна альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу вводять через 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу одну або більше подальших підтримувальних доз вводять з інтервалом або інтервалами у 4 тижні, 8 тижнів або 12 тижнів після введення першої підтримувальної дози.

30 Одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з інтервалом або інтервалами у 4 тижні.

Як альтернатива, одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з інтервалом або інтервалами у 8 тижнів.

35 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, а рівень активності захворювання пацієнта згодом опустився нижче високого рівня клінічної відповіді, то:

i) пацієнту вводять першу підтримувальну дозу;

ii) рівень активності захворювання оцінюють з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення згаданої першої підтримувальної дози; і

40 iii) подальшу підтримувальну дозу вводять після кожного оцінювання рівня активності захворювання, якщо пацієнт не досяг високого рівня клінічної відповіді, доти, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

Тих пацієнтів, які досягають високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, лікують за необхідності (режим терапії PRN). Рівень активності захворювання пацієнта оцінюють через 4 тижні (або, як альтернатива, через 8 тижнів або 12 тижнів). Якщо пацієнт не досягнув повторно високого рівня клінічної відповіді після введення першої підтримувальної дози, вводять подальшу підтримувальну дозу. Цей цикл оцінювання/лікування триває доти, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді. Після цього пацієнта знову лікують за необхідності, тобто лікування подальшими підтримувальними дозами призупиняють, поки рівень захворювання пацієнта знову не опуститься нижче високого рівня клінічної відповіді.

50 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу активність захворювання оцінюють з 4-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози, а подальшу підтримувальну дозу вводять після кожного оцінювання, поки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

55 У ще одному альтернативному варіанті здійснення цього винаходу активність захворювання оцінюють з 8-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози, а подальшу підтримувальну дозу вводять після кожного оцінювання, поки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

60 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну або більше підтримувальних доз вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У ще одному аспекті цього винаходу наданий спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу, й згаданий спосіб включає:

i) введення однієї або більше індукційних доз мірікізумабу до досягнення пацієнтом клінічної ремісії, при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; і

ii) моніторинг рівня активності захворювання пацієнта та введення однієї або більше підтримувальних доз мірікізумабу, якщо активність захворювання пацієнта опускається нижче клінічної ремісії, при цьому згадані одну або більше підтримувальних доз вводять доти, доки пацієнт повторно не досягає клінічної ремісії, і при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу клінічна ремісія являє собою рівень активності захворювання PASI 100 або sPGA (0).

Ця схема лікування включає лікування пацієнта до досягнення ним/нею клінічної ремісії та подальше лікування пацієнта за необхідності (режим терапії PRN).

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірного до важкого ступеню тяжкості.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами. В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу активність захворювання оцінюють з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої індукційної дози і подальшу індукційну дозу або дози вводять після оцінювання рівня активності захворювання, якщо пацієнт не досяг клінічної ремісії.

Рівень активності захворювання пацієнта оцінюють через 4 тижні (або, як альтернатива, через 8 тижнів або 12 тижнів) після введення першої індукційної дози. Якщо пацієнт не досяг клінічної ремісії після введення згаданої першої індукційної дози, то вводять подальшу індукційну дозу. Цей цикл оцінювання/лікування триває доти, доки пацієнт не досягне клінічної ремісії.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 250 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо рівень активності захворювання пацієнта опускається нижче клінічної ремісії, то:

i) пацієнту вводять першу підтримувальну дозу мірікізумабу;

ii) активність захворювання оцінюють з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої підтримувальної дози; і

iii) подальшу підтримувальну дозу або дози вводять після кожного оцінювання рівня активності захворювання, якщо пацієнт не досяг повторної клінічної ремісії.

Якщо рівень активності захворювання пацієнта опускається нижче клінічної ремісії, пацієнту вводять першу підтримувальну дозу. Рівень активності захворювання пацієнта оцінюють через 4 тижні (або, як альтернатива, через 8 тижнів або 12 тижнів) після введення першої підтримувальної дози. Якщо після введення першої підтримувальної дози пацієнт не досяг повторної клінічної ремісії то, вводять подальшу підтримувальну дозу. Цей цикл оцінювання/лікування триває доти, доки пацієнт повторно не досягне клінічної ремісії. Після цього пацієнта знову лікують за необхідності, тобто лікування подальшою підтримувальною дозою або дозами призупиняють, поки рівень захворювання пацієнта знову не опуститься нижче клінічної ремісії.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданих однієї або більше підтримувальних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно кожна з-посеред згаданих однієї або більше підтримувальних доз містить 125 мг або 250 мірікізумабу.

Способи за цим винаходом забезпечують перевагу тим, що дозволяють пацієнтам відчувати клінічне поліпшення, отримуючи меншу кількість введень мірікізумабу.

У ще одному аспекті цього винаходу мірікізумаб запропонований для застосування в лікуванні псоріазу, при цьому згадане лікування включає:

а) введення щонайменше однієї індукційної дози мірікізумабу, при цьому ця індукційна доза містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; і

б) введення щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу після введення останньої індукційної дози, при цьому ця підтримувальна доза містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірнього до важкого ступеню тяжкості.

У ще одному варіанті здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це псоріаз волосистої частини шкіри голови.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами. В одному з альтернативних варіантів здійснення способу за цим винаходом пацієнт є таким, якого попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу щонайменше одна індукційна доза містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, згадана щонайменше одна індукційна доза містить 250 мг мірікізумабу.

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

Пацієнту переважно вводять дві індукційні дози з 8-тижневими інтервалами.

Як альтернатива, пацієнту переважно вводять три індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

Як альтернатива, пацієнту переважно вводять чотири індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану щонайменше одну індукційну дозу вводять підшкірно.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, згадана щонайменше одна підтримувальна доза містить 125 мг або 250 мг мірікізумабу.

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 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Як альтернатива, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Також, як альтернатива, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Як ще одна альтернатива, згадану щонайменше одну підтримувальну дозу переважно вводять через 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнту вводять множину підтримувальних доз, причому 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 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Як альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Також, як альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Як ще одна альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу одну або більше подальших підтримувальних доз вводять з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої підтримувальної дози.

Переважно одну або більше подальших підтримувальних доз вводять з 4-тижневим інтервалом або інтервалами.

Як альтернатива, одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з 8-тижневим інтервалом або інтервалами.

5 Також, як альтернатива, одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з 12-тижневим інтервалом або інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану підтримувальну дозу або дози вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

10 В одному з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадане лікування включає:

а) введення пацієнту (i) двох, трьох або чотирьох індукційних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції, при цьому кожна індукційна доза містить 250 мг мірікізумабу; і

15 б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з інтервалами у 4 тижні або 8 тижнів, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні або 8 тижнів після введення останньої індукційної дози і при цьому кожна підтримувальна доза містить 125 мг або 250 мг мірікізумабу,

й при цьому згаданий псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірного до важкого ступеню тяжкості.

20 Переважно, дві індукційні дози мірікізумабу вводять з 8-тижневими інтервалами, а першу підтримувальну дозу вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Як альтернатива, три індукційні дози мірікізумабу переважно вводять з 4-тижневими інтервалами, а згадану першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

25 Також, як альтернатива, чотири індукційні дози мірікізумабу переважно вводять з 4-тижневими інтервалами, а згадану першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

Також переважно кожна підтримувальна доза містить 250 мг мірікізумабу.

Як альтернатива, переважно кожна підтримувальна доза містить 125 мг мірікізумабу.

30 В одному з аспектів цього винаходу мірікізумаб запропонований для застосування в лікуванні псоріазу, й згадане лікування включає:

а) введення пацієнту однієї або більше індукційних доз мірікізумабу протягом індукційного періоду, й при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу;

б) визначення рівня активності захворювання пацієнта в кінці індукційного періоду, та

35 і) введення однієї або більше підтримувальних доз пацієнту, який не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, й при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу;

40 ii) продовження оцінювання рівня активності захворювання пацієнта, який досяг високого рівня клінічної відповіді після індукційного періоду, та введення пацієнту однієї або більше підтримувальних доз, якщо рівень активності захворювання пацієнта опускається нижче високого рівня клінічної відповіді, причому згадану одну або більше підтримувальних доз вводять доти, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді, і при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або декількох індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

45 В одному з варіантів здійснення цього винаходу високим рівнем клінічної відповіді є рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1).

У ще одному варіанті здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірного до важкого ступеню тяжкості.

50 У ще одному варіанті здійснення цього винаходу згаданий псоріаз - це псоріаз волосистої частини шкіри голови.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами. В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами.

55 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 250 мг мірікізумабу.

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

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу індукційний період становить 12 тижнів або 16 тижнів.

5 Індукційний період переважно становить 16 тижнів, і пацієнту вводять дві індукційні дози з 8-тижневими інтервалами.

Як альтернатива, індукційний період переважно становить 12 тижнів, і пацієнту вводять три індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

10 Також, як альтернатива, індукційний період переважно становить 16 тижнів, і пацієнту вводять чотири індукційні дози з 4-тижневими інтервалами.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадану одну або більше індукційних доз вводять підшкірно.

15 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданої однієї або більше підтримувальних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, кожна з-посеред згаданих однієї або більше підтримувальних доз містить 125 мг або 250 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну або більше підтримувальних доз вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

20 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, то першу підтримувальну дозу вводять через 2-16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, то першу підтримувальну дозу вводять через 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози.

30 Альтернативно, перевагу віддають варіанту здійснення цього винаходу, в якому згадану першу підтримувальну дозу вводять через 8 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Також, як альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу переважно вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

Як ще одна альтернатива, згадану першу підтримувальну дозу вводять через 12 тижнів після введення останньої індукційної дози.

35 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу одну або більше подальших підтримувальних доз вводять з інтервалом або інтервалами у 4 тижні, 8 тижнів або 12 тижнів після введення першої підтримувальної дози.

Згадані одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з інтервалом або інтервалами у 4 тижні.

40 Як альтернатива, одну або більше подальших підтримувальних доз переважно вводять з інтервалом або інтервалами у 8 тижнів.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо пацієнт досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, а рівень активності захворювання пацієнта згодом опустився нижче високого рівня клінічної відповіді, то:

45 i) пацієнту вводять першу підтримувальну дозу;
ii) рівень активності захворювання оцінюють з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення згаданої першої підтримувальної дози;

50 iii) подальшу підтримувальну дозу вводять після кожного оцінювання рівня активності захворювання, якщо пацієнт не досяг високого рівня клінічної відповіді, доти, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу активність захворювання оцінюють з 4-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози, а подальшу підтримувальну дозу вводять після кожного оцінювання, поки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

55 У ще одному альтернативному варіанті здійснення цього винаходу активність захворювання оцінюють з 8-тижневими інтервалами після введення першої підтримувальної дози, а подальшу підтримувальну дозу вводять після кожного оцінювання, поки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді.

60 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну або більше підтримувальних доз вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У ще одному з аспектів цього винаходу мірікізумаб запропонований для застосування в лікуванні псоріазу, й це лікування включає:

5 і) введення однієї або більше індукційних доз мірікізумабу до досягнення пацієнтом клінічної ремісії, де кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; і

ii) моніторинг рівня активності захворювання пацієнта та введення однієї або більше підтримувальних доз мірікізумабу, якщо активність захворювання пацієнта опускається нижче клінічної ремісії, доки пацієнт повторно не досягне клінічної ремісії, при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

10 В одному з варіантів здійснення цього винаходу клінічна ремісія являє собою рівень активності захворювання PASI 100 або sPGA (0).

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу псоріаз - це бляшковий псоріаз від помірному до важкого ступеню тяжкості.

15 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами. В одному з альтернативних варіантів здійснення цього винаходу пацієнт є таким, якого попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами.

20 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу активність захворювання оцінюють з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої індукційної дози і подальшу індукційну дозу або дози вводять після оцінювання рівня активності захворювання, якщо пацієнт не досяг клінічної ремісії.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

25 Переважно, кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить 250 мг мірікізумабу.

У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу, якщо рівень активності захворювання пацієнта опускається нижче клінічної ремісії, то:

30 i) пацієнту вводять першу підтримувальну дозу мірікізумабу;
ii) активність захворювання оцінюють з 4-тижневим, 8-тижневим або 12-тижневим інтервалом або інтервалами після введення першої підтримувальної дози; і
iii) подальшу підтримувальну дозу або дози вводять після кожного оцінювання рівня активності захворювання, якщо пацієнт не досяг повторної клінічної ремісії

35 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу кожна з-посеред цих однієї або більше підтримувальних доз містить 20 мг, 30 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг або 600 мг мірікізумабу.

Переважно, згадані одна або більше підтримувальних доз містять 125 мг або 250 мг мірікізумабу.

40 У ще одному з варіантів здійснення цього винаходу згадані одну або більше підтримувальних доз вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

Фігури

45 На Фіг. 1 показаний відсоток респондерів PASI 90 з-посеред суб'єктів, які отримували плацебо, та суб'єктів, яким було призначено лікування мірікізумабом, які мали <PASI 90 на 16 тижні і яким вводили мірікізумаб у дозі 300 мг SC (підшкірно) Q8W протягом 16-52 тижнів підтримувального періоду.

На Фіг. 2 показаний відсоток респондерів PASI 100 з-посеред суб'єктів, які отримували плацебо, та суб'єктів, яким було призначено лікування мірікізумабом, які мали активність <PASI 90 на 16 тижні і яким вводили мірікізумаб у дозі 300 мг SC Q8W протягом 16-52 тижнів підтримувального періоду.

50 На Фіг. 3a, Фіг. 3b і Фіг. 3c показані оцінки PASI 75 PASI 90 PASI 100 на 52 тижні для груп пацієнтів, яких не піддавали попередній експозиції, та пацієнтів, яких піддавали попередній експозиції, які страждають на бляшковий псоріаз помірному та важкого ступеня та які не досягли PASI 90 на 16 тижні.

Докладний опис

55 Псоріаз являє собою запальне захворювання шкіри, яке характеризується дисфункціональною диференціацією кератиноцитів та гіперпроліферацією і помітним накопиченням запальних Т-клітин та дендритних клітин. Наприклад, згадане імунологічне захворювання охоплює бляшковий псоріаз, наприклад, хронічний бляшковий псоріаз, наприклад, хронічний бляшковий псоріаз від помірному до важкого ступеню, наприклад, у
60 пацієнтів, які є кандидатами для системної терапії або фототерапії.

Існують різні показники рівня активності захворювання.

Для псоріазу тяжкість захворювання може характеризуватись ураженням площі поверхні тіла (BSA), причому <5 % вважається легким, 5-10 % помірним і >10 % важким ступенем. Відсоток BSA оцінюється як відсоток ураження псоріазом площі поверхні тіла кожного пацієнта за безперервною шкалою від 0 % (без ураження) до 100 % (повне ураження), де 1 % відповідає розміру руки пацієнта (включаючи долоню, пальці та великий палець) (Національний фонд псоріазу 2009).

У деяких випадках статус захворювання визначається із застосуванням індексу поширеності і тяжкості псоріазу (PASI). PASI являє собою прийнятий головний критерій ефективності для цієї фази розвитку лікування псоріазу. PASI поєднує оцінювання ступеня ураження поверхні тіла в чотирьох анатомічних областях (голова, тулуб, руки та ноги) та тяжкості злущування, почервоніння та утворення/інфільтрації бляшок (товщина) в кожній області, даючи загальний бал від 0 для відсутності псоріазу до 72 для захворювання найважчого ступеня (Fredriksson and Pettersson, *Dermatologica*, 157(4), pp. 238-244, 1978). PASI являє собою найчастіше застосовувану кінцеву точку і показник тяжкості псоріазу в клінічних випробуваннях (Menter et al., *J Am Acad Dermatol*, 58(5), pp. 826-850, 2008). Клінічно значущою реакцією є PASI 75, що представляє щонайменше 75 % зменшення (поліпшення) порівняно з базовою оцінкою за PASI. Більш високі рівні очищення (PASI 90), а також рівень повного одужання від псоріазу (PASI 100), стали додатковими кінцевими точками через збільшення визнання зв'язку більш високого очищення шкіри з більш високим рівнем якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL). Відсоток пацієнтів, які досягають рівня PASI₇₅ (PASI 75), 75 % зменшення оцінки в балах від базового рівня за певний час (наприклад, на 12-му тижні або 16-му тижні), може використовуватись як основна кінцева точка при лікуванні псоріазу, наприклад, при проведенні досліджень з лікування псоріазу. Як альтернатива, відсоток пацієнтів, які досягають рівня PASI₉₀ (PASI 90), 90 % зменшення оцінки в балах від базового рівня за певний час (наприклад, на 12-му тижні або 16-му тижні), застосовується як основна кінцева точка при лікуванні псоріазу, наприклад, при проведенні досліджень з лікування псоріазу. Також, як альтернатива, відсоток пацієнтів, які досягають рівня PASI₁₀₀ (PASI 100), 100 % зменшення оцінки в балах від базового рівня за певний час (наприклад, на 12-му тижні або 16-му тижні), застосовується як основна кінцева точка при лікуванні псоріазу, наприклад, при проведенні досліджень з лікування псоріазу.

У деяких випадках статус захворювання визначається із застосуванням Статичної глобальної оцінки лікаря (SPGA). SPGA являє собою глобальну оцінку лікарем псоріатичних уражень пацієнта на певний момент часу (EMA 2004). Бляшки оцінюють на ущільнення, еритему та злущування так, як показано в Таблиці 1.

Шкала Статичної глобальної оцінки лікаря (sPGA)

Бал	Категорія	Опис категорії
0	Чиста шкіра	Опуклість бляшок = 0 (відсутність підвищення над нормальним рівнем шкіри) Злущування = 0 (відсутність злущування) Еритема = 0 (може бути наявною залишкова післязапальна гіперпігментація або гіпопігментація)
1	Мінімальне ураження шкіри	Опуклість бляшок = ±(можливо, але важко підтвердити, чи є невелике підвищення над рівнем нормальної шкіри) Злущування = ±(сухість шкіри з незначним забарвлення білого кольору) Еритема - до помірного (до чітко визначеного червоного забарвлення)
2	Легке ураження шкіри	Опуклість бляшок = незначна (незначне, але чітко визначене підвищення, края, зазвичай, невизначені або похилі) Злущування = дрібне (дрібна луска, частково або значною мірою вкриваюча ураження) Еритема = до помірного (до чітко вираженого червоного забарвлення)
3	Помірне ураження шкіри	Опуклість бляшок = помірна (помірне підвищення з нерівними або похилими краями) Злущування = шорсткіше (шорстка луска, яка вкриває більшу частину уражень) Еритема = помірна (чітко визначене червоне забарвлення)
4	Тяжке ураження шкіри	Опуклість бляшок = явно виражена (явно виражене підвищення, зазвичай, з твердими або гострими краями) Злущування = шорстке (переважає шорстка, неклейка луска, яка вкриває більшу частину або всі ураження) Еритема = сильна (дуже яскраве червоне забарвлення)
5	Дуже тяжке ураження шкіри	Опуклість бляшок = дуже виражена (дуже виражене підвищення, зазвичай, з твердими гострими краями) Злущування = дуже шорстке (шорстка, товста клейка луска на більшій частині усіх уражень; груба поверхня) Еритема = дуже сильна (екстремально червоне забарвлення; від темного до насичено червоного забарвлення)

Для аналізу частоти відповідей, оцінки у балах за sPGA округляють до найближчого цілого числа, а псоріаз пацієнта оцінюється як чистий (0), мінімальний (1), легкий (2), помірний (3), важкий (4) або дуже важкий (5).

Рейтингова шкала інтенсивності свербіж (NRS) - це 11-бальна горизонтальна шкала, якою послуговується пацієнт, фіксована на 0 і 10, при цьому 0 означає "відсутність свербіж", а 10 означає "найгірший свербіж, який тільки можна собі уявити". Загальна тяжкість свербіж пацієнта від псоріазу позначається обведенням числа, яке найкращим чином описує найгірший рівень свербіж за останні 24 години.

Індекс тяжкості псоріатичного ураження нігтів (NAPSI) використовується для оцінки ступеня тяжкості псоріазу нігтьового ложа та псоріазу матриксу нігтів за площею ураження нігтьового блоку. У цьому дослідженні буде оцінено лише ураження нігтів. Ніготь поділяється уявними горизонтальними та поздовжніми лініями на квадранти. Кожен ніготь отримує оцінку за псоріазом нігтьового ложа (від 0 до 4) та за псоріазом матриксу нігтів (від 0 до 4) залежно від наявності (оцінка 1) або відсутності (оцінка 0) будь-якої з особливостей псоріазу нігтьового ложа та матриксу нігтів у кожному квадранті. Оцінка нігтя за NAPSI - це сума балів нігтьового ложа та матриксу нігтів з кожного квадранта (максимум 8). Оцінюється кожен ніготь, а сума всіх нігтів являє собою загальний бал за NAPSI (діапазон, від 0 до 80).

Індекс тяжкості псоріазу волосистої частини шкіри голови (PSSI) визначає площу ураженої ділянки волосистої частини шкіри голови та тяжкість клінічних симптомів. PSSI являє собою складену оцінку у балах, отриману із суми балів для еритеми, ущільнення та десквамації, помноженої на оцінку площі ураженості волосистої частини шкіри голови (діапазон від 0 до 72).

Більш високі оцінки вказують на гірший ступінь тяжкості (Thaci et al., JEur AcadDermatol Venerol, 29(2), pp. 353-360, 2015).

Індекс тяжкості ураження пальмоплантарним псоріазом (PPASI) являє собою складену оцінку у балах, отриману із суми балів для еритеми, ущільнення та десквамації, помноженої на оцінку площі ураженості долоні та підшви (діапазон від 0 до 72).

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI) являє собою перевірений дерматологічний показник, який повідомляється пацієнтом, за яким оцінюється HRQoL пацієнта. Цей опитувальник містить 10 пунктів, згрупованих у 6 розділів, а саме симптоми та почуття, повсякденна діяльність, відпочинок, робота та школа, особисті стосунки та лікування. Період пригадування за цією шкалою охоплює "останній тиждень". Категорії відповідей охоплюють "зовсім ні", "трохи", "багато" та "дуже багато" з відповідними оцінками 0, 1, 2 та 3, відповідно, а також категорію без відповіді ("не стосується"), яка оцінюється як "0". Підсумки коливаються від 0 до 30 (від меншого до більшого погіршення) (Finlay and Khan, Clin Exp Dermatol., 19(3), pp. 210-216, 1994; Basra et al., Br J Dermatol, 159(5), pp. 997-1035, 2008). Загальний бал DLQI від 0 до 1 вважається таким, що не впливає на HRQoL пацієнта, а 5-бальна зміна від базового рівня розглядається як мінімальна клінічно важлива різниця (MCID) (Khilji et al., Br J Dermatol., 147 (supplement 62), 50, 2002; Hongbo et al., J Invest Dermatol., 125(4), pp. 659-664, 2005).

Шкала симптомів псоріазу (PSS) являє собою оцінку пацієнтом чотирьох симптомів (свербіж, біль, гострий біль та печія); 3 ознак (почервоніння, злущування та розтріскування); і одного пункту щодо дискомфорту, пов'язаного із симптомами/ознаками.

Респондентів просять відповісти на запитання, виходячи з симптомів псоріазу. Загальний ступінь тяжкості для кожного окремого симптому/ознаки псоріазу пацієнта визначається шляхом вибору числа за рейтинговою шкалою (NRS) від 0 до 10, яке найкраще описує найгірший рівень кожного симптому/ознаки за останні 24 години, де 0 означає відсутність симптому/ознаки, а 10 означає найгірший із можливих симптомів/ознак. Оцінка тяжкості симптомів, що коливається від 0 до 10, являє собою значення вибраних цифр, зазначених пацієнтом на горизонтальній інструментальній шкалі. Кожен з 8 окремих пунктів отримує оцінку від 0 до 10 і буде відображатись як оцінка свербежу, болю, гострого болю, печіння, почервоніння, злущування, розтріскування та дискомфорту. Крім того, буде повідомлено оцінку симптомів, що коливається від 0 (відсутність симптомів) до 40 (найгірші симптоми, що можна собі уявити) та оцінку ознак від 0 (відсутні ознаки) до 30 (найгірші ознаки, що можна собі уявити).

Глобальна оцінка псоріазу пацієнтом (PatGA) являє собою шкалу, що складається з окремих пунктів і повідомляється пацієнтом, за якою пацієнтам пропонується ранжувати, вибираючи число від 0 до 5 NRS, ступінь тяжкості свого псоріазу "сьогодні" від 0 (чистий/відсутність псоріазу) до 5 (важкий).

У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "лікування", "лікувати" або "курс лікування" означають стримування, уповільнення, ослаблення або обернення розвитку або тяжкості існуючого симптому або розладу, стану чи захворювання, або поліпшення клінічних симптомів та/або ознак стану. Сприятливі або бажані клінічні результати включають, але без обмеження ними, полегшення симптомів, зменшення ступеня захворювання або розладу, стабілізацію захворювання або розладу (тобто, коли захворювання або розлад не погіршується), затримання або уповільнення розвитку захворювання або розладу, полегшення або тимчасове ослаблення захворювання або розладу та ремісію (часткову або повну) захворювання або розладу, виявленого чи невиявленого. До тих, хто потребує лікування, належать ті, хто вже страждає на захворювання.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "клінічна ремісія" означає досягнення рівня активності захворювання PASI 100, sPGA (0) або його еквівалента за іншими критеріями рівня активності захворювання на псоріаз.

У значенні, вживаному в цьому описі, "клінічно значуща відповідь" означає досягнення рівня активності захворювання PASI 75, sPGA (2) або його еквівалента за іншими критеріями рівня активності захворювання на псоріаз.

У значенні, вживаному в цьому описі, "високий рівень клінічної відповіді" означає досягнення рівня активності захворювання PASI 90, sPGA (0,1) або його еквівалента за іншими критеріями рівня активності захворювання на псоріаз.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "індукційний період" означає період лікування пацієнта, що включає введення антитіла, яке зв'язується з субодиницею p19 людського IL-23, зокрема, мірікізумабу, для досягнення бажаного терапевтичного результату або досягнення прогресування до бажаного терапевтичного результату, де бажаним терапевтичним результатом є індукція клінічної ремісії (як визначено вище) та/або клінічно значущої відповіді

(як визначено вище) та/або високого рівня клінічної відповіді (як визначено вище). Тривалість "індукційного періоду" може становити 4 тижні, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів.

У значенні, вживаному в цьому описі, "індукційна доза" означає початкову дозу антитіла, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23, зокрема, мірікізумабу, яку вводять пацієнту для досягнення бажаного терапевтичного результату або досягнення прогресування до бажаного терапевтичного результату, де бажаним терапевтичним результатом є індукція клінічної ремісії (як визначено вище) та/або клінічно значущої відповіді (як визначено вище) та/або високого рівня клінічної відповіді (як визначено вище). "Індукційна доза" може бути разовою дозою або, як альтернатива, набором доз. "Індукційну дозу" вводять протягом індукційного періоду.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "підтримувальний період" означає період лікування, що включає введення антитіла, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23, зокрема, мірікізумабу, пацієнту для підтримання бажаного терапевтичного результату та/або продовження прогресування до досягнення бажаного терапевтичного результату, де бажаним терапевтичним результатом є клінічна ремісія (як визначено вище) та/або клінічно значуща відповідь (як визначено вище) та/або високий рівень клінічної відповіді (як визначено вище) "Підтримувальний період" слідує за періодом індукції, і, отже, починається після досягнення бажаного терапевтичного результату та/або прогресування до досягнення бажаного терапевтичного результату.

У значенні, вживаному в цьому описі, "підтримувальна доза" означає подальшу дозу антитіла, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23, зокрема, мірікізумабу, яку вводять пацієнту для підтримання або продовження прогресування до бажаного терапевтичного результату, а саме, клінічної ремісії (як визначено вище) та/або клінічно значущої відповіді та/або високого рівня клінічної відповіді (як визначено вище). "Підтримувальну дозу" вводять після індукційної дози. "Підтримувальна доза" може бути разовою дозою або, як альтернатива, набором доз. "Підтримувальну дозу" вводять протягом підтримувального періоду терапії.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "антитіло" призначений для охоплення антитіл, фрагментів розщеплення, конкретних ділянок та їх варіантів, включаючи міметики антитіл або частини антитіл, що імітують структуру та/або функцію антитіла або його зазначеного фрагменту чи його частини, включаючи однопептидні антитіла та їх фрагменти. Функціональні фрагменти включають антигензв'язувальні фрагменти, які зв'язуються з людським IL-23. Цим винаходом, наприклад, охоплюються фрагменти антитіл, здатні зв'язуватись з IL-12/23, або їх ділянки, в тому числі, але без обмеження ними, фрагменти Fab (наприклад, одержаний шляхом розщеплення папаїном), Fab' (наприклад, одержаний шляхом розщеплення пепсином та часткового відновлення) та F(ab')₂ (наприклад, одержаний шляхом розщеплення пепсином), fabc (наприклад, одержаний шляхом розщеплення плазміном), rFc' (наприклад, одержаний шляхом розщеплення пепсином або плазміном), Fd (наприклад, одержаний шляхом розщеплення пепсином, часткового відновлення та реасоціації), Fv або scFv (наприклад, одержаний методами молекулярної біології) (дивись, наприклад, Colligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, NY, NY, (1994-2001)).

Такі фрагменти можуть бути одержані шляхом ферментативного розщеплення, синтетичними методами або рекомбінантними технологіями, відомими в цій галузі та/або так, як описано в цьому описі. Антитіла також можуть продукуватись в різних процесованих формах із застосуванням генів антитіл, в які один або декілька стоп-кодонів були введені у зворотному напрямку відносно природного стоп-кодону. Наприклад, комбінований ген, що кодує ділянку важкого ланцюга F(ab')₂, може бути сконструйований так, щоб включати послідовності ДНК, що кодують домен CH1 та/або шарнірну ділянку важкого ланцюга. Різні частини антитіл можуть бути з'єднані хімічно із застосуванням звичайних методик, або можуть бути одержані у вигляді суміжного білка із застосуванням методів генної інженерії.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "антитіло, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23" стосується антитіла, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23, але не зв'язується з субодиницею р40 людського IL-23. Отже "антитіло, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23" зв'язується з людським IL-23, але не зв'язується з людським IL-12.

Мірікізумаб, реєстраційний номер CAS № 1884201-71-1, являє собою гуманізоване моноклональне антитіло IgG4-Каппа, націлене на субодиницю р19 людського IL-23. Вказане антитіло та способи його одержання описані в патенті США № 9,023,358.

Антитіло, яке зв'язується з субодиницею р19 людського IL-23, або фармацевтичні композиції, які містять його, можуть бути введені парентеральними шляхами (наприклад, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоочередово, внутрішньом'язово або трансдермально).

5 Термін "внутрішньовенна інфузія" означає введення засобу у вену тварини або пацієнта-людини протягом періоду часу, тривалість якого перевищує приблизно 15 хв, зазвичай протягом приблизно від 30 хв до 90 хв.

Термін "підшкірна ін'єкція" означає введення засобу під шкіру тварини або пацієнта-людини, за варіантом, якому віддають перевагу, в порожнину між шкірою та підшкірною тканиною шляхом відносно повільної тривалої доставки з вмістища з лікарським засобом. Згадана порожнина може бути утворена шляхом прищипування або відтягування шкіри вгору і вбік від підшкірної тканини.

10 Фармацевтичні композиції, що містять антитіло проти IL-23p19, для застосування в способах за цим винаходом, можуть бути приготовані 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 містити антитіло, як описано в цьому описі, і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів.

В одному з аспектів цим винаходом наданий спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу, й згаданий спосіб включає:

20 а) введення пацієнту щонайменше однієї індукційної дози мірікізумабу, при цьому згадана індукційна доза містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; і

б) введення пацієнту щонайменше однієї підтримувальної дози мірікізумабу після введення останньої індукційної дози, й при цьому згадана підтримувальна доза містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

У ще одному з аспектів цим винаходом наданий спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу, і згаданий спосіб включає:

25 а) введення пацієнту однієї або більше індукційних доз мірікізумабу протягом індукційного періоду, і при цьому індукційна доза містить 20-600 мг мірікізумабу;

б) визначення рівня активності захворювання пацієнта в кінці індукційного періоду, та

30 і) введення однієї або більше підтримувальних доз пацієнту, який не досяг високого рівня клінічної відповіді в кінці індукційного періоду, при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; та

35 ii) продовження оцінювання рівня активності захворювання пацієнта, який досяг високого рівня клінічної відповіді після індукційного періоду, та введення пацієнту однієї або більше підтримувальних доз, якщо рівень активності захворювання опускається нижче високого рівня клінічної відповіді, при цьому згадані одну або більше підтримувальних доз вводять доти, доки пацієнт повторно не досягне високого рівня клінічної відповіді, і при цьому кожна з-посеред цих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

У ще одному з аспектів цим винаходом наданий спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу, і цей спосіб включає:

40 і) введення однієї або більше індукційних доз мірікізумабу до досягнення пацієнтом клінічної ремісії, й при цьому кожна з-посеред цих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу; і

45 ii) моніторинг рівня активності захворювання пацієнта та введення однієї або більше підтримувальних доз мірікізумабу, якщо активність захворювання пацієнта опускається нижче клінічної ремісії, при цьому згадані одну або більше підтримувальних доз вводять доти, доки пацієнт повторно не досягає клінічної ремісії, і при цьому кожна з-посеред згаданих однієї або більше індукційних доз містить від 20 мг до 600 мг мірікізумабу.

Вище були описані варіанти здійснення цього винаходу, яким віддають перевагу. Репрезентативні приклади доз і схеми введення доз за цим винаходом описані у Таблиці 2.

50

Дози і схеми введення доз

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота підтримувальної дози або доз	Альтернативні частоти підтримувальної дози або доз
30	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	30	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
30	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	300	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
30	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4, 8 і 12)	30	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
30	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4, 8 і 12)	300	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота підтримувальної дози або доз	Альтернативні частоти підтримувальної дози або доз
30	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	30	Перша: через 8 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
30	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	300	Перша: через 8 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
30	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
30	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	30	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання ≥PASI 90 або ≥sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить <PASI 90 або <sPGA(0, 1); Подальші: Q4W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме ≥PASI 90 або ≥sPGA (0, 1)	Подальші: Q8W, Q12W
30	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8 та 12)	30	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота під гримувальної дози або доз	Альтернативні частоти під гримувальної дози або доз
30	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8 та 12)	300	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA (2-5); Подальші: Q4W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози; Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
30	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 та 8)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(0, 1) на 16 тижні. Перша: через 8 тижнів після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
30	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 та 8)	30	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(0, 1); Подальші: Q8W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1)	Подальші: Q4W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота підтримувальної дози або доз	Альтернативні частоти підтримувальної дози або доз
100	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	100	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
100	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	300	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4,8 і 12)	100	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	300	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	100	Перша: через 8 тижнів після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	300	Перша: через 8 тижнів після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
100	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота під гримувальної дози або доз	Альтернативні частоти під гримувальної дози або доз
100	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	100	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN - коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(0, 1); Подальші: Q4W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA(0, 1)	Подальші: Q8W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4, 8 і 12)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання $<$ PASI 90 або $<$ sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4, 8 і 12)	100	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: режим терапії PRN - коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(0, 1); Подальші: Q4W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози; Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота під тримувальної дози або доз	Альтернативні частоти під тримувальної дози або доз
100	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
100	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	100	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання ≥PASI 90 або ≥sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить <PASI 90 або sPGA(0,1); Подальші: Q8W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме ≥PASI 90 або ≥sPGA (0, 1)	Подальші: Q4W, Q12W
250	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	125	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
250	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	250	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
250	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4, 8 і 12)	125	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
250	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	250	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
250	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	125	Перша: через 8 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота під гримувальної дози або доз	Альтернативні частоти підтримувальної дози або доз
250	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	250	Перша: через 8 тижнів після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
250	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	250	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
250	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4 і 8)	125 або 250	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN - коли рівень активності захворювання пацієнта становить <PASI 90 або <sPGA(0, 1); Подальші: Q8W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1)	Подальші: Q4W, Q12W
250	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4, 8 і 12)	250	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота під гримувальної дози або доз	Альтернативні частоти під гримувальної дози або доз
250	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4, 8 і 12)	125 або 250	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(2-5); Подальші: Q4W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI90 або \geq sPGA(0, 1). Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози; Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
250	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	250	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання $<$ PASI 90 або $<$ sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: через 8 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
250	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	125 або 250	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(0, 1); Подальші: Q8W, доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1)	Подальші: Q4W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота підтримувальної дози або доз	Альтернативні частоти підтримувальної дози або доз
300	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	300	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
300	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4, 8 і 12)	300	Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
300	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0 і 8)	300	Перша: через 8 тижнів після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
300	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0,1) на 12 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 12); Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W
300	(i) 12 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4 і 8)	300	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить <PASI 90 або <sPGA(0, 1); Подальші: Q4W доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA(0, 1)	Подальші: Q8W, Q12W
300	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0, 4, 8 і 12)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання <PASI 90 або <sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: через 4 тижні після останньої індукційної дози; Подальші: Q4W	Подальші: Q8W, Q12W

Індукційна доза (мг)	(i) Індукційний період і (ii) Частота індукційної дози	Підтримувальна доза або дози	Частота підтримувальної дози або доз	Альтернативні частоти підтримувальної дози або доз
300	(i) 16 тижнів (ii) Q4W (Тижні 0,4, 8 і 12)	300	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або $<$ sPGA(0, 1); Подальші: Q4W доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (2-5)	Подальші: Q8W, Q12W
300	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0і8)	300	Режим для пацієнтів, які мають рівень активності захворювання $<$ PASI 90 або $<$ sPGA (0, 1) на 16 тижні. Перша: через 8 тижні після останньої індукційної дози (Тиждень 16); Подальші: Q8W	Подальші: Q4W, Q12W
300	(i) 16 тижнів (ii) Q8W (Тижні 0і8)	300	Режим для пацієнтів, які страждають на захворювання, при якому пацієнт має рівень активності захворювання \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1) на 12 тижні. Перша: режим терапії PRN -коли рівень активності захворювання пацієнта становить $<$ PASI 90 або sPGA(0, 1); Подальші: Q8W доки рівень активності захворювання пацієнта не становитиме \geq PASI 90 або \geq sPGA (0, 1)	Подальші: Q4W, Q12W

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: клінічне дослідження Загальний огляд

- 5 Це дослідження являє собою багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах на пацієнтах з бляшковим псоріазом помірного і важкого ступеню. Вказане дослідження призначене для визначення того, чи є підшкірне (SC) введення мірікізумабу безпечним та ефективним у пацієнтів з бляшковим псоріазом помірного і важкого ступеню. Дослідження включає період скринінгу з максимальною тривалістю 28 днів, 16-тижневий період подвійної сліпої SC терапії, 88-тижневий період SC терапії для респондерів та пацієнтів з відсутністю відповіді на 16 тижні, та 16-тижневий період подальшого лікарського спостереження.

Цілі

- 15 Основною метою даного дослідження є перевірка гіпотези, згідно з якою лікування мірікізумабом перевершує плацебо щодо індукуванні відповіді PASI 90 на 16 тижні у суб'єктів з бляшковим псоріазом помірного і важкого ступеню. Вторинні цілі охоплювали таке:
- Оцінити безпеку та переносність лікування мірікізумабом;
 - Оцінити ефективність лікування мірікізумабом порівняно з плацебо щодо індукування PASI 100 та PASI 75 на 16 тижні;
 - 20 - Оцінити ефективність лікування мірікізумабом порівняно з плацебо щодо індукування sPGA 0 (чистий) та sPGA 0/1 на 16 тижні;
 - Охарактеризувати довгострокову ефективність мірікізумабу щодо відповідей PASI 100, PASI 90 та PASI 75 на 52 тижні, 104 тижні та 120 тижні; і
 - Охарактеризувати фармакокінетику мірікізумабу;

Кінцеві точки дослідження охоплювали таке:

- Частка суб'єктів, які досягли PASI 90 на 16 тижні;
- Побічні явища та показники припинення лікування;
- Частка суб'єктів, які досягли PASI 100 та PASI 75 на 16 тижні;
- 5 - Частка суб'єктів, які досягли sPGA 0 та sPGA 0/1 на 16 тижні;
- Частка суб'єктів, які досягли PASI 100, PASI 90 та PASI 75 на 52 тижні, 104 тижні та 120 тижні; і
- Кліренс та об'єм розподілу.

10 Побічні явища кодували згідно з Медичним словником з питань регуляторної діяльності (MedDRA), версія 19.1, та узагальнювали за класом систем органів, переважним терміном, тяжкістю та взаємозв'язком з досліджуваним препаратом. Побічне явище, що виникає під час терапії (TEAE), визначалось як явище, яке вперше трапилось або тяжкість якого погіршилась після базового рівня. Колумбійська шкала серйозності суїцидальних намірів (C-SSRS; Медичний центр Колумбійського університету [WWU]) була використана для фіксації випадків, тяжкості та частоти суїцидальних ідей та поведінки.

15 Методики

Дослідження включає скринінговий період, два періоди лікування пацієнтів, які досягають PASI 90 на 16-му тижні (16-тижневий період індукційної подвійної сліпої SC терапії та 88-тижневий період підтримувальної SC терапії), та два періоди лікування пацієнтів, які не досягають PASI 90 на 16 тижні (16-тижневий період індукційної подвійної сліпої SC терапії та 88-тижневий період підтримувальної SC терапії). Після підтримувального періоду йде 16-тижневий період подальшого лікарського спостереження для оцінювання безпеки пацієнта та ефективності досліджуваного лікарського засобу.

25 Приблизно 40 % пацієнтів, рандомізованих для дослідження лікування, раніше піддавались щонайменше одній біологічній терапії (біологічні лікарські препарати, спрямовані проти TNF або проти IL-17), і приблизно 60 % пацієнтів були такими, яких попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами.

а) Період скринінгу

30 Суб'єктів оцінюють на відповідність умовам дослідження за ≤ 28 днів до візиту базового рівня. Під час візиту базового рівня суб'єкти, які відповідають критеріям прийнятності, будуть рандомізовані до 1 з 4 груп індукційного лікування.

Критерії включення до цього дослідження охоплювали дорослих пацієнтів (віком 18-75 років) із підтвердженим дослідником діагнозом хронічного вульгарного бляшкового псоріазу щонайменше за 6 місяців до визначення базового рівня. У період скринінгу та на базовому рівні пацієнти повинні були мати ураження ≥ 10 % площі поверхні тіла (BSA), абсолютний бал за PASI ≥ 12 та бал за шкалою Статичної глобальної оцінки лікаря (sPGA) ≥ 3 , і вони мали бути такими, яких вважають придатними для біологічної терапії псоріазу. Протягом 8 тижнів, які передували базовому рівню, не дозволялось використання біологічних лікарських препаратів проти фактору некрозу пухлин (TNF) або проти IL-17. Також не дозволялась попередня терапія будь-якими біологічними лікарськими препаратами, спрямованими проти IL-23, за винятком бриакінумабу (briakinumab). Під час проведення дослідження пацієнти мали підтримувати стабільне дозування за своїми звичними схемами прийому лікарських засобів при супутніх станах або захворюваннях, якщо тільки ці лікарські засоби не були конкретно вилученими за протоколом, або якщо зміна була потрібна для лікування побічного явища (AE). Топічні стероїди були дозволені для використання за потребою з обмеженням ділянкою обличчя, пахвових западин та/або геніталій, за винятком 24 годин до візитів, пов'язаних з дослідженням.

б) Індукційний період

50 Подвійний сліпий 16-тижневий індукційний період призначений для встановлення ефективності та безпеки мірікізумабу, введеного на 0 тижні та 8 тижні. На 0 тижні (базовий рівень) пацієнтів включають в одну з чотирьох груп індукційного лікування (плацебо, 30 мг мірікізумабу SC, 100 мг мірікізумабу SC та 300 мг мірікізумабу SC) для адекватної оцінки кінцевих точок дослідження. Пацієнти, залучені до участі у дослідженні, стратифікуються у всіх досліджуваних групах з урахуванням попереднього піддавання біологічній терапії для лікування псоріазу. Досліджуваний лікарський препарат (мірікізумаб або плацебо) вводять сліпим методом на 0 тижні та 8 тижні.

55 с) Підтримувальний період

Підтримувальний період складається з 88 тижнів лікування. Наприкінці індукційного періоду (16 тижнів) суб'єкти продовжують лікування протягом підтримувального періоду в одній з двох досліджуваних груп до 104 тижня. Усі суб'єкти, які отримували плацебо, та суб'єкти, призначені для лікування мірікізумабом, які мають $< \text{PASI } 90$ на 16 тижні, отримують мірікізумаб 300 мг SC

Q8W протягом усього підтримувального періоду. Суб'єктам з \geq PASI 90 на 16 тижні (група дозування за режимом терапії PRN) дозують мірикізумаб на рівні призначеної базової дози не частіше, ніж Q8W, при рівні активності захворювання $<$ PASI 90, і це лікування триває до відновлення \geq PASI 90.

5 Суб'єкти, які перебувають в групі підтримувального дозування за режимом терапії PRN, можуть отримувати сліпе рятувальне лікування 300 мг Q8W, якщо PASI $>$ 90 не відновлюється після 3 послідовних доз повторного лікування, або будь-який суб'єкт, у якого показники нижче PASI50 після однієї дози повторного лікування.

d) Період подальшого лікарського спостереження

10 Період подальшого лікарського спостереження включатиме візит кожні 4 тижні протягом 16 тижнів після 104 тижня для оцінювання безпеки суб'єкта та ефективності досліджуваних лікарських засобів.

Статистичний аналіз

15 За умови, що частота відповіді PASI 90 через 16 тижнів становить 60 % і 3 % для мірикізумабу та плацебо, відповідно, із застосуванням двостороннього точного критерію Фішера на рівні значущості 0,05, без корекції для багаторазові порівняння, було визначено, що попарне порівняння з плацебо має потужність, що перевищує 99 %. Всіх рандомізованих пацієнтів досліджували відповідно до групи, яка одержувала призначену дозу (намір лікувати). Дослідження безпеки проводили для всіх пацієнтів, які отримували щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу.

20 Логістичний регресійний аналіз з лікуванням, географічним регіоном (США/за межами США [US/OUS]) та попередньою біологічною терапією (так/ні) застосовувався для порівняння кожного режиму дозування мірикізумабу (300 мг, 100 мг, 30 мг) і плацебо для категоріальних бінарних показників ефективності та результатів щодо здоров'я.

25 Результати: Пацієнти, які приймали участь у дослідженні

205 з-поміж 251 обстежених пацієнтів були рандомізовані для прийому плацебо (N=52), мірикізумабу Q8W 30 мг (N=51), мірикізумабу Q8W 100 мг (N=51) та мірикізумабу Q8W 300 мг (N=51). Дев'яносто сім відсотків пацієнтів завершили початковий 16-тижневий період цього дослідження (Фіг. 2). Пацієнти, загалом, мали подібні базові характеристики у всіх досліджуваних групах. Середній вік пацієнтів дорівнював 47 рокам, середня маса тіла становила 89 кг, і вони мали діагностований псоріаз протягом 19 років. У всіх досліджуваних групах було більше пацієнтів чоловічої статі, і приблизно 41 % пацієнтів раніше піддавався біологічній терапії. У середньому пацієнти мали вихідний показник PASI20 і 25 % BSA, ураженої псоріазом.

35 Результати: Ефективність

На 16 тижні статистично достовірно більша частка пацієнтів досягла відповіді PASI 90 (первинний результат) у групах 30 мг (29,4 %, $p=0,009$), 100 мг (58,8 %, $p<0,001$) та 300 мг (66,7 %, $p<0,001$) мірикізумабу, порівняно з плацебо (0 %) (Таблиця 3).

40 Крім того, частота відповіді PASI 75 та sPGA 0/1 на 16 тижні становили, відповідно, 52,9 % та 37,3 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 30 мг, 78,4 % та 70,6 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 100 мг, та 74,5 % та 68,6 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 300 мг порівняно з 3,8 % та 1,9 % у групі плацебо ($p<0,001$ для кожної групи, яка одержувала мірикізумаб, у порівнянні з плацебо). Частота відповіді PASI 100 та sPGA 0 на 16 тижні була однаковою - 15,7 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 30 мг, 31,4 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 100 мг, та 31,4 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 300 мг, порівняно з 0 % у групі плацебо ($p=0,039$ для 30 мг у порівнянні з плацебо; і $p=0,007$ для груп з більш високими дозами у порівнянні з плацебо) і досягала повного очищення шкіри при псоріазі (Таблиця 3). Частка пацієнтів з повним очищенням шкіри при псоріазі волосистої частини шкіри голови, визначена за PSSI=0, становила 43,1 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 30 мг, 74,5 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 100 мг, та 51,0 % у групі, яка одержувала мірикізумаб у дозі 300 мг, порівняно з 5,8 % у групі, яка одержувала плацебо ($p<0,001$ для кожної групи, яка одержувала мірикізумаб, у порівнянні з плацебо) (Таблиця 2). Для всіх результатів, представлених у цьому описі на 16 тижень, найвищі показники відповіді спостерігали у досліджуваних групах, які одержували мірикізумаб у дозі 100 мг та 300 мг.

55 Аналогічно високі показники відповіді спостерігались для абсолютних порогових значень PASI. Щонайменше 80 % пацієнтів, які одержували мірикізумаб у дозі 100 мг або 300 мг, мали показники PASI 5 або менше і щонайменше 70 % мали показники PASI 3 або менше на 16 тижні. Більше 50 % пацієнтів, які одержували мірикізумаб у дозі 300 мг, мали абсолютний бал PASI 1

або менше. Крім того, більш ніж у 50 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг або 300 мг, на 16 тижні мали не більше 1 % BSA, яка була уражена псоріазом (Таблиця 3).

На 16-му тижні частка пацієнтів, які не повідомляли про симптоми свербіжжю, болю, печіння або гострого болю (оцінка за доменом Симптоми Шкали симптомів псоріазу =0), і відсутність впливу псоріазу на якість їх життя (DLQI 0/1) була значно вищою для кожної досліджуваної групи, яка одержувала мірікізумаб, порівняно з плацебо, причому найвищий рівень відповіді відзначався у досліджуваних групах, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг та 300 мг (Таблиця 3).

В групі пацієнтів, яких попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами, та пацієнтів, які зазнали попередньої біологічної терапії, рівень відповіді PASI 90 покращився у досліджуваних групах, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг (66,7 %, 47,6 %; $p=0,001$), 300 мг (69,0 %, 63,6 %; $p=0,001$) та 30 мг (38,7 %, 15,0 %; $p=0,013$), порівняно з плацебо (0 %). Аналогічно, частота відповіді PASI 100 покращилась в обох групах, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг (36,7 %, 23,8 %; $p=0,016$), 300 мг (31,0 %, 31,8 %; $p=0,025$) та 30 мг (22,6 %, 5,0 %, $p=0,050$), у порівнянні з плацебо (0 %). Крім того, частота відповіді PASI 75 була значно вищою при застосуванні 100 мг Q8W та 300 мг Q8W, порівняно з плацебо, для груп пацієнтів, яких попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами (80,0 % проти 6,5 % та 72,4 % проти 6,5 %; $p<0,001$), та пацієнтів, які зазнали попередньої біологічної терапії (76,2 % проти 0 % та 77,3 % проти 0 %; $p<0,001$). Подібні результати були одержані при застосуванні 30 мг Q8W проти плацебо для обох груп пацієнтів (пацієнти, яких попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами: 61,3 % проти 6,5 %; пацієнти, які зазнали попередньої біологічної терапії: 40,0 % проти 0 %; $p<0,001$). В групі пацієнтів, яких попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами, частота відповіді sPGA (0,1) значно покращилась у групах, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг Q8W (80,6 %), 300 мг Q8W (69,0 %) та 30 мг Q8W (48,4 %) порівняно з плацебо (3,2 %) ($p<0,001$). Частота відповіді за sPGA (0,1) у групі пацієнтів, які зазнали попередньої біологічної терапії, також була значно вищою у групах, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг Q8W (55,0 %; $p<0,001$), 300 мг Q8W (68,2 %; $p<0,001$) та 30 мг Q8W (20,0 %; $p<0,05$) порівняно з плацебо (0 %).

Таблиця 3

Результати дослідження на 16 тижні

NRI та n (%), якщо не вказано інше	Плацебо (N=52)	Мірікізумаб Q8W 30 мг (N=51)	Мірікізумаб Q8W 100 мг (N=51)	Мірікізумаб Q8W 300 мг (N=51)
Оцінка за PASI (спостережуване), середнє (середнє квадратичне відхилення)	19,5(8,4)	6,0(5,6)***	2,7(4,2)***	2,5 (4,2)***
PASI100	0	8(15,7)*	16(31,4)**	16(31,4)**
PASI 90	0	15(29,4)**	30(58,8)***	34 (66,7)***
PASI 75	2 (3,8)	27 (52,9)***	40 (78,4)***	38 (74,5)***
PASI ≤1	0	8(15,7)*	23 (45,1)**	27 (52,9)***
PASI≤3	2 (3,8)	21 (41,2)***	37 (72,5)***	36 (70,6)***
PASI ≤5	2 (3,8)	28 (54,9)***	41 (80,4)***	41 (80,4)***
sPGA 0/1	1 (1,9)	19 (37,3)***	36 (70,6)***	35 (68,6)***
sPGA0	0	8(15,7)*	16(31,4)**	16(31,4)**
BSA0/1	1 (1,9)	10(19,6)*	28 (54,9)***	30 (58,8)***
PSSI=0	3 (5,8)	22 (43,1)***	38 (74,5)***	26(51,0)***
Оцінка за доменом Симптоми PSS=0	0	8(15,7)*	14 (27,5)*	16(31,4)**
DLQI 0/1	2 (3,8)	18(35,3)***	25 (49,0)***	24(47,1)***

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ у зіставленні з плацебо.

BMI = індекс маси тіла; NRI = ставлення пацієнтів з відсутністю відповіді; PASI = індекс поширеності і тяжкості псоріазу; PASI 75=75 % зниження Індексу поширеності і тяжкості псоріазу; PASI 90=90 % покращення Індексу поширеності і тяжкості псоріазу; PASI 100=100 % покращення Індексу поширеності і тяжкості псоріазу; sPGA = статична Глобальна оцінка

псоріазу лікарем; BSA = площа поверхні тіла; PSSI = Індекс тяжкості псоріазу волосистої частини шкіри голови; PSS = Шкала симптомів псоріазу; DLQI = Дерматологічний індекс якості життя.

Усі суб'єкти, які одержують плацебо, та суб'єкти, яким призначено лікування мірікізумабом, які мають <PASI 90 на 16-му тижні, отримують мірікізумаб 300 мг SC Q8W протягом усього підтримувального періоду.

На 52-му тижні, після 36 тижнів 300 мг підтримувальної дози мірікізумабу, 82,0 % (n=41) та 64,0 % (n=32) пацієнтів у групі плацебо/300 мг досягають PASI 90 та PASI 100, відповідно.

Серед тих, хто не досяг PASI 90 на 16-му тижні та вступив у підтримувальний період дослідження, 76,5 % (n=26), 76,2 % (n=16) та 60,0 % (n=9) пацієнтів з груп, які одержували мірікізумаб у дозах 30мг/300мг (N=34), 100мг/300мг (N=21) та 300 мг/300 мг (N=15), відповідно, досягають PASI 90 на 52-му тижні (Фіг. 1).

Рівень PASI 100 було досягнуто 47,1 % (n=16), 38,1 % (n=8) та 33,3 % (n=5) пацієнтів у групах, які одержували мірікізумаб у дозі 30 мг/300 мг, 100 мг/300 мг та 300 мг/300 мг, відповідно, на 52-му тижні (Фіг. 2).

Суб'єктам з \geq PASI 90 на 16 тижні (група дозування за режимом терапії PRN) мірікізумаб, на призначеному рівні базової дози, вводять не частіше, ніж Q8W, коли рівень активності захворювання <PASI 90, і це лікування триває до відновлення \geq PASI 90.

Після 16 тижня медіана часу до втрати відповіді PASI 90 становила 15,7 тижня при застосуванні 30 мг мірікізумабу, 11,8 тижня при застосуванні 100 мг мірікізумабу та 16,3 тижня при застосуванні 300 мг мірікізумабу. Медіана часу до втрати відповіді PASI 100 становила 14,1 тижня при застосуванні 30 мг мірікізумабу, 8,1 тижня при застосуванні 100 мг мірікізумабу та 12,1 тижня при застосуванні 300 мг мірікізумабу. Через чотири тижні після повторного лікування, 78,6 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 30 мг, 65,4 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг та 80,0 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 300 мг, відновили PASI 90, а 0 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 30 мг, 12,5 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг та 35,7 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 300 мг відновили PASI 100. Через вісім тижнів після повторного лікування, 92,9 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 30 мг, 88,5 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 100 мг та 96,7 % пацієнтів, які одержували мірікізумаб у дозі 300 мг, відновили PASI 90.

Мірікізумаб, який вводили кожні 8 тижнів у вигляді підшкірних ін'єкцій у дозі 100 мг або 300 мг, призводив до того, що більшість пацієнтів досягали чистої або майже чистої шкіри після 16 тижнів індукційного лікування, та знову через 32 тижні підтримувальної терапії. Частота відповіді для всіх результатів ефективності була статистично достовірно вищою для всіх груп лікування мірікізумабом у порівнянні з плацебо, і найвищою у групах лікування мірікізумабом у дозах 100 мг та 300 мг.

Незважаючи на те, що майже всі пацієнти в цьому дослідженні мали псоріаз волосистої частини шкіри голови на базовому рівні, більш ніж у 50 % пацієнтів у групі, яка одержувала мірікізумаб у дозі 300 мг, та майже у 75 % пацієнтів у групі, яка одержувала мірікізумаб у дозі 100 мг, майже не було очевидних ознак псоріазу волосистої частини шкіри голови на 16 тижні.

Тривале лікування (тижні 16-52) мірікізумабом суттєво покращило показники активності захворювання як у пацієнтів, яких попередньо не піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами, так і у пацієнтів, яких попередньо піддавали лікуванню біологічними лікарськими засобами, які страждають на псоріаз помірного та важкого ступеню, та які не досягли PASI 90 на 16 тижні (дивись Фіг. 3а, Фіг. 3б та Фіг. 3с). Результати демонструють, що мірікізумаб ефективний у досягненні високого показника відповіді PASI 90 серед пацієнтів, які отримували попередню біологічну терапію.

Результати: Безпека

Відсоток пацієнтів, які повідомляли про щонайменше одне ТЕАЕ, був порівняним у різних досліджуваних групах протягом перших 16 тижнів цього дослідження. Про конкретне явище артеріальної гіпертензії повідомляли у групах, які одержували дозування 100 мг (3 пацієнти) та 300 мг (2 пацієнти), але не у групах плацебо або 30 мг. У всіх цих пацієнтів артеріальний тиск під час скринінгу або на базовому рівні був підвищеним або граничним; у двох з них вже була гіпертензія, від якої вони лікувались. Жодне з цих явищ не було серйозним і не призвело до припинення лікування. Рівень інфекційних захворювань пацієнтів також був порівняним у всіх досліджуваних групах (Таблиця 4). Найбільш поширені побічні явища (щонайменше 3 пацієнти [\geq 5 %] у будь-якій досліджуваній групі) включали вірусні інфекції верхніх та інших дихальних шляхів, біль у місці ін'єкції, гіпертензію та діарею.

Протягом перших 16 тижнів випробувань не повідомлялося про смерті та не було серйозних побічних серцевих явищ чи злоякісних утворень. Три пацієнти повідомили про серйозні побічні

явища (SAE) протягом початкового 16-тижневого періоду дослідження. Один пацієнт у групі мірікізумабу та 1 пацієнт у групі плацебо мали SAE суїцидальних намірів. В обох випадках у кожного пацієнта в анамнезі були психічні захворювання. Незважаючи на поліпшення унаслідок психіатричного лікування, обидва пацієнти припинили участь у дослідженні. Третій пацієнт, який повідомив про серйозне побічне явище, був госпіталізований через підвищений рівень аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази під час чергового візиту. Результати обох тестів були >10× ULN (верхня межа норми). За кілька років до початку дослідження у пацієнта була гіперхолестеринемія та зловживання алкоголем. Інші біохімічні показники були в межах норми (білірубін та лужна фосфатаза), а серологічні показники щодо активних або гострих інфекцій, гепатиту А, гепатиту В або гепатиту С, була негативними. Пацієнт був абсолютно безсимптомним і заперечував вживання алкоголю. Ферменти печінки пацієнта нормалізувались після пероральної терапії фосфоліпідами; однак дослідник вирішив виключити пацієнта з дослідження. Після припинення лікування, як повідомлялося, пацієнт відновив зловживання алкоголем, а ферменти печінки знову були підвищені під час наступного візиту.

Таблиця 4

Побічні ефекти

n (%)	Плацебо (N=52)	Мірікізу-маб Q8W 30мг (N=51)	Мірікізу-маб Q8W 100 мг (N=51)	Мірікізу-маб Q8W 300 мг (N=51)	Мірікізу-маб загалом (N=153)
Пацієнти з ≥1 ТЕАЕ	25 (48,1)	26(51,0)	24(47,1)	24(47,1)	74 (48,4)
Легке	9(17,3)	18(35,3)	9(17,6)	11(21,6)	38 (24,8)
Помірне	15(28,8)	7(13,7)	14(27,5)	11(21,6)	32 (20,9)
Тяжке	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (3,9)	4 (2,6)
Смерть	0	0	0	0	0
SAE	10,9)	1 (2,0)	0	1 (2,0)	2(1,3)
АЕ, визнані дослідником пов'язаними з лікуванням	7(13,5)	12(23,5)	7(13,7)	9(17,6)	28(18,3)
Інфекції	12(23,1)	14(27,5)	13 (25,5)	13(25,5)	40(26,1)
Поширені ТЕАЕ*					
Вірусна URTI	5 (9,6)	5 (9,8)	7(13,7)	7(13,7)	19(12,4)
Інша URTI	2 (3,8)	6(11,8)	3 (5,9)	2 (3,9)	11(7,2)
Біль у місці ін'єкції	1 (1,9)	3 (5,9)	2 (3,9)	2 (3,9)	7 (4,6)
Гіпертензія	0	0	3 (5,9)	2 (3,9)	5 (3,3)
Діарея	1 (1,9)	0	1 (2,0)	3 (5,9)	4 (2,6)

*Поширене побічне явище – щонайменше 3 (≥5 %) в будь-якій досліджуваній групі.

ТЕАЕ=Побічне явище, що виникло під час терапії; SAE=Серйозне небажане явище; ІКТІ=Інфекція верхніх дихальних шляхів.

Протягом підтримувального періоду (16-52 тижні) цього дослідження серед пацієнтів, які не досягають PASI 90 на 16 тижні, найпоширенішими (>5 %) побічними явищами, що виникли під час терапії (АЕ), були ринофарингіт (n=25; 20,8 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (n=12; 10,0 %), інфекція сечовивідних шляхів (n=6; 5,0 %), артралгія (n=8; 6,7 %), біль у спині (n=6; 5,0 %), головний біль (n=6; 5,0 %), біль у місці ін'єкції (n=7; 5,8 %) та гіпертензія. У чотирьох (3,3 %) пацієнтів спостерігались серйозні небажані явища, а 6 (5,0 %) пацієнтів припинили дослідження через небажані явища у цій групі пацієнтів протягом 16-52 тижнів.

Протягом підтримувального періоду (з 16 тижня по 52 тиждень) цього дослідження серед пацієнтів, які досягають PASI 90 на 16 тижні, про побічні явища, що виникли під час терапії, повідомлялось у 67 % групи, яка одержувала мірікізумаб у дозі 30 мг, та 53 % групи, яка одержувала мірікізумаб у дозі 100 мг, і 62 % групи, яка одержувала мірікізумаб у дозі 300 мг. Два пацієнти повідомили про серйозне побічне явище, а три пацієнти припинили лікування через побічне явище (n=1, 30 мг мірікізумабу; n=2, 100 мг мірікізумабу). У всіх групах, які одержували мірікізумаб, найпоширенішими побічними явищами були ринофарингіт (10,1 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (5,1 %) та гіпертензія (5,1 %).

Результати: Фармакокінетика (PK) та моделювання експозиція/відповідь
Суть досліджень на основі моделей експозиція/відповідь

Дози 30 мг, 100 мг та 300 мг, введені Q8W SC, забезпечували значущу ефективність відносно плацебо, причому 100 мг та 300 мг забезпечували досягнення більшої ефективності, ніж 30 мг на 16-му тижні. 300 мг доза забезпечила найвищу ефективність для первинної кінцевої точки на 16-му тижні (PASI 90) і продемонструвала тенденцію до забезпечення вищих показників PASI 90 і PASI 100 у попередні моменти часу. 300 мг доза також забезпечила більш довготривалу відповідь після 16 тижня. Отже, результати дослідження показують, що найбільша доза (300 мг) забезпечувала найбільшу ефективність.

Результати дослідження також свідчать про те, що додаткове дозування, якщо його здійснювати протягом індукційного періоду, могло б ще більше покращити ефективність на 16-му тижні. Це припущення базується на інкрементних сприятливих результатах, що спостерігаються після третьої дози, введеної пацієнтам з відсутністю відповіді на 16-му тижні, при оцінюванні протягом 4-8 тижнів від цієї дози. Модельні дослідження та імітації вказують на те, що 250 мг дози, що вводять протягом 0 тижня, 4 тижня, 8 тижня та 12 тижня (загальна кількість 1000 мг), доводять ефективність в кінці 16-тижневого індукційного періоду до максимального рівня.

Очікується, що режим дозування 250 мг SC Q8W протягом підтримувального періоду підтримуватиме або ще більше посилюватиме ефективність, досягнуту наприкінці індукційного періоду. Очікується, що 250 мг доза дозволить досягти експозиції та ефективності, які не відрізняються від експозиції та ефективності, що спостерігаються при дозуванні 300 мг. Другий підтримувальний режим дозування 125 мг Q8W SC може підтримувати ефективність при нижчому режимі дозування. Очікується, що цей другий режим дозування призведе до концентрацій мірікізумабу, які у окремих суб'єктах будуть мінімально співпадати з концентраціями, одержаними при режимі 250 мг мірікізумабу Q8W SC.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

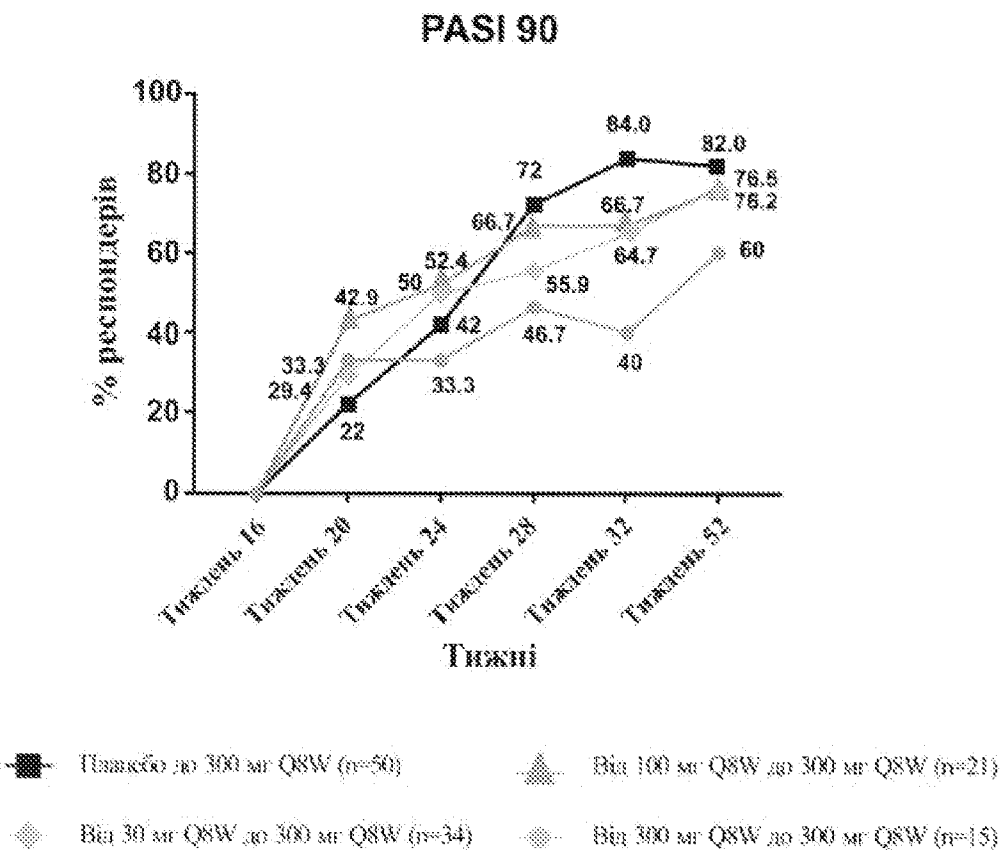
1. Спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту мірікізумабу, який включає:

а) введення пацієнту чотирьох індукційних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з інтервалами у 4 тижні, при цьому кожна індукційна доза містить 250 мг мірікізумабу; і
б) введення пацієнту підтримувальної дози або підтримувальних доз мірікізумабу шляхом підшкірної ін'єкції з інтервалами у 8 тижнів, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози і при цьому кожна підтримувальна доза містить 125 або 250 мг мірікізумабу,
при цьому псоріаз є бляшковим псоріазом, що має ступінь тяжкості від помірного до тяжкого.

2. Застосування мірікізумабу як діючої речовини для лікування бляшкового псоріазу, що має ступінь тяжкості від помірного до тяжкого, за схемою лікування, яке включає:

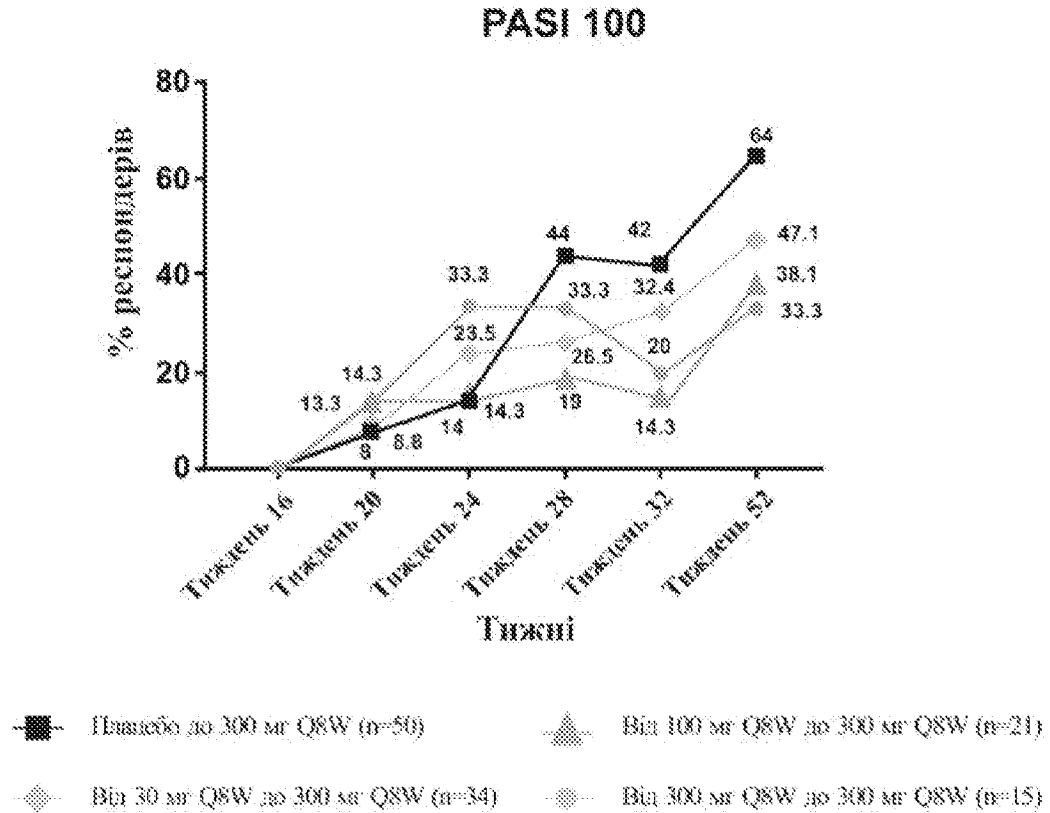
а) введення пацієнту чотирьох індукційних доз діючої речовини шляхом підшкірної ін'єкції з інтервалами у 4 тижні, при цьому кожна індукційна доза містить 250 мг діючої речовини; і
б) введення пацієнту підтримувальної дози або підтримувальних доз діючої речовини шляхом підшкірної ін'єкції з інтервалами у 8 тижнів, при цьому першу підтримувальну дозу вводять через 4 тижні після введення останньої індукційної дози і при цьому кожна підтримувальна доза містить 125 або 250 мг діючої речовини.

Респондери PASI 90 з-поміж суб'єктів, які отримували плацебо, та суб'єктів, яким було призначено лікування мірікізумабом, які мають <PASI 90 на 16 тижні і яким вводять мірікізумаб у дозі 300 мг SC Q8W протягом 16-52 тижнів підтримувального періоду.

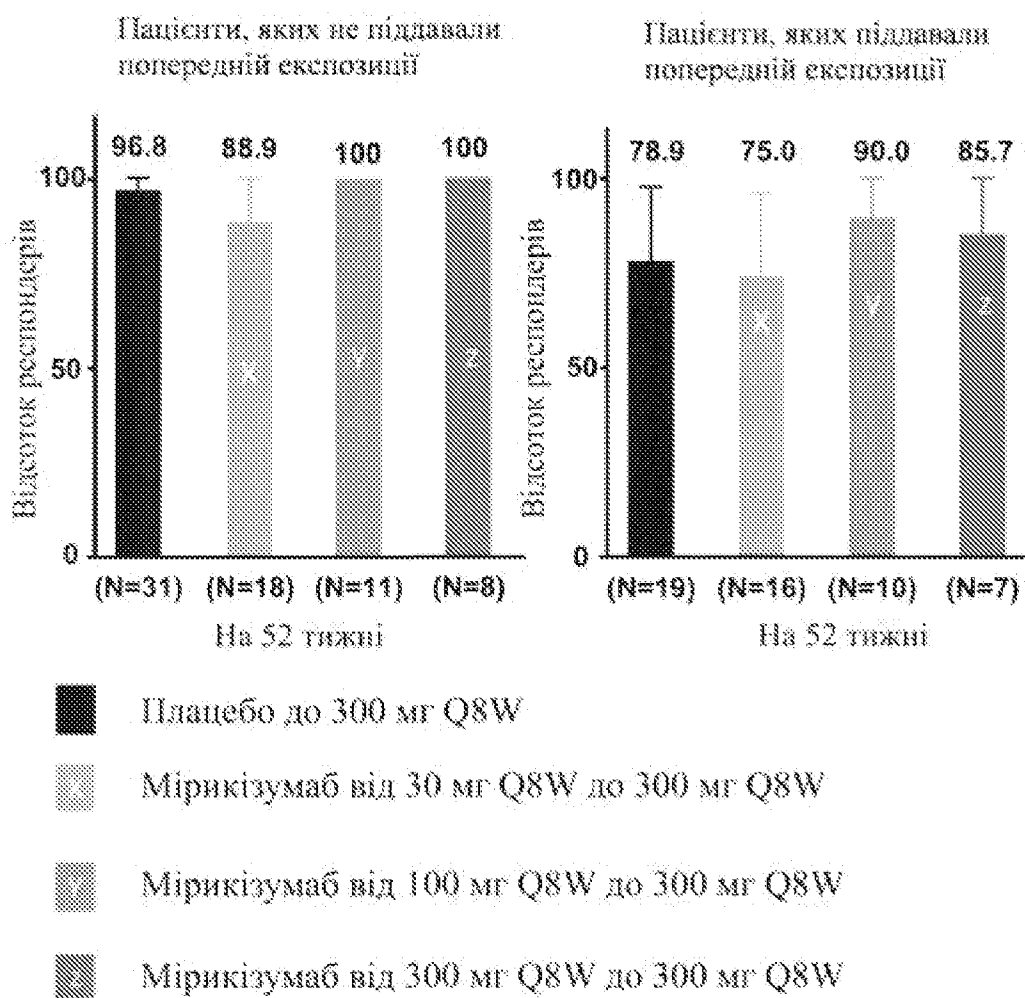


Фіг. 1

Респондери PASI 100 з-поміж суб'єктів, які отримували плацебо, та суб'єктів, яким було призначено лікування мірікізумабом, які мають <PASI 90 на 16 тижні і яким вводять мірікізумаб у дозі 300 мг SC Q8W протягом 16-52 тижнів підтримувального періоду.

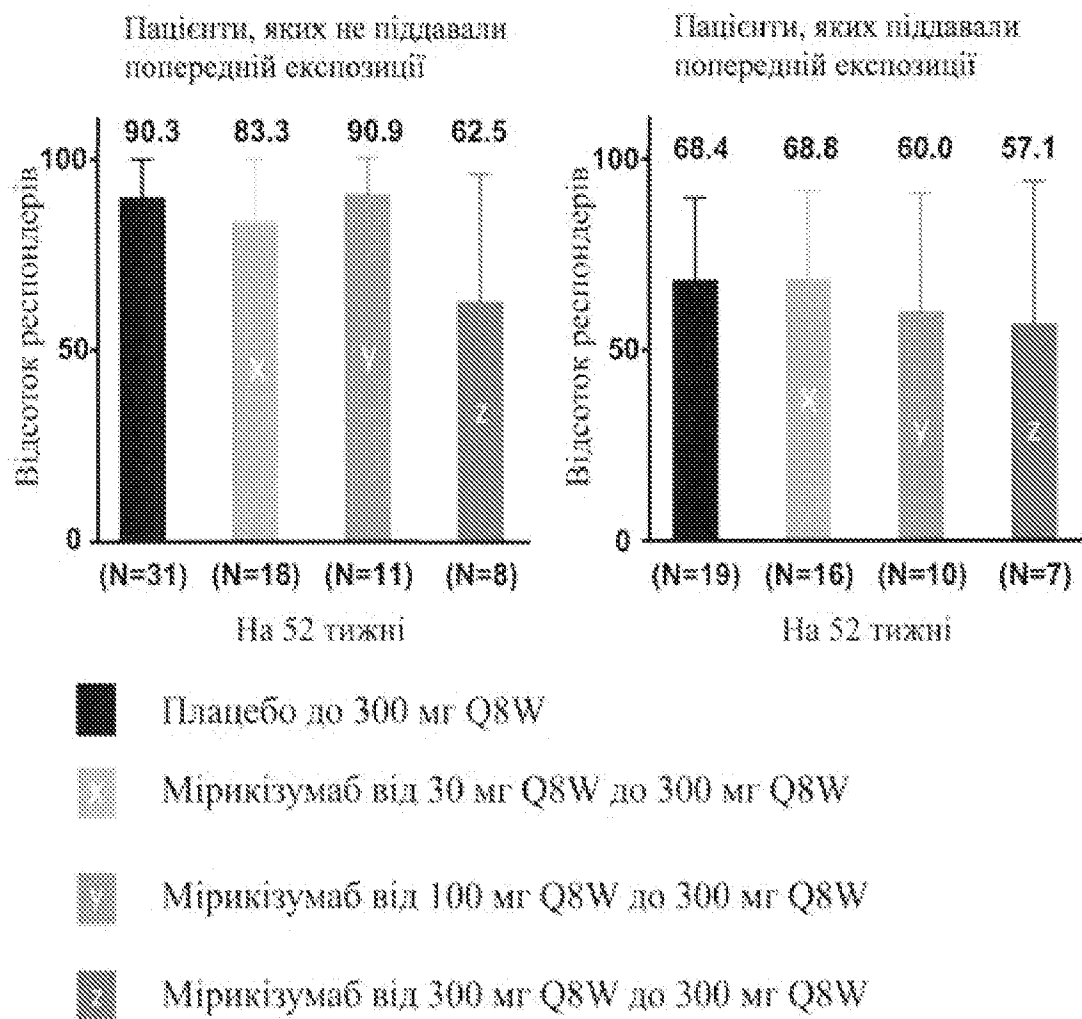


Частота відновілі PASI 75 на 52 тижні серед груп пацієнтів, яких не піддавали попередній експозиції, та пацієнтів, яких піддавали попередній експозиції, NRI



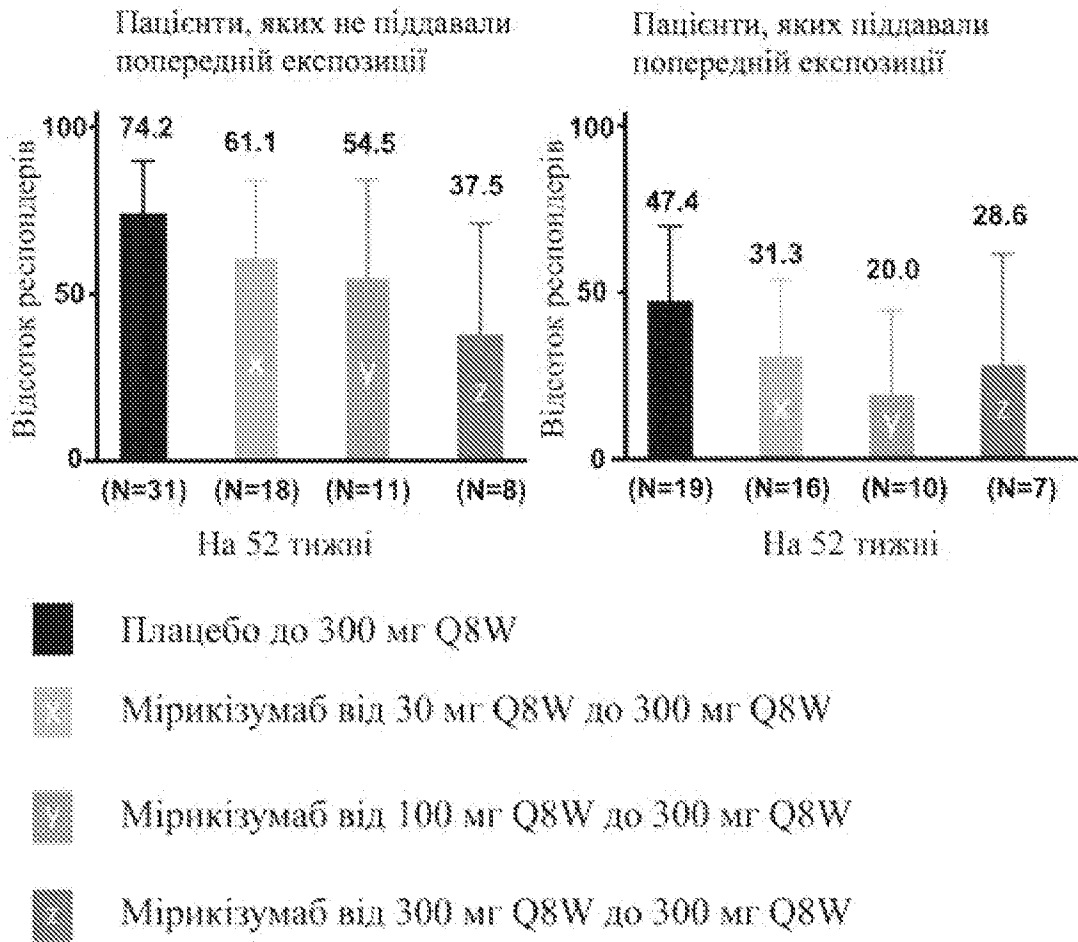
Фіг. 3а

Частота відповіді PASI 90 на 52 тижні серед груп пацієнтів, яких не піддавали попередній експозиції, та пацієнтів, яких піддавали попередній експозиції, NRI



Фиг. 3b

Частота відповіді PASI 100 на 52 тижні серед груп пацієнтів, яких не піддавали попередній експозиції, та пацієнтів, яких піддавали попередній експозиції, NRI



Фіг. 3с