

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091253 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.29

(22) Дата подачи заявки
2018.11.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/7076* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) СХЕМА ПРИЕМА КЛАДРИБИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(31) 62/590,442

(32) 2017.11.24

(33) US

(86) PCT/EP2018/082434

(87) WO 2019/101960 2019.05.31

(71) Заявитель:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Дотцауэр Маттиас (DE), Дангонд
Фернандо (US)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению конкретных пероральных дозировок, конкретных пероральных дозированных форм и/или к конкретным схемам введения пероральных доз, содержащих кладрибин, для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, в особенности первично-прогрессирующего рассеянного склероза и/или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, и к способам лечения на их основе.

202091253

A1

A1

202091253

СХЕМА ПРИЕМА КЛАДРИБИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

5

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению конкретных пероральных дозировок, конкретных пероральных дозированных форм и/или конкретных схем введения пероральных доз, содержащих кладрибин для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, в особенности первично-прогрессирующего рассеянного склероза и/или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Предпосылки к созданию изобретения

Рассеянный склероз (РС) является наиболее известным хроническим воспалительным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы у людей. Начало заболевания обычно проявляется в возрасте от 20 до 40 лет. Женщины страдают примерно в два раза чаще, чем мужчины.

Со временем РС может привести к накоплению различных неврологических нарушений. Предполагают, что клиническая недееспособность при рассеянном склерозе является результатом повторного воспалительного повреждения с последующей потерей миелина и аксонов, что приводит к атрофии тканей.

РС часто проявляется физическими симптомами (рецидивы и прогрессирование недееспособности), воспалением центральной нервной системы (ЦНС), атрофией головного мозга и когнитивными нарушениями. Представленные симптомы включают в себя очаговые сенсорные дефициты, очаговую слабость, проблемы со зрением, дисбаланс и усталость. Могут возникнуть нарушения сексуального характера и дисфункция сфинктера. Приблизительно половина пациентов с РС может испытывать когнитивные нарушения или депрессию.

РС часто считают многостадийным заболеванием, и между обострениями возникают периоды клинического покоя (ремиссии). Срок ремиссии имеет разную продолжительность и может длиться несколько лет, но редко бывает постоянным.

Как правило, дифференцированы четыре вида протекания заболевания: рецидивирующе-ремиттирующий (РР), вторично-прогрессирующий (ВП), первично-прогрессирующий (ПП) и прогрессирующий рецидивирующий (ПР) рассеянный склероз.

5 Более чем у 80 % пациентов с РС первоначально будет наблюдаться РР течение с клиническим обострением неврологических симптомов с последующим выздоровлением, которое может быть или не быть полным (*Lublin and Reingold, Neurology, 1996, 46:907-911*).

10 Во время РРРС, накопление инвалидизации является результатом неполного восстановления после рецидивов. Приблизительно половина пациентов с РРРС переключаются на прогрессирующее течение, называемое ВПРС, через 10 лет после начала заболевания. Во время фазы ВП, ухудшение недееспособности является результатом накопления остаточных симптомов после обострения, а также незаметного прогрессирования между обострениями
15 (*Lublin и Reingold* выше). 10% пациентов с РС имеют ППРС, который характеризуется незаметным прогрессированием симптомов от начала заболевания. Менее 5 % пациентов имеют РРРС и часто их рассматривают, как имеющих такой же прогноз, как и ППРС. Предполагают, что различные патогенные механизмы могут быть вовлечены в разные подгруппы пациентов и
20 иметь широкие последствия для классификации заболевания (*Lassmann и соавт., 2001, Trends Mol. Med., 7, 115-121; Lucchinetti и соавт., Curr. Opin. Neurol., 2001, 14, 259-269*).

Начало РС определяется появлением первых неврологических симптомов дисфункции ЦНС. Достижения в области анализа спинномозговой жидкости
25 (СМЖ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) упростили процесс диагностики и облегчили раннюю диагностику (*Noseworthy и соавт., The New England Journal of Medicine, 2000, 343, 13, 938-952*). Международная группа по диагностике РС выпустила пересмотренные критерии, облегчающие диагностику РС и включающие МРТ вместе с клиническими и параклиническими методами
30 диагностики (*Mc Donald и соавт., 2001, Ann. Neurol., 50:121-127*).

Современные лекарственные средства для РС, которые представляют собой средства для лечения, модифицирующие заболевание, то есть модифицирующие течение РС, которые модулируют или подавляют иммунную систему. В прошлом было несколько утвержденных FDA иммуномодуляторов для РРРС, включая

следующие: три бета-интерферона (Betaseron®, Berlex; Avonex®, Biogen; Rebif®, Serono) и глатирамера ацетат (Copaxone®, Amgen). Существует также один одобренный FDA иммунодепрессант для лечения прогрессирующего РС, митоксантрон (Novantrone®, Amgen). Используют и несколько других

5 иммунодепрессантов, хотя они не одобрены FDA. Тем не менее, в то же время арсенал так называемых модулирующих заболевание лекарственных средств (DMD) или модифицирующих заболевание терапевтических средств/видов терапии (DMT) включает в себя следующие:

Интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®),

10 Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
Регинтерферон бета 1a (например, Plegridy®),
Алемтузумаб (например, Lemtrada®),
Даклизумаб (например, Zinbryta®),
Диметилфумарат (например, Tecfidera®),

15 Финголимод (например, Gilenya®),
Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и
Терифлуномид (например, Aubagio®).

Новейшим дополнением к этому классу терапевтических средств являются

20 таблетки кладрибина (Mavenclad®), одобренного ЕМА в августе 2017 для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов с высокой активностью заболевания.

Тем не менее, все эти терапевтические средства одобрены только органами здравоохранения (такими как FDA, ЕМА) для лечения рецидивирующе-

25 ремиттирующего рассеянного склероза (PPRC), однако ни одно из них не одобрено для прогрессирующих форм рассеянного склероза, включая, но не ограничиваясь первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) и вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВППРС).

Фактически на сегодняшний день существует только одно терапевтическое

30 средство, одобренное для лечения ППРС, окрелизумаб (Ocrevus®), но до сих пор получал умеренный интерес и в лучшем случае успех при этом показании. Другие клинические исследования по ППРС, например, исследование PROMISE (с использованием глатирамера ацетата в качестве исследуемого лекарственного средства), исследование OLYMPUS (с применением ритуксимаба в качестве

исследуемого лекарственного средства) и исследование INFORMS (с применением финголимода в качестве исследуемого лекарственного средства) не достигли значимых клинических конечных точек. Тем не менее, незначительную клиническую активность наблюдали в подгруппе пациентов, идентифицированных как пациенты с ранним вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

Интересно, что этот так называемый ранний вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (РВПРС) является некой формой рассеянного склероза, которая отмечает своего рода переходное состояние между рецидивирующе-ремиттирующими формами РС и прогрессирующими формами РС. Эта форма сочетает в себе самые разные аспекты, а также очень разные механизмы, как чистых рецидивирующих ремиттирующих форм, так и прогрессирующих форм РС.

В результате, не желая быть связанными какой-либо теорией, считают, что меньшая эффективность или незначительные клинические эффекты, наблюдаемые во всех вышеупомянутых испытаниях ППРС с DMD, отличающиеся от окрелизумаба, т.е. DMD, первоначально одобренными для РРРС, основаны только на простом механизме:

все пациенты, у которых наблюдали указанную незначительную или умеренную эффективность DMD, одобренных для РРРС, на самом деле были пациентами в переходном состоянии между рецидивирующе-ремиттирующими формами РС и прогрессирующими формами РС, включая РВПРС, в которых аспекты РРРС и механизмы исключительно подвергали (частично) лечению, не оказывая никакого эффекта или эффективности в отношении прогрессирующих аспектов и механизмов ВПРС или ППРС и вклада в общее состояние пациента. Соответственно, весьма неудовлетворительные результаты обсужденных выше испытаний с использованием утвержденных DMD для РРРС ясно показывают, что механизм, лежащий в основе рецидивирующих ремиттирующих форм с одной стороны, и прогрессирующих форм, с другой стороны, сильно отличается и не был доступен для этих DMD, утвержденных для РРРС.

Исходя из вышеизложенного, в медицине существует безусловно высокая неудовлетворенная потребность в терапевтических средствах, которые эффективны в области прогрессирующих форм РС.

Основываясь на новых и неожиданно благоприятных клинических результатах, подробно обсуждаемых в настоящей заявке, не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что конкретные пероральные дозировки, конкретные пероральные дозированные формы и/или конкретные
5 схемы введения пероральных доз, описанные в настоящей заявке, содержащие действующее вещество кладрибин, недавно одобренный для лечения РРРС у пациентов с высокой активностью заболевания, также эффективны в лечении прогрессирующих форм РС, явно выходящих за рамки лечения ВПРС, и в особенности эффективны для лечения ППРС и/или ВПРС, обе с кладрибином в
10 качестве единственного средства и в сочетании с другими DMD.

Более подробно, результаты исследования ONWARD, в котором участвовали пациенты как с РРРС, так и с ВПРС, неожиданно показывают, что у пациентов с РРРС, получавших кладрибин (т. е. пациентов, которые получали пероральный кладрибин в соответствии с утвержденной в настоящее время
15 меткой РРРС для кладрибина) было на 50% меньше вероятности возникновения рецидива, чем у пациентов, получавших плацебо, тогда как у пациентов с ВПРС, получавших кладрибин (т. е. пациентов с ВПРС, которые равным образом получали пероральный кладрибин в соответствии с утвержденной в настоящее время меткой РРРС для кладрибина) вероятность рецидива была на 89 % ниже,
20 чем у пациентов, получавших плацебо. Это существенное различие в эффективности, как показывают современные клинические данные, является неожиданным преимуществом для пациентов с ВПРС, которые получали кладрибин и наглядно демонстрирует клиническую эффективность и потенциал кладрибина в лечении прогрессирующих форм РС, включая как ВПРС, так и
25 ППРС, который, по-видимому, явно не зависит от совместного лечения, назначаемого всем пациентам, включая пациентов, получавших плацебо вместо кладрибина. Примечательно, что пероральный кладрибин, по-видимому, способен сильно снижать количество мишеней и механизмов существенно различающихся воспалительных процессов, характерных для прогрессирующих
30 форм РС, предпочтительно включая как ВПРС, так и ППРС. Из-за уникальных свойств перорального кладрибина, включая, но не ограничиваясь этим, короткий период полураспада в сочетании с пролонгированной фармакодинамикой (ФД) и уникально специфическим действием на множество специфических иммунных клеток, в первую очередь обратимое уменьшение числа Т-клеток и В-клеток с

ранее неизвестной селективностью, пероральный кладрибин для применения в соответствии с настоящим изобретением считается прорывным терапевтическим средством в лечении одной или нескольких прогрессирующих форм РС, включая, но не ограничиваясь, ППРС и/или ВПРС, предпочтительно ППРС.

5 Предполагают, что кладрибин, аналог хлорированного пурина, аналог 2-хлор-2'-деоксиаденозина (2-CdA), является пригодным в лечении РС (EP 626853B1 и US 5,506,214).

Несколько клинических исследований с у пациентов с рассеянным склерозом исследовали использование внутривенного и подкожного кладрибина при РС.

10 Два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фазы II были проведены соответственно в лечении хронического прогрессирующего РС (*Selby и соавт., 1998, Can. J. Neurol. Sci., 25:295-299*) и соответственно рецидивирующего ремиттирующего РС (*Romine и соавт., 1999, Proceedings of the Association of American Physicians, 111, 1, 35-44*).

В первом исследовании используемая доза кладрибина составляла 0,1 мг/кг/сутки в течение 7 дней путем непрерывного внутривенного вливания. Лечение повторяли в течение 4 месяцев подряд.

20 Во втором клиническом исследовании используемая доза кладрибина составляла 0,07 мг/кг/сутки в течение 5 дней путем подкожной инъекции. Лечение повторяли в течение 6 месяцев подряд.

Кроме того, проводили плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с первично-прогрессирующим (ПП) или вторично-прогрессирующим (ВП) рассеянным склерозом (*Rice et al., 2000, Neurology, 54, 5, 1145-1155*). В этом исследовании обе группы пациентов получали кладрибин путем подкожной инъекции в дозе 0,07 мг/кг/сутки. Лечение повторяли в течение 2 или 6 месяцев.

Фаза II клинических исследований предоставила доказательства положительного эффекта кладрибина у пациентов с РС с точки зрения расширенной шкалы оценки степени инвалидизации по Курцке (EDSS), шкалы оценки неврологического статуса Scripps (SNRS) и результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) (*Beutler и соавт., 1996, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 93, 1716 - 1720; Romine и соавт., 1999 выше*). Результаты исследования фазы III были положительными в отношении значительного уменьшения

измеренных с помощью МРТ поражений головного мозга (*Rice et al., 2000, выше*).

Некоторые побочные эффекты (ПЭ), такие как увеличение частоты инфекций, связанных с нарушенной иммунной функцией или миелосупрессией, наблюдали при самых высоких дозах (*Selby и соавт., 1998, выше; Beutler и соавт., 1994, Acta hematomol., 91:10 - 15*). Из-за узкой широты терапевтического диапазона между эффективной дозой и дозой возникновения ПЭ до настоящего времени все клинические испытания кладрибина при рассеянном склерозе проводили с использованием либо внутривенного, либо подкожного введения. В результате *Beutler и соавт. (Beutler и соавт., 1996, Seminars in Hematology, 33, 1(S1), 45 - 52)* исключили пероральный путь для лечения рассеянного склероза кладрибином.

У *Grieb и соавт.* сообщали о небольшом исследовании у 11 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (*Grieb и соавт., 1995, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 43 (5 - 6), 323 - 327*), в котором кладрибин вводили перорально в течение 6 месячных курсов по 5 дней в общей дозе около 4-5,7 мг/кг (пациенты около 52 и около 75 кг соответственно), т.е. общая эффективная доза составляет 2 - 2,85 мг/кг. Для некоторых пациентов однократное повторное лечение в течение 5 дней осуществляли в кумулятивной дозе 0,4 - 0,66 мг/кг после периода без кладрибина в 3 или 6 месяцев. Было отмечено, что побочные эффекты, наблюдаемые при вышеупомянутой схеме, были менее выраженными, чем наблюдаемые в исследовании у пациентов, страдающих хроническим прогрессирующим рассеянным склерозом, которых лечили путем внутривенного вливания кладрибина (*Sipe и соавт., 1994, Lancet, 344, 9 - 13*), но все еще присутствовали. Кроме того, терапевтическая эффективность схемы перорального приема выше была поставлена под сомнение по сравнению с внутривенной инфузионной терапией (*Grieb и соавт., 1995, выше*), и была выявлена группа пациентов, не отвечающих на лечение (*Stelmasiak и соавт., 1998, Laboratory Investigations, 4(1), 4-8*).

У *Giovannoni и соавт. (N Engl J Med 2010)* сообщают о плацебо-контролируемом исследовании III фазы перорального кладрибина для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (*ClinicalTrials.gov, номер NCT00213135*). В соответствии с этим, кладрибин обеспечивает

иммуномодуляцию посредством избирательного нацеливания на подтипы лимфоцитов. Giovannoni и соавт. описывают результаты 96-недельного исследования 3 фазы короткого курса пероральной таблетированной терапии у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. В этом исследовании 1326 пациентов были распределены случайным образом в 5 приблизительном соотношении 1:1:1 для получения одной из двух кумулятивных доз таблеток кладрибина (или 3,5 мг, или 5,25 мг на килограмм массы тела), или соответствующего плацебо, назначаемых в виде двух или четырех коротких курсов в течение первых 48 недель, затем в виде двух 10 коротких курсов, начиная с 48 недели и 52 недели (всего от 8 до 20 дней в году). Первичной конечной точкой была частота рецидивов через 96 недель. Среди пациентов, получавших таблетки кладрибина (или 3,5 мг, или 5,25 мг на килограмм), частота рецидивов в годовом исчислении была значительно ниже, чем в группе плацебо (0,14 и 0,15, соответственно, против 0,33; $P < 0,001$ для 15 обоих сравнений), более высокий безрецидивный показатель (79,7% и 78,9%, соответственно, против 60,9 %; $P < 0,001$ для обоих сравнений), более низкий риск 3-месячного устойчивого прогрессирования инвалидизации (соотношение рисков для группы 3,5 мг, 0,67; 95% доверительный интервал [CI], от 0,48 до 0,93; $P = 0,02$; и соотношение рисков для группы 5,25 мг, 0,69; 95 % CI, от 0,49 20 до 0,96; $P = 0,03$), и значительное снижение количества поражений головного мозга на магнитно-резонансной томографии (МРТ) ($P < 0,001$ для всех сравнений). Побочные эффекты, которые были более частыми в группах кладрибина, включали лимфоцитопению (21,6% в группе 3,5 мг и 31,5% в группе 5,25 мг, по сравнению с 1,8 %) и опоясывающий герпес (8 пациентов и 25 соответственно 12 пациентов, по сравнению с отсутствующими пациентами). Таким образом, лечение таблетками кладрибина значительно снижало частоту рецидивов, риск прогрессирования инвалидизации, и показатели МРТ активности заболевания через 96 недель. Тем не менее, говорят, что выгоды необходимо сопоставить с рисками.

30 Следовательно, было бы желательно иметь способ лечения рассеянного склероза, включающий пероральное введение кладрибина, который позволил бы такой же или улучшенный эффект на повреждения при РС, уменьшая при этом возникновение побочных эффектов, тяжесть побочных эффектов и/или прогрессирование заболевания в целом, также для пациентов, страдающих

прогрессирующими формами РС, предпочтительно выбранными из группы, включающей в себя ППРС и/или ВПРС. Кроме того, поскольку РС представляет собой хроническое заболевание, было бы желательно уменьшить частоту возникновения и/или тяжесть побочных эффектов таким образом, чтобы было возможно повторное лечение. Также желательной является устойчивая польза лечения кладрибином между периодами лечения и/или после периодов лечения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение, в частности, направлено на новые применения кладрибина для приготовления пероральных фармацевтических составов для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, включая, но не ограничиваясь этим, первично-прогрессирующий рассеянный склероз и/или вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, где указанные фармацевтические составы следует вводить перорально в соответствии с определенной схемой. Кроме того, изобретение относится к конкретным способам лечения пациентов, страдающих от прогрессирующих форм рассеянного склероза, включая, но не ограничиваясь, первично-прогрессирующий рассеянный склероз и/или вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, включающим в себя пероральное введение кладрибина в соответствии с определенной схемой лечения.

Кроме того, изобретение обеспечивает улучшенный режим дозирования для перорального применения кладрибина в лечении прогрессирующей формы рассеянного склероза.

Дополнительный аспект изобретения относится к применению кладрибина для приготовления фармацевтического состава для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, при котором обеспечивается эффективность для пациента и/или при котором снижаются побочные эффекты, обеспечивая таким образом, предпочтительно новые терапевтические варианты для пациентов, страдающих от прогрессирующих форм рассеянного склероза.

Кроме того, изобретение предпочтительно предусматривает применение кладрибина для приготовления фармацевтического состава, где состав следует вводить перорально, как описано в настоящей заявке.

Эффективность кладрибина в лечении прогрессирующих форм РС, включая ППРС и/или ВПРС, предпочтительно можно продемонстрировать с помощью улучшений в отношении одного или нескольких показателей, выбранных из

расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (EDSS), активности без признаков заболевания (NEDA), без признаков прогрессирования или активного заболевания (NEPAD) и/или качества жизни (QoL), преимущественно известных и описанных в предшествующем уровне техники и/или в настоящей заявке.

5 Дополнительно или в качестве альтернативы, измерения МРТ поражений предпочтительно также могут быть использованы для отслеживания эффективности, известных и описанных в предшествующем уровне техники и/или в настоящей заявке.

Подробное описание изобретения

10 Настоящее изобретение более подробно описано в следующих разделах:

1. Кладрибин для применения при пероральном лечении пациентов, страдающих от прогрессирующих форм рассеянного склероза, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в определенной дозе, рассчитанной на пациента, по массе тела и на год лечения, где указанную дозу или указанную определенную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг. Предпочтительно, эта доза, рассчитанная на пациента, по массе тела пациента и на год лечения, называется «фиксированной дозой». Таким образом, предпочтение отдают кладрибину для применения при пероральном лечении пациентов, страдающих от прогрессирующих форм

15

20 рассеянного склероза, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе для пациента, по массе тела и на год лечения, причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг. Обычно, год лечения длится около 12 месяцев.

2. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе 1, причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг в год. В особенности предпочтение отдают кладрибину для применения, как

25

30 описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе 1, причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг в год, в течение двух лет

лечения подряд. Таким образом, указанную фиксированную дозу предпочтительно выбирают из диапазона от 3,0 мг/кг до 4,0 мг/кг в течение двух лет подряд (или следует вводить в течение двух лет подряд), причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг в год в каждом из двух лет.

3. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе под номером 1 и/или 2, где указанная фиксированная доза для пациента, предпочтительно для каждого пациента, составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением +/- 0,2 мг/кг. В особенности предпочтение отдают кладрибину для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе под номером 1 и/или 2, где указанная фиксированная доза для пациента, предпочтительно для каждого пациента, составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением +/- 0,2 мг/кг, в течение двух лет лечения подряд. Таким образом, указанная фиксированная доза для пациента, предпочтительно для каждого пациента, предпочтительно составляет 3,5 мг/кг в течение двух лет подряд с максимальным отклонением +/- 0,4 мг/кг.

4. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе 1, 2 и/или 3, где указанные прогрессирующие формы рассеянного склероза содержат первично-прогрессирующий рассеянный склероз и/или вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, и в особенности состоят из первично-прогрессирующего рассеянного склероза и/или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

5. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе 1, 2, 3 и/или 4, где указанная прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой первично-прогрессирующий рассеянный склероз. Предпочтительно, кладрибин применяют в соответствии с изобретением для

пациентов, которым уже поставлен диагноз первично-прогрессирующего рассеянного склероза до начала лечения. Более предпочтительно, кладрибин применяют как описано в настоящей заявке и в особенности как описано выше и/или ниже для пациентов, которым уже поставлен диагноз первично-прогрессирующего рассеянного склероза до начала лечения.

6. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе 1, 2, 3 и/или 4, где указанная прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой вторично-прогрессирующий рассеянный склероз. Предпочтительно, кладрибин применяют в соответствии с изобретением для пациентов, которым уже поставлен диагноз вторично-прогрессирующего рассеянного склероза до начала лечения. Предпочтительно, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз не включает в себя ранний вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

7. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам в возрасте от 18 до 65 лет, предпочтительно исключительно пациентов в возрасте 18 лет и пациентов в возрасте 65 лет.

8. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам в возрасте от 18 до 51 года, предпочтительно исключительно пациентов в возрасте 18 лет и пациентов в возрасте 51 год.

9. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам в возрасте от 12

до 51 года, предпочтительно включительно пациентов в возрасте 18 лет и пациентов в возрасте 51 год.

10. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих пронумерованных разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам женского пола и/или пациентам мужского пола. Поскольку пациенты женского пола чаще страдают и/или часто тяжелее страдают от прогрессирующих форм рассеянного склероза, в этом отношении предпочтительным аспектом настоящего изобретения является лечение пациентов женского пола.

11. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих пронумерованных разделов, где указанный пациент имеет высокую активность заболевания (HDA) и/или которому диагностировали высокую активность заболевания. Предпочтительно, кладрибин применяют в соответствии с изобретением для пациентов, которым уже поставлен диагноз высокой активности заболевания до начала лечения. Более предпочтительно, кладрибин применяют, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих пронумерованных разделов, для пациентов, которым уже поставлен диагноз высокой активности заболевания до начала лечения

12. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам, которых не подвергают лечению кладрибином и/или лекарственными средствами, модифицирующими заболевание, кроме кладрибина.

13. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими разделами от 1 до 11, где указанный
5 кладрибин предназначен для перорального введения пациентам, которые ранее получали кладрибин и/или модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина. Предпочтительно, в этом отношении модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина, включают в себя интерферон бета-1а, бета интерферон-1а (например, Avonex®, Rebif®).

10 14. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам, также
15 получающим одно или несколько модифицирующих болезнь лекарственных средств, кроме кладрибина. Предпочтительно, в этом отношении модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина, включают в себя интерферон бета-1а, бета интерферон-1а (например, Avonex®, Rebif®).

20 15. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими разделами 12-14, где указанные модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина выбирают
25 из группы, включающей в себя:

Интерферон бета-1а, бета интерферон-1а (например, Avonex®, Rebif®),
Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
Регинтерферон бета 1а (например, Plegridy®),
Алемтузумаб (например, Lemtrada®),
30 Даклизумаб (например, Zinbryta®),
Диметилфумарат (например, Tecfidera®),
Финголимод (например, Gilenya®),
Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и

Терифлуномид (например, Aubagio®).

16. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе для каждого пациента, по массе тела и на год лечения, причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, и в особенности она составляет, предпочтительно для каждого пациента, 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением $\pm 0,2$ мг/кг,

и где указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение двух смежных месяцев в течение указанного года лечения, предпочтительно в течение двух смежных месяцев в начале указанного года лечения.

17. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 16, где указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение двух смежных месяцев, начиная с начала указанного года лечения. Более предпочтительным является кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 16, где указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение двух смежных месяцев, начиная в начале каждого из указанных лет лечения.

18. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 16 и/или 17, где указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение одной недели или двух недель, предпочтительно двух смежных недель, в каждом из указанных двух смежных месяцев.

19. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 16, 17 и/или 18, где указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение одной недели или двух смежных недель, находящихся в начале каждого из указанных двух смежных месяцев.

20. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 16, 17, 18 и/или 19, где указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту, предпочтительно разделенную на количества, соответствующие числу суточных доз, более предпочтительно примерно равных доз, следует вводить указанному пациенту в течение 2 - 7 дней в продолжение указанной недели, или в течение 2 - 7 дней каждой из указанных недель.

21. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 16, 17, 18, 19 и/или 20, причем указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту, предпочтительно разделенную на количества, соответствующие числу суточных доз, предпочтительно примерно равных доз, в течение 2 - 7 дней в продолжение указанной недели, или в течение 2 - 7 дней каждой из указанных недель.

Соответственно, год лечения обычно состоит из 2 месяцев активного лечения, то есть 2 месяцев, когда пациенту вводят кладрибин, и 10 месяцев без активного лечения, то есть 10 месяцев, когда указанным пациентам не вводят кладрибин. Предпочтительно, чтобы 2 месяца активного лечения отмечали начало года лечения. Предпочтительно, кладрибин вводят пациенту в течение в течение соответствующей первой недели каждого из указанных двух месяцев активного лечения.

22. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в

соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в качестве или в указанной фиксированной дозе для пациента, по массе тела и на год лечения, предпочтительно как описано в разделах выше и/или ниже, и где лечение включает в себя один или несколько дополнительных лет лечения.

Предпочтительно, кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке вводят в течение двух или нескольких лет лечения, более предпочтительно 2 года лечения, которые предпочтительно являются смежными годами лечения, которые предпочтительно в основном одинаковы.

Тем не менее, в зависимости от гематологического состояния пациента, может оказаться необходимым или выгодным два года лечения разделить путем промежутка, т.е. некоторого периода времени, когда предыдущий год лечения закончился, а предполагаемый следующий год лечения не может или не должен начинаться. Предпочтительно и намеренно, кладрибин не вводят во время такого интервала. Обычно, интервал в этом отношении длится от 1 до 8 месяцев, предпочтительно от 1 до 6 месяцев, более предпочтительно от 1 до 3 месяцев. Часто во время такого интервала контролируют гематологическое состояние пациента, чтобы решить, когда можно начинать следующий год лечения.

23. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в качестве или в указанной фиксированной дозе для пациента, по массе тела и на год лечения, предпочтительно как описано в разделах выше и/или ниже, и где лечение включает в себя два года лечения, предпочтительно по существу два одинаковых года лечения.

24. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с разделом 20 и/или 21, причем два указанных года лечения являются либо непосредственно смежными друг с другом, либо разделены интервалом от 1 до 10 месяцев. Обычно, такой интервал, если имеется, вызван гематологическим состоянием пациента в конце соответствующего года лечения

до начала нового или последующего года лечения. Иногда может оказаться необходимым или выгодным разделить два года лечения интервалом, т.е. некоторым периодом времени, когда предыдущий год лечения закончился, а предполагаемый следующий год лечения не может или не должен начинаться.

5 Предпочтительно и намеренно, кладрибин не вводят во время такого интервала.

25. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный
10 кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе на пациента, по массе тела и на год лечения,

а) причем указанную фиксированную дозу за год лечения выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, и в особенности она составляет, предпочтительно для
15 каждого пациента, 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением +/- 0,2 мг/кг,

б) причем указанный год включает в себя:

(i) период лечения в 2 месяца в начале указанного года лечения, причем указанную фиксированную дозу кладрибина вводят перорально
20 примерно от 1 до примерно 7 дней каждого месяца, предпочтительно примерно от 1 до примерно 7 дней каждого месяца в начале каждого месяца, указанную фиксированную дозу делят на суточные дозы от 5 до 20 мг кладрибина, и

(ii) период без приема кладрибина, длящийся по меньшей мере 10 месяцев или длящийся 10 месяцев, в течение которого не вводят кладрибин.

25 26. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в
30 фиксированной дозе на пациента, по массе тела и на год лечения,

а) причем указанную фиксированную дозу за год лечения выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, и в особенности она составляет, предпочтительно для

каждого пациента, 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением +/- 0,2 мг/кг,

б) причем указанный год включает в себя:

(i) период лечения в 2 месяца в начале указанного года лечения, причем указанную фиксированную дозу кладрибина вводят перорально от 3 до 5 дней каждый месяц в начале каждого месяца, указанную фиксированную дозу делят на суточные дозы 10 или 20 мг кладрибина,

(ii) период без приема кладрибина, длящийся по меньшей мере 10 месяцев или длящийся 10 месяцев, в течение которого не вводят кладрибин.

27. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанное пероральное лечение пациентов, страдающих от первично-прогрессирующего рассеянного склероза и/или пациентов, страдающих от вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе для каждого пациента, по массе тела и на год лечения, где указанная фиксированная доза для пациента составляет, предпочтительно для каждого пациента, 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением +/- 0,2 мг/кг, и где указанное лечение включает в себя по меньшей мере два года лечения, предпочтительно два или три года лечения.

28. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где лечение включает в себя два года лечения, которые по существу являются смежными друг с другом, или которые разделены посредством интервала от 1 до 10 месяцев, предпочтительно от 1 до 6 месяцев, и в особенности от 1 до 3 месяцев.

29. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где лечение дополнительно включает в себя последующий год лечения,

а) причем указанную фиксированную дозу за год лечения выбирают из диапазона от 0,75 мг/кг до 2,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,0 мг/кг до 1,5 мг/кг, и в особенности она составляет, предпочтительно для каждого пациента, 0.8 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением +/- 0,2 мг/кг,

б) где указанный последующий год лечения включает в себя:

(i) период лечения в 1 месяц или 2 месяца в начале указанного года лечения, причем указанную фиксированную дозу кладрибина вводят перорально от 3 до 5 дней каждый месяц в начале каждого месяца, указанную

фиксированную дозу делят на суточные дозы 10 или 20 мг кладрибина,

(ii) период без приема кладрибина, длящийся 11 или 10 месяцев соответственно, в течение которого не вводят кладрибин.

30. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где лечение включает в себя один или два года лечения как описано в разделах выше и/или ниже, предпочтительно 2 года лечения как описано в разделах выше и/или ниже, по выбору плюс дополнительный последующий год лечения как описано в разделе 26 или 29, за которым следует по меньшей мере один год, предпочтительно по меньшей мере 2 года, в которые указанным пациентам не вводят кладрибин.

31. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения в виде жидкости, таблетки или капсулы.

32. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения в виде таблетки, предпочтительно таблетки, содержащей приблизительно 10 мг кладрибина.

33. Кладрибин для применения, как описано в настоящей заявке, предпочтительно как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно для применения в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный
5 кладрибин предназначен для перорального введения в виде таблетки, содержащей 10 мг кладрибина в форме смеси кладрибина, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина и комплексов кладрибин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, где весовое соотношение кладрибина к 2-гидроксипропил- β -циклодекстрину составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:16, предпочтительно от
10 1:13 до 1:15.

34. Способ лечения пациентов с диагнозом прогрессирующих форм рассеянного склероза, указанный способ включает в себя:

пероральное введение указанным пациентам, предпочтительно каждому из указанных пациентов, кумулятивной дозы кладрибина приблизительно 3,5
15 мг/кг массы тела, с максимальным отклонением $\pm$ 0,4 мг/кг, в течение 2 лет (т.е. два года лечения), вводимой как один курс лечения приблизительно 1,75 мг/кг $\pm$ 0,2 мг/кг в год (т.е. за год лечения), причем каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, одной в начале первого месяца и одной в начале второго месяца соответствующего года лечения.

35. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно как описано в разделе 34, где каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в которые указанный пациент получает 10 мг или 20 мг
20 кладрибина для перорального введения, предпочтительно в виде однократной суточной дозы, в зависимости от массы тела соответствующего пациента.

36. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с разделом 35, где указанный пациент получает 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения в виде таблетки или
30 капсулы, предпочтительно таблетки или капсулы, содержащей 10 мг кладрибина.

37. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с разделом 36, где указанный пациент получает

10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения в виде таблетки или капсулы, содержащей 10 мг кладрибина в форме смеси кладрибина, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина и комплексов кладрибин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, где весовое соотношение кладрибина к 2-гидроксипропил- β -циклодекстрину составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:16, предпочтительно от 1:13 до 1:15.

38. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими разделами 34 - 37, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

39. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими разделами 34 - 37, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

40. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими разделами 34 - 37, где прогрессирующая форма рассеянного склероза выбрана из группы, состоящей из первично-прогрессирующего рассеянного склероза и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, указанный способ включает в себя пероральное введение указанным пациентам кумулятивной дозы кладрибина приблизительно 3,5 мг/кг массы тела в течение 2 лет, вводимой в виде 1 курса лечения приблизительно 1,75 мг/кг, причем каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, одной в начале первого месяца и одной в начале второго месяца соответствующего года лечения.

41. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с разделом 40, где каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в которые указанный пациент получает 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения, предпочтительно в виде однократной суточной дозы, и предпочтительно в зависимости от массы тела соответствующего пациента.

42. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где возраст указанных подлежащих лечению пациентов составляет от 5 18 до 65 лет, предпочтительно включительно.

43. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где возраст указанных подлежащих лечению пациентов составляет от 10 18 до 51 года, предпочтительно включительно.

44. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где возраст указанных подлежащих лечению пациентов составляет от 15 12 до 51 года, предпочтительно включительно.

45. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами 20 женского пола и/или пациентами мужского пола. Поскольку пациенты женского пола чаще поражены и/или чаще имеют более тяжелые поражения от прогрессирующих форм рассеянного склероза, в этом отношении он является предпочтительным аспектом настоящего изобретения для лечения пациенток женского пола.

46. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами, не получающими лечение кладрибином, и/или лекарственными средствами, 30 модифицирующими заболевание, кроме кладрибина.

47. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные пациенты являются пациентами, которые ранее

получали кладрибин и/или модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина. Предпочтительно, в этом отношении модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина включают в себя интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®).

5 48. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты дополнительно получают одно или несколько модифицирующих болезнь лекарственных средств, кроме кладрибина. Предпочтительно, в этом отношении модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина включают в себя интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®).

10 49. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина выбирают из группы, включающей в себя:

Интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®),
Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
20 Регинтерферон бета 1a (например, Plegridy®),
Алемтузумаб (например, Lemtrada®),
Даклизумаб (например, Zinbryta®),
Диметилфумарат (например, Tecfidera®),
Финголимод (например, Gilenya®),
25 Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и
Терифлуномид (например, Aubagio®).

50. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения пациентам не вводят кладрибин в течение последующих 1 или 2 лет после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения.

51. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, при этом пациентам, которые прошли указанные 2 курса лечения по одному году каждый, дальнейшее лечение кладрибином не требуется и/или не назначается указанным пациентам в последующие годы 3 и 4.

52. Способ лечения пациентов, страдающих от прогрессивных форм рассеянного склероза, включающий в себя пероральное введение указанному пациенту таблеток или капсул, содержащих приблизительно 10 мг кладрибина каждая, где указанные таблетки или капсулы вводятся в течение периода, называемого годом лечения, включающего следующую схему:

53. (i) курс лечения, длящийся 2 месяца, причем таблетки или капсулы кладрибина вводят перорально пациенту ежедневно в суточной дозе 10 или 20 мг кладрибина от 3 до 6 дней каждый месяц, предпочтительно в течение 4 или 5 дней каждого месяца, предпочтительно в 1-ю неделю соответствующего месяца (каждую неделю лечения);

54. (ii) за которым следует период без приема кладрибина, длящийся 10 месяцев, предпочтительно до конца 1-го года лечения, когда указанному пациенту не вводят кладрибин;

где пациенту с массой тела

- в пределах от 40 до менее 50 кг вводят или следует вводить

1) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 50 до менее 60 кг вводят или следует вводить

1) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения, соответственно,

2) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 60 до менее 70 кг вводят или следует вводить

1) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 70 до менее 80 кг вводят или следует вводить

1) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 80 до менее 90 кг вводят или следует вводить

1) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 90 до менее 100 кг вводят или следует вводить

1) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 100 до менее 110 кг вводят или следует вводить

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 110 кг и выше вводят или следует вводить

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения указанного курса лечения,

2) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения указанного курса лечения.

55. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с разделом 52, где способ, кроме того, включает в себя по меньшей мере один последующий период, называемый дополнительным годом лечения, где указанный дополнительный год лечения по существу идентичен, или предпочтительно идентичен указанному режиму, называемому годовым лечением. Предпочтительно, кладрибин вводят в течение

двух или нескольких лет лечения, более предпочтительно 2 года лечения, которые предпочтительно являются смежными годами лечения, которые предпочтительно в основном одинаковы.

Тем не менее, в зависимости от гематологического состояния пациента, может быть необходимым или выгодным разделять два года лечения посредством интервала, т.е. некоторого периода, когда предыдущий год лечения закончился, а предполагаемый следующий год лечения не может или не должен начинаться. Предпочтительно и намеренно, кладрибин не вводят во время такого интервала. Обычно, интервал в этом отношении длится от 1 до 8 месяцев, предпочтительно от 1 до 6 месяцев, более предпочтительно от 1 до 3 месяцев. Часто во время такого интервала контролируют гематологическое состояние пациента, чтобы решить, когда можно начинать следующий год лечения.

56. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с разделом 53, где указанный дополнительный год лечения является непосредственно смежным с указанной семой, называемой годом лечения, или между двумя годами лечения имеется интервал от 1 до 10 месяцев. Обычно, такой интервал, если имеется, вызван гематологическим состоянием пациента в конце соответствующего года лечения до начала нового или последующего года лечения. Иногда может оказаться необходимым или выгодным разделять два года лечения посредством интервала, т.е. некоторого периода, когда предыдущий год лечения закончился, а предполагаемый следующий год лечения не может или не должен начинаться. Предпочтительно и намеренно, кладрибин не вводят во время такого интервала.

57. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с разделом 52 или 53, где способ, кроме того, включает в себя более одного последующего периода, называемого дополнительным годом лечения, предпочтительно два дополнительных года лечения, где все указанные годы лечения по существу являются одинаковыми, или предпочтительно одинаковыми, и где указанные дополнительные годы лечения являются непосредственно смежными друг с другом, или имеется интервал от 1 до 10 месяцев между по меньшей мере двумя из указанных дополнительных лет лечения.

58. Способ лечения пациентов, страдающих от прогрессивных форм рассеянного склероза, включающий в себя пероральное введение указанному пациенту таблеток или капсул, содержащих приблизительно 10 мг кладрибина каждая, где указанные таблетки или капсулы вводят в течение периода, называемого годом лечения, в соответствии со следующей схемой:

59. (i) первый курс лечения, длящийся 2 месяца, при котором таблетки или капсулы кладрибина вводят перорально ежедневно в суточной дозе 10 или 20 мг кладрибина от 3 до 6 дней каждый месяц, предпочтительно в течение 4 или 5 дней каждого месяца, предпочтительно в 1-ю неделю соответствующего месяца (неделя лечения);

60. (ii) за которым следует первый период без кладрибина, длящийся 10 месяцев, предпочтительно до конца первого года лечения, когда указанному пациенту не вводят кладрибин;

61. (iii) за которым следует второй курс лечения, длящийся 2 месяца, при котором таблетки или капсулы кладрибина вводят перорально ежедневно в суточной дозе 10 или 20 мг кладрибина от 3 до 6 дней каждый месяц, предпочтительно в течение 4 или 5 дней каждого месяца, предпочтительно в 1-ю неделю соответствующего месяца (неделя лечения); и

62. (iv) за которым следует второй период без кладрибина, длящийся 10 месяцев, предпочтительно до конца второго года лечения, когда указанному пациенту не вводят кладрибин, и

где пациенту с массой тела

- в пределах от 40 до менее 50 кг вводят или следует вводить

1) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 50 до менее 60 кг вводят или следует вводить

1) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 60 до менее 70 кг вводят или следует вводить

1) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

5 - в пределах от 70 до менее 80 кг вводят или следует вводить

1) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

10 - в пределах от 80 до менее 90 кг вводят или следует вводить

1) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

15 - в пределах от 90 до менее 100 кг вводят или следует вводить

1) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

20 - в пределах от 100 до менее 110 кг вводят или следует вводить

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

25 - в пределах от 110 кг и выше вводят или следует вводить

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) в первый месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 2-й месяц или неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно.

30

63. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно описанный в предыдущих разделах, где указанные 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения вводят пациенту в виде таблетки

или капсулы, содержащей 10 мг кладрибина в форме смеси кладрибина, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина и комплексов кладрибин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, где весовое соотношение кладрибина к 2-гидроксипропил- β -циклодекстрину составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:16, предпочтительно от 1:13 до 1:15.

64. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

65. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

66. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты имеют возраст от 18 лет до 51 года или от 12 лет до 51 года.

67. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами женского пола и/или пациентами мужского пола. Поскольку пациенты женского пола чаще поражены и/или чаще имеют более тяжелые поражения от прогрессирующих форм рассеянного склероза, в этом отношении он является предпочтительным аспектом настоящего изобретения для лечения пациенток женского пола.

68. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами,

не получающими лечение кладрибином, и/или лекарственными средствами, модифицирующими заболевание, кроме кладрибина.

69. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные пациенты являются пациентами, которые ранее получали кладрибин и/или модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина.

70. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные подлежащие лечению пациенты дополнительно получают одно или несколько модифицирующих болезнь лекарственных средств, кроме кладрибина.

71. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанные модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина выбирают из группы, включающей в себя:

Интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®),
Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
Регинтерферон бета 1a (например, Plegridy®),
Алемтузумаб (например, Lemtrada®),
Даклизумаб (например, Zinbryta®),
Диметилфумарат (например, Tecfidera®),
Финголимод (например, Gilenya®),
Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и
Терифлуномид (например, Aubagio®).

72. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами

лечения пациентам не вводят кладрибин в течение последующих 1 или 2 лет после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения.

73. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, при этом пациентам, которые прошли указанные 2 курса лечения по одному году каждый, дальнейшее лечение кладрибином не требуется и/или не назначается указанным пациентам в последующие годы 3 и 4.

74. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, в котором пациентам, которые подлежат лечению, был поставлен диагноз прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из первично-прогрессирующего рассеянного склероза и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, предпочтительно до начала лечения в соответствии со способом.

75. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, при котором пациентам, подлежащим лечению, был поставлен диагноз первично-прогрессирующего рассеянного склероза, предпочтительно до начала лечения в соответствии со способом.

76. Способ, описанный в настоящей заявке, предпочтительно описанный в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и более предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, при котором пациентам, подлежащим лечению, был поставлен диагноз вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, предпочтительно до начала лечения в соответствии со способом.

77. Способ как описано в одном или нескольких пронумерованных разделах выше и/или ниже и предпочтительно в соответствии с одним или несколькими из предыдущих разделов, где указанный пациент имеет высокую активность заболевания (HDA) и/или которому диагностировали высокую активность заболевания. Предпочтительно, кладрибин применяют в

соответствии с изобретением для пациентов, которым уже поставлен диагноз высокой активности заболевания до начала лечения.

Альтернативно предпочтительными являются способы лечения, как описано в настоящей заявке и в особенности как описано в разделах,

5 пронумерованных от 1 до 71 выше, реализуются один или несколько из приведенных ниже предпочтительных признаков:

- индукционный период длится приблизительно до 2 месяцев;
- период без кладрибина (ii) длится приблизительно 10 месяцев,

10 приблизительно 12 месяцев, приблизительно 14 месяцев или приблизительно 16 месяцев, предпочтительно приблизительно 10 месяцев;

- период без кладрибина (iv) длится по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 22 месяца или по меньшей мере 32 месяца, или период без кладрибина (iv) длится приблизительно 10 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 22 месяца или приблизительно 32

15 месяца;

- общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг, или общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг, предпочтительно она составляет приблизительно 1,75 мг/кг;

20 • общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг, или общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг, предпочтительно она составляет приблизительно 1,75 мг/кг;

- общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг, а общая доза кладрибина, достигнутая в

25 конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг;

- кумулятивная общая доза кладрибина, достигаемая после окончания, как индукционного периода, так и поддерживающего периода составляет приблизительно 3,5 мг/кг;

30 • период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 10 месяцев, или период без кладрибина (ii) длится по меньшей мере приблизительно 10 месяцев;

- период без кладрибина (ii) длится по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, обычно от 10 до 13 месяцев, и в особенности приблизительно 10 месяцев;

- период без кладрибина (iv) длится по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 месяцев и в особенности по меньшей мере 24 месяца

- период без кладрибина (iv) длится по меньшей мере приблизительно 10 месяцев или по меньшей мере 10 месяцев;

- период без кладрибина (iv) длится по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 месяцев и в особенности по меньшей мере 24 месяца.

- период без кладрибина (iv) длится приблизительно до 34 месяцев, до 20 месяцев, до 13 месяцев или до 10 месяцев;

- период без кладрибина (ii) и/или (iv) не включает в себя никакого введения, более предпочтительно никакого введения касательно терапии РС;

- поддерживающий период длится приблизительно до 4 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев, или приблизительно до 2 месяцев, предпочтительно приблизительно до 2 месяцев;

- поддерживающая терапия длится приблизительно два месяца;

- стадии с (iii) по (iv) повторяют по меньшей мере один или два раза.

Понятно, что только два или несколько из приведенных выше признаков должны быть объединены, если они не противоречат друг другу.

Определения

Понятие «общая доза» или «кумулятивная доза» предпочтительно относится к общей дозе кладрибина, вводимой во время лечения, то есть к дозе, достигнутой в конце лечения, которую рассчитывают путем сложения суточных доз. Например, общая доза кладрибина, соответствующая лечению 0,7 мг/кг кладрибина в сутки в течение 5 дней составляет 3,5 мг/кг или общая доза кладрибина, соответствующая лечению 0,35 мг/кг кладрибина в сутки в течение 5 дней составляет 1,7 мг/кг.

Понятие «общая эффективная доза» или «кумулятивная эффективная доза» предпочтительно относится к биодоступной дозе кладрибина после определенного периода введения, т.е. к биодоступной дозе, достигнутой в конце лечения, которую рассчитывают путем сложения суточных доз, уменьшенных на коэффициент биодоступности. Например, общая эффективная доза кладрибина, соответствующая лечению 0,7 мг/кг кладрибина в сутки в течение 5 дней, где биодоступность кладрибина составляет приблизительно 40%, составляет 1,4 мг/кг или общая эффективная доза кладрибина, соответствующая лечению 0,35 мг/кг кладрибин в сутки в течение 5 дней, при которой биодоступность кладрибина составляет приблизительно 40%, составляет 0,7 мг/кг.

Обычно, биодоступность кладрибина или состава кладрибина, используемая в контексте настоящего изобретения составляет приблизительно от 30% до приблизительно 90%, предпочтительно приблизительно от 40% до приблизительно 60%, как например, приблизительно 50%.

Понятие «неделя» предпочтительно относится к периоду времени или приблизительно 5, приблизительно 6 или приблизительно 7 дней.

Выражение «месяц» предпочтительно относится к периоду времени приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30 или приблизительно 31 дней.

Понятие «лечение», используемое в настоящей заявке, предпочтительно включает в себя последовательную последовательность «индукционного лечения» и по меньшей мере «поддерживающего лечения». Обычно, лечение в соответствии с изобретением включает в себя «индукционное лечение» и приблизительно одно или приблизительно два или приблизительно три поддерживающих лечений, предпочтительно одно или два поддерживающих лечения, более предпочтительно одно поддерживающее лечение.

Обычно, лечение в соответствии с изобретением составляет приблизительно 2 года (приблизительно 24 месяца) или приблизительно 3 года (приблизительно 36 месяцев) или приблизительно 4 года (приблизительно 48 месяцев). Предпочтительно

Понятие «индукционное лечение» предпочтительно состоит в последовательной поэтапности (i) индукционного периода, в котором кладрибин или фармацевтический препарат кладрибина в соответствии с изобретением вводят перорально и (ii) периода без кладрибина. Индукционный период

предпочтительно длится приблизительно до 4 месяцев или приблизительно до 3 месяцев или приблизительно до 2 месяцев. Например, индукционный период длится приблизительно от 2 до приблизительно 4 месяцев. Индукционный период предпочтительно заключается в пероральном введении кладрибина или его фармацевтического препарата в течение приблизительно от 1 до приблизительно 7 дней каждого месяца.

Понятие «период без кладрибина» предпочтительно представляет собой период, когда пациенту не вводят кладрибин. В течение периода без кладрибина, пациенту можно не осуществлять никакого введения или ему можно давать пиллюлю-плацебо, или другое лекарственное средство за исключением кладрибина. Период без кладрибина предпочтительно длится приблизительно до 10 месяцев или до 9 месяцев или приблизительно до 8 месяцев. Например, период без кладрибина длится приблизительно от 8 до приблизительно 10 месяцев, обычно по меньшей мере около 8 месяцев. Более предпочтительно, период без кладрибина длится по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев или по меньшей мере приблизительно 10 месяцев. В особенности предпочтительно, период без кладрибина длится приблизительно 10 месяцев. Тем не менее, если это рекомендовано лечащим врачом, период без кладрибина предпочтительно также можно продлить, предпочтительно на 1-3 месяца. Отрезки времени, указанные для периода без кладрибина в этом разделе, в особенности предпочтительны для периода без кладрибина между индукционным лечением и поддерживающим лечением. Что касается периода без кладрибина, то после поддерживающего лечения, предпочтение отдают отрезку времени по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере 22 месяца или по меньшей мере 34 месяца. Обычно, период без кладрибина после поддерживающего лечения будет составлять между приблизительно 10 месяцами и приблизительно 22 месяцами.

Понятие «поддерживающее лечение» предпочтительно состоит в последовательной поэтапности (i) поддерживающего периода, когда кладрибин или фармацевтический препарат кладрибина в соответствии с изобретением вводят перорально в более низкой или равной дозе, чем доза кладрибина, вводимая перорально во время индукционного лечения и (ii) периода без кладрибина. Поддерживающий период предпочтительно длится приблизительно до 4 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев, или приблизительно до 2

месяцев, предпочтительно приблизительно до 2 месяцев. Например, поддерживающий период длится приблизительно от 2 до приблизительно 4 месяцев, предпочтительно около 2 месяцев. Поддерживающий период включает в себя пероральное введение кладрибина или его фармацевтического препарата в течение приблизительно от 1 до приблизительно 7 дней каждого месяца.

В контексте настоящего изобретения благоприятный эффект, предпочтительно включая, но не ограничиваясь этим, одно или несколько из перечисленных эффектов, выбранных из ослабления, уменьшения, снижения или понижения патологического развития после начала заболевания, может наблюдаться после одного или нескольких «лечений», после «индукционного лечения», после «поддерживающего лечения» или в течение периода без кладрибина.

Понятие «суточная доза» предпочтительно относится к общей дозе кладрибина, перорально вводимой пациенту каждые сутки введения. Суточная доза может быть достигнута вследствие одного или нескольких введений в сутки, как например, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. Предпочтительно она достигается или получается путем однократного введения в сутки, предпочтительно состоящая из одной или нескольких таблеток или капсул, предпочтительно таблеток или капсул, описанных в настоящей заявке.

Предпочтительно, дозировка, вводимая индивидуально в виде одной или нескольких доз, будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая фармакокинетические свойства, состояния и характеристики пациента (пол, возраст, масса тела, состояние здоровья, размер), распространенность симптомов, параллельные лечения, частоту лечения и желаемый эффект. Предпочтительно, дозировка или вводимая доза будут варьироваться только в зависимости от одного фактора, т.е. массы тела соответствующего индивидуума, пациента или человека. Доза около 1,75 мг на кг массы тела соответствующего индивидуума, пациента или человека является предпочтительной для каждого индукционного периода и каждого поддерживающего периода. Предпочтительно, указанная доза приблизительно 1,75 мг на кг массы тела включает отклонение плюс или минус 10%, предпочтительно отклонение плюс или минус 5%. Как правило, это отклонение вызвано дозировкой соответствующей лекарственной формы, содержащей кладрибин, например, таблетки или капсулы по 10 мг, следует вводить соответствующему

индивидууму, пациенту или человеку, и/или диапазоны массы соответствующих индивидуумов, пациентов или людей предпочтительно делят, например, на диапазоны массы приблизительно по 5 кг или приблизительно по 10 кг, чтобы обеспечить достаточное руководство и практичность для введения такой фиксированной дозы на массу тела соответствующего индивидуума, пациента или человека.

Пациенты, страдающие от РС, могут быть определены, например, как имеющие клинически определенный или лабораторно определенный РС в соответствии с критериями Шумахера или Позера (*Schumacher и соавт., 1965, Ann. NY Acad. Sci. 1965; 122:552-568; Poser и соавт., 1983, Ann. Neurol. 13(3): 227-31*).

«Рецидивы» преимущественно связаны с неврологическими проблемами, которые возникают в течение короткого периода времени, обычно дней, а иногда и часов или даже минут. Эти приступы чаще всего связаны с двигательными, сенсорными, зрительными или координационными проблемами в начале заболевания. Позже могут проявиться проблемы с мочевым пузырем, кишечником, сексуальные и когнитивные проблемы. Иногда проявление приступа происходит в течение нескольких недель. Типичный рецидив РС включает период обострения с развитием неврологических расстройств, затем плато, во время которого пациенту не становится лучше, но и хуже не становится, после чего наступает период восстановления. Восстановление обычно начинается в течение нескольких недель.

«Эффективность» лечения в соответствии с изобретением предпочтительно может быть измерена на основе изменений в ходе заболевания в ответ на применение в соответствии с изобретением. Например, эффективность лечения РС можно измерить по частоте рецидивов при РРРС и по наличию или отсутствию новых поражений в ЦНС, обнаруживаемых с использованием таких методов, как метод МРТ (*Miller и соавт., 1996, Neurology, 47(Suppl 4): S217; Evans и соавт., 1997, Ann. Neurology, 41:125-132*).

Предпочтительно, наблюдение за уменьшением и/или подавлением поражений, усиливаемых на МРТ гадолинием T₁ (которые, как полагают, представляют области активного воспаления), дает первичную переменную эффективности.

Вторичные переменные эффективности предпочтительно включают объем поражения головного мозга с помощью МРТ, усиленной T₁, количество поражения, с помощью МРТ, усиленной T₁, объем поражения с помощью МРТ, усиленной T₂ (считается, что он представляет собой общее бремя болезни, т.е. демиелинизацию, глиоз, воспаление и потерю аксонов), гипointенсивный объем поражения с помощью МРТ, усиленной T₁ (считается, что представляют в первую очередь демиелинизацию и потерю аксонов), время до прогрессирования РС, частоту и тяжесть обострений, и время до обострения, расширенную шкалу оценки степени инвалидизации и шкалу оценки неврологического статуса (SNRS) (*Sipe и соавт., 1984, Neurology, 34, 1368-1372*). Методы ранней и точной диагностики рассеянного склероза и отслеживания прогрессирования заболевания описаны в *Mattson, 2002, Expert Rev. Neurotherapeutics, 319-328*.

Степень инвалидизации пациентов с РС может быть измерена, например, с помощью расширенной шкалы оценки степени инвалидизации по Курцке (EDSS) (*Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452*). Как правило, снижение показателя EDSS соответствует улучшению при заболевании и, наоборот, увеличение показателя EDSS соответствует ухудшению заболевания.

Кладрибин (2-CdA)

2-CdA и его фармакологически приемлемые соли могут быть использованы в практике данного изобретения.

Кладрибин может быть приготовлен в виде любого фармацевтического препарата, пригодного для перорального введения. Репрезентативные пероральные составы 2-CdA описаны в (WO 96/19230; WO 96/19229; US 6,194,395; US 5,506,214; WO 2004/087100; WO 2004/087101), содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки. Примеры ингредиентов для пероральных составов приведены ниже.

Процессы получения 2-CdA хорошо известны в данной области. Например, получение 2-CdA описано в (EP 173,059; WO 04/028462; WO 04/028462; US 5,208,327; WO 00/64918) и *Robins и соавт., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 6379*. Альтернативно, фармацевтические препараты 2-CdA могут быть приобретены в Bedford Laboratories, Бедфорд, Огайо.

Пероральное введение кладрибина может быть в виде капсул, таблеток, пероральной суспензии или сиропа. Таблетка или капсулы могут содержать приблизительно от 3 до 500 мг кладрибина. Предпочтительно они могут

содержать приблизительно от 3 до приблизительно 10 мг кладрибина, более предпочтительно приблизительно 3, приблизительно 5 или приблизительно 10 мг кладрибина. Капсулы могут представлять собой желатиновые капсулы и помимо кладрибина в указанном выше количестве могут содержать небольшое количество, например, менее 5 мас.%, стеарата магния или другого наполнителя. Таблетки могут содержать вышеуказанное количество соединения (кладрибина) и связующего вещества, которое может представлять собой раствор желатина, крахмальную пасту в воде, поливиниловый спирт в воде и т.д. с типичным сахарным покрытием. Альтернативно, таблетки могут содержать вышеуказанное количество соединения (кладрибина) и связующего вещества, содержащего один или несколько циклодекстринов, или состоящего из одного или нескольких циклодекстринов. Предпочтительно, указанное связующее вещество содержится в указанной таблетке в количестве 50% или более, в количестве 60% или более, в количестве 70% или более, в количестве 80% или более или в количестве 90% или более, например, в количестве приблизительно 60%, в количестве приблизительно 70%, в количестве приблизительно 80%, в количестве приблизительно 90% или в количестве приблизительно 95%, в пересчете на общую массу таблетки. Дополнительно, таблетки могут содержать один или несколько других наполнителей в количестве менее 50% и предпочтительно менее 40%, например, в количестве приблизительно 40%, в количестве приблизительно 30%, в количестве приблизительно 20%, или в количестве приблизительно 10%, в пересчете на общую массу таблетки. Предпочтительно, указанный один или несколько циклодекстринов содержат 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, или, по существу, состоит из 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина.

Композиции

Композиции могут дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых дополнительных ингредиентов, таких как квасцы, стабилизаторы, антимикробные средства, буферы, красители, ароматизаторы, адъюванты и тому подобное.

Композиции могут быть представлены в виде таблеток или таблеток для рассасывания, составленных традиционным способом. Например, таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать обычные наполнители, включая, но не ограничиваясь этим, связующие средства, наполнители,

смазывающие вещества, дезинтегранты и смачивающие агенты. Связующие средства включают, но не ограничиваются этим, сироп, акацию, желатин, сорбит, трагакант, слизь крахмала и поливинилпирролидон. Наполнители включают, но не ограничиваются этим, лактозу, сахар, микрокристаллическую целлюлозу, 5 маисовый крахмал, фосфат кальция и сорбит. Смазывающие вещества включают, но не ограничиваются этим, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, полиэтиленгликоль и диоксид кремния. Разрыхлители включают, но не ограничиваются этим, картофельный крахмал и натрия крахмала гликолят. Смачивающие агенты включают, но не ограничиваются этим, лаурилсульфат 10 натрия). Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии со способами, хорошо известными в данной области.

Композиции также могут представлять собой жидкие составы, включая, но не ограничиваясь этим, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы и эликсиры. Композиции также могут быть составлены в виде сухого 15 продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать добавки, включая, но не ограничиваясь этим, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители и консерванты. Суспендирующий агент включает, но не ограничивается ими, сироп сорбита, метилцеллюлозу, сироп глюкозы/сахарный сироп, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель 20 стеарата алюминия и гидрированные пищевые жиры. Эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются этим, лецитин, сорбитанмоноолеат и акацию. Неводные носители включают, пищевые масла, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, масляные сложные эфиры, пропиленгликоль и этиловый спирт. Консерванты включают, но не 25 ограничиваются этим, метил или пропил *n*-гидроксibenзоат и сорбиновую кислоту.

Комбинация

Предпочтительно, можно вводить индивидуально или в сочетании с ИФН- 30 бета, профилактически или терапевтически, индивидууму перед, одновременно или последовательно с другими терапевтическими схемами или средствами (например, схемами со множеством лекарственных средств), в терапевтически эффективном количестве, в особенности терапевтическими средствами для лечения рассеянного склероза. Действующие вещества, которые вводят

одновременно с другими терапевтическими средствами можно вводить в одинаковых или разных композициях и одинаковыми или разными путями введения.

Например, когда кладрибин вводят в комбинации с ИФН-бета, ИФН-бета
5 предпочтительно вводят в течение периода без кладрибина.

Например, когда кладрибин вводят в комбинации с ИФН-бета, ИФН-бета предпочтительно вводят в течение периода без кладрибина.

Альтернативно, когда кладрибин вводят в комбинации с ИФН-бета, ИФН-бета предпочтительно вводят после «лечения» в соответствии с изобретением.

10 Термин «интерферон-бета (ИФН-β)», используемый в настоящей заявке, предпочтительно включает в себя фибробластный интерферон, в частности человеческого происхождения, полученный путем выделения из биологических жидкостей или полученный с помощью методов рекомбинантной ДНК из прокариотических или эукариотических клеток-хозяев, а также его соли,
15 функциональные производные, варианты, аналоги и активные фрагменты.

ИФН-β, предпочтительно подходящий для использования в соответствии с настоящим изобретением, является коммерчески доступным, например, как Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) или Betaferon® (Schering). Использование интерферонов человеческого происхождения также является предпочтительным
20 в соответствии с настоящим изобретением. Термин интерферон, используемый в настоящей заявке, предназначен для охвата солей, функциональных производных, вариантов, аналогов и их активных фрагментов.

Rebif® (рекомбинантный человеческий интерферон-β) является одним из последних достижений в области терапии интерфероном при рассеянном
25 склерозе (РС) и, как полагают, представляет собой значительный прогресс в лечении РС. Rebif® представляет собой интерферон (ИФН)-бета 1a, полученный из клеточных линий млекопитающих. Было установлено, что интерферон бета-1a, вводимый подкожно три раза в неделю, эффективен при лечении рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РРРС). Интерферон
30 бета-1a может оказывать положительное влияние на длительное течение РС, уменьшая количество и тяжесть рецидивов и уменьшая тяжесть заболевания и активность заболевания, измеренную с помощью МРТ.

Если применимо, дозировка IFN- α при лечении прогрессирующих форм РС в соответствии с изобретением предпочтительно зависит от типа используемого IFN- α .

5 Если это применимо в соответствии с настоящим изобретением, в случае, когда ИФН представляет собой рекомбинантный ИФН- $\beta 1b$, продуцируемый в *E. Coli*, коммерчески доступный под торговой маркой Betaseron®, его предпочтительно можно вводить подкожно каждые вторые сутки в дозе приблизительно от 250 до 300 мкг или от 8 мМЕ до 9,6 мМЕ на человека.

10 Если применимо в соответствии с настоящим изобретением, в случае, когда ИФН представляет собой рекомбинантный ИФН- $\beta 1a$, продуцируемый в клетках яичника китайского хомяка (клетках CHO), коммерчески доступных под торговой маркой Avonex®, его предпочтительно можно вводить внутримышечно один раз в неделю в дозировке приблизительно от 30 мкг до 33 мкг или от 6 мМЕ до 6,6 мМЕ на человека.

15 В соответствии с настоящим изобретением, если ИФН представляет собой ИФН- $\beta 1a$, продуцируемый в клетках яичника китайского хомяка (клетках CHO), коммерчески доступных под торговой маркой Rebif®, то предпочтительно его можно вводить подкожно три раза в неделю (TIW) в дозировке от 22 до 44 мкг или от 6 мМЕ до 12 мМЕ на человека.

20 Пациенты

Предпочтительно, пациенты в соответствии с изобретением представляют собой пациентов, страдающих от первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС), вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС) и раннего вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (РВПРС),
25 предпочтительно первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС) и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС).

В особенности предпочтительно, пациенты в соответствии с изобретением представляют собой пациентов с диагнозом первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС), вторично-прогрессирующего рассеянного
30 склероза (ВПРС) и раннего вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (РВПРС), предпочтительно первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС) и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС). Критерии

диагностики известны специалисту в данной области техники, и кроме того, описаны в различных разделах в настоящей заявке.

Таким образом, предпочтительно в соответствии с изобретением пациенты не страдают от РРРС и/или РВПРС, или им не диагностированы РРРС и/или РВПРС. Более предпочтительно, пациентам, подлежащим лечению в соответствии с изобретением, диагностируют форму РС, которая отличается от РРРС и/или РВПРС, или диагностируют как имеющих форму РС, которая отличается от рецидивирующих форм РС.

Предпочтительно, согласно данному изобретению, пациентов выбирают среди мужчин или женщин в возрасте от 10 до 70 лет, более предпочтительно от 18 до 65 лет, еще более предпочтительно от 18 до 55 лет, и в особенности от 18 до 51 года. Поскольку пациенты женского пола составляют подавляющее большинство и часто имеют более высокую нагрузку болезни, то предпочтительным является лечение пациентов женского пола.

Альтернативные применения в соответствии с изобретением

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина для приготовления фармацевтического состава для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, где состав следует вводить перорально, следуя последовательным стадиям ниже:

(i) Индукционный период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно от 1,7 мг/кг до приблизительно 3,5 мг/кг;

(ii) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

(iii) Поддерживающий период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, меньше или равна общей дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i);

(iv) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где индукционный период длится приблизительно до 4 месяцев или приблизительно до 3 месяцев или приблизительно до 2 месяцев.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где индукционный период длится приблизительно до 2 месяцев.

5 В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где индукционный период длится приблизительно до 4 месяцев.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (ii) длится приблизительно 10 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 14
10 месяцев или приблизительно 16 месяцев.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (iv) длится приблизительно 10 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 22
15 месяца или приблизительно 32 месяца.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг.
20

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг, более предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг.
25

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина длится приблизительно до 34 месяцев, или до 20 месяцев, или до 10
30 месяцев. Это в особенности предпочтительно в отношении периода без кладрибина (iv).

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 8 месяцев.

5 В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (ii) длится по меньшей мере приблизительно 8 месяцев.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (ii) длится по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, обычно от 10 до 18 месяцев, и в особенности приблизительно 10 месяцев.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (iv) длится по меньшей мере приблизительно 10 месяцев.

15 В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (iv) длится по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 месяцев и в особенности по меньшей мере 24 месяца.

20 В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина (ii) и/или (iv) длится по меньшей мере приблизительно 8, более предпочтительно по меньшей мере 10 месяцев, и обычно или приблизительно 10 месяцев, или приблизительно от 10 до 18 месяцев.

25 В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где пиллюлю-плацебо вводят в течение периода без кладрибина.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где период без кладрибина не предусматривает никакого введения.

30 В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где поддерживающий период длится приблизительно до 4 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев,

или приблизительно до 2 месяцев, предпочтительно приблизительно до 2 месяцев.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода (iii) составляет
5 приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где стадии (iii) - (iv) повторяют по меньшей мере один или два раза.

10 В этом отношении, период без кладрибина (iv) предпочтительно длится по меньшей мере приблизительно 24 месяца, или по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 8 месяцев.

15 В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина для приготовления фармацевтического состава для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, где состав следует вводить перорально, следуя последовательным стадиям ниже:

20 (i) Индукционный период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно от 1,7 мг/кг до приблизительно 3,5 мг/кг;

(ii) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

(iii) Поддерживающий период, когда вводят фармацевтический состав
25 кладрибина и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет менее или приблизительно равна, предпочтительно приблизительно равна, общей дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i)

(iv) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

30 когда индукционный период длится приблизительно до 4 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев, или приблизительно до 2 месяцев; период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 10 месяцев, или приблизительно до 9 месяцев, или приблизительно до 8 месяцев; поддерживающий период (iii) длится приблизительно до 2 месяцев; период без кладрибина (iv) длится

приблизительно до 10 месяцев; общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,7 мг/кг и стадии (iii) - (iv) повторяют один, два или три раза.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина для приготовления фармацевтического состава для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, где состав следует вводить перорально, следуя последовательным стадиям ниже:

(i) Индукционный период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода составляет приблизительно от 0,7 мг/кг до приблизительно 1,4 мг/кг;

(ii) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

(iii) Поддерживающий период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода (iii) меньше или приблизительно равна, предпочтительно приблизительно равна, общей эффективной дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i);

(iv) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина для приготовления фармацевтического состава для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, где состав следует вводить перорально, следуя последовательным стадиям ниже:

(i) Индукционный период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода составляет приблизительно от 0,7 мг/кг до приблизительно 1,4 мг/кг;

(ii) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

(iii) Поддерживающий период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, меньше или равна, предпочтительно равна, общей эффективной дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i);

(iv) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

когда индукционный период длится приблизительно до 4 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев, или приблизительно до 2 месяцев; период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 10 месяцев, или приблизительно до 9 месяцев, или приблизительно до 8 месяцев; поддерживающий период (iii) длится
5 приблизительно до 2 месяцев; период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 10 месяцев; общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 0,7 мг/кг и стадии (iii) - (iv) повторяют один, два или три раза.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает
10 кладрибин для применения в качестве лекарственного средства для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, где лекарственное средство следует вводить перорально, следуя последовательным стадиям ниже:

(i) Индукционный период, когда вводят фармацевтический состав
15 кладрибина и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно от 1,7 мг/кг до приблизительно 3,5 мг/кг, предпочтительно или приблизительно 1,75 мг/кг, или приблизительно 3,5 мг/кг, более предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг;

(ii) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

20 (iii) Поддерживающий период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, меньше или равна общей дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i);

(iv) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

25 когда индукционный период длится приблизительно до 4 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев, или приблизительно до 2 месяцев; период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 10 месяцев, или приблизительно до 9 месяцев, или приблизительно до 8 месяцев; поддерживающий период (iii) длится приблизительно до 2 месяцев; период без кладрибина (iv) длится
30 приблизительно до 10 месяцев; общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг и стадии (iii) - (iv) повторяют один, два или три раза.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав

следует вводить перорально в суточной дозе кладрибина приблизительно от 3 до 30 мг кладрибин, предпочтительно от 5 до 20 мг кладрибин, наиболее предпочтительно 10 мг кладрибина.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение
5 обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг, а общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение в
10 соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг, а общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение
15 обеспечивает применение в соответствии с изобретением, где общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода составляет приблизительно 1,4 мг/кг, а общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 0,7 мг/кг.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение
20 кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав следует вводить перорально один раз в сутки в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение
кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
25 следует вводить перорально несколько раз в сутки, один раз в сутки в течение индукционного периода, предпочтительно два или три раза в сутки, более предпочтительно два раза в сутки.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение
кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав вводят
30 перорально приблизительно от 1 до приблизительно 7 дней в месяц, предпочтительно приблизительно от 5 до приблизительно 7 дней в месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение
кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав вводят

перорально приблизительно от 0,02 дней/кг до приблизительно 0,08 дней/кг в месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав вводят
5 перорально приблизительно от 0,02 дней/кг до приблизительно 0,08 дней/кг в месяц в течение поддерживающий период.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
10 следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг кладрибина от 1 дня до приблизительно 2 дня каждый месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
15 следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг кладрибина от 1 дня до приблизительно 3 дня каждый месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
20 следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг кладрибина от 1 дня до приблизительно 4 дня каждый месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
25 следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг кладрибина от 1 дня до приблизительно 5 дня каждый месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
30 следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг кладрибина от 1 дня до приблизительно 6 дня каждый месяц в течение индукционного периода.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение кладрибина в соответствии с изобретением, где фармацевтический состав
следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг кладрибина

от 1 дня до приблизительно 4 дня каждый месяц в течение индукционного периода и где фармацевтический состав представляет собой фармацевтический состав, описанный в WO 2004/087101 или в WO 2004/087100.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение
5 кладрибина в соответствии с любым из предыдущих разделов, где фармацевтический состав следует вводить в комбинации с интерфероном-бета.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, включающий в себя пероральное введение кладрибина или
10 его фармацевтического состава нуждающемуся в этом пациенту, включающий в себя следующие стадии:

(i) Индукционный период, предпочтительно индукционный период приблизительно в 2 месяца, когда кладрибин или его фармацевтический состав вводят и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного
15 периода, составляет приблизительно от 1,5 мг/кг до приблизительно 3,5 мг/кг, предпочтительно или приблизительно 1,75 мг/кг, или приблизительно 3,5 мг/кг, более предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг;

(ii) Период без кладрибина, предпочтительно период без кладрибина по меньшей мере в 10 месяцев, когда не вводят кладрибин;

(iii) Поддерживающий период, предпочтительно поддерживающий период приблизительно в 2 месяца, когда вводят кладрибин или его фармацевтический состав и когда общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, меньше или равна общей дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i), предпочтительно или приблизительно 1,75 мг/кг,
20 или приблизительно 3,5 мг/кг, более предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг;

(iv) Период без кладрибина, предпочтительно период без кладрибина по меньшей мере в 10 месяцев, когда не вводят кладрибин.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает
30 способ лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, включающий в себя пероральное введение кладрибина или его фармацевтического состава нуждающемуся в этом пациенту, включающий в себя следующие стадии:

(i) Индукционный период, когда вводят кладрибин или его фармацевтический состав и когда общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода составляет приблизительно от 0,7 мг/кг до приблизительно 1,4 мг/кг;

5 (ii) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин;

(iii) Поддерживающий период, когда вводят фармацевтический состав кладрибина и когда общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, меньше или равна общей эффективной дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i);

10 (iv) Период без кладрибина, когда не вводят кладрибин.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где стадии (iii) - (iv) повторяют по меньшей мере один или два раза.

15 В этом отношении, период без кладрибина (iv) предпочтительно длится по меньшей мере приблизительно 24 месяца, или по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 8 месяцев.

20 В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно ППРС и/или ВПРС, кладрибином, когда кладрибин вводят перорально, следуя последовательным стадиям ниже:

(i) Введение кладрибина, так что общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно от 1,7 мг/кг до 25 приблизительно 3,5 мг/кг, предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг или приблизительно 3,5 мг/кг, более предпочтительно 1,75 мг/кг;

(ii) Отсутствие введения кладрибина в течение периода без кладрибина;

30 (iii) Введение кладрибина, так что общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, меньше или равна общей дозе кладрибина, достигнутой в конце индукционного периода (i), предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг или приблизительно 3,5 мг/кг, более предпочтительно приблизительно 1,75 мг/кг);

(iv) И необязательно, период без кладрибина, когда не вводят кладрибин.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, где индукционный период длится приблизительно до 4
5 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев или приблизительно до 2 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
10 обеспечивает способ, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, где общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода составляет приблизительно 1,4 мг/кг.

15 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, где период без кладрибина длится приблизительно до 18 месяцев, или до 12 месяцев, или до 10 месяцев, или приблизительно до 9 месяцев, или приблизительно до 8 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
20 обеспечивает способ, где период без кладрибина (ii) длится приблизительно до 18 месяцев, или до 12 месяцев, или до 10 месяцев, или приблизительно до 9 месяцев, или приблизительно до 8 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, где поддерживающий период длится приблизительно до 4
25 месяцев, или приблизительно до 3 месяцев или приблизительно до 2 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
30 обеспечивает способ, где общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 0,7 мг/кг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ, в котором за поддерживающим периодом следует период без кладрибина.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где общая доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода, составляет приблизительно 3,5 мг/кг и общая доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 1,75 мг/кг.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце индукционного периода составляет приблизительно 1,4 мг/кг, а общая эффективная доза кладрибина, достигнутая в конце поддерживающего периода, составляет приблизительно 0,7 мг/кг.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где кладрибин следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно от 3 до приблизительно 30 мг.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где кладрибин следует вводить перорально в суточной дозе приблизительно 10 мг.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где кладрибин вводят перорально приблизительно от 1 до приблизительно 7 дней в месяц в течение индукционного периода.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где стадии (iii) повторяют по меньшей мере один или два раза.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ в соответствии с изобретением, где кладрибин следует вводить в комбинации с интерфероном-бета.

Кроме того, в особенности предпочтительные аспекты кладрибина для применения как описано и/или заявлено в настоящей заявке, предпочтительно таблетки кладрибина для применения как описано и/или заявлено в настоящей заявке, его свойства и/или его применение описаны ниже:

Предпочтительный лекарственный продукт

Кладрибин 10 мг в таблетках (Mavenclad®)

Качественный и количественный состав:

Каждая таблетка содержит 10 мг кладрибина

Наполнители с известным эффектом:

Каждая таблетка содержит 64 мг сорбита

Предпочтительная фармацевтическая форма:

5 Таблетка; белого цвета, круглая, двояковыпуклые таблетки диаметром 8,5 мм

Предпочтительные клинические особенности:

Позология и способ введения

Позология

10 Рекомендуемая кумулятивная доза таблеток кладрибина составляет 3,5 мг/кг массы тела в течение 2 лет, вводимая в виде 1 курса лечения 1,75 мг/кг в год. Каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, одной в начале первого месяца и одной в начале второго месяца соответствующего года лечения. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых пациент получает 10
15 мг или 20 мг (одну или две таблетки) в виде одной суточной дозы, в зависимости от массы тела. Подробности см. в Таблицах 1 и 2 ниже.

Критерии для начала и продолжения терапии

Рекомендуемое количество лимфоцитов должно быть:

- нормальным до начала приема MAVENCLAD в 1 год,
- по меньшей мере 800 клеток/мм³ до начала приема MAVENCLAD во 2
20 год.

При необходимости курс лечения во 2 году может быть отложен, предпочтительно на срок до 6 месяцев, чтобы обеспечить восстановление лимфоцитов.

25 Распределение дозы

Предпочтительное распределение общей дозы в течение 2 лет лечения приведено в Таблице 1 ниже. Для некоторых диапазонов массы количество таблеток может варьироваться от одной недели лечения к следующей.

30 Таблица 1 Доза MAVENCLAD за неделю лечения по массе пациентов в каждый год лечения

Диапазон массы	Доза в мг (количество таблеток по 10 мг) за неделю лечения	
	1 неделя лечения	2 неделя лечения
кг		
от 40 до <50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)
от 50 до <60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)

Диапазон массы	Доза в мг (количество таблеток по 10 мг) за неделю лечения	
от 60 до <70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)
от 70 до <80	70 мг (7 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
от 80 до <90	80 мг (8 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
от 90 до <100	90 мг (9 таблеток)	80 мг (8 таблеток)
от 100 до <110	100 мг (10 таблеток)	90 мг (9 таблеток)
110 и выше	100 мг (10 таблеток)	100 мг (10 таблеток)

В Таблице 2 ниже представлено, как общее количество таблеток за неделю лечения распределяют по отдельным дням. Рекомендовано, чтобы суточные дозы кладрибина в каждую неделю лечения принимали с интервалами в 24 часа примерно в одно и то же время каждый день. Если суточная доза состоит из двух таблеток, то обе таблетки принимают вместе в виде одной дозы.

Таблица 2 Таблетки MAVENCLAD по 10 мг в неделю, сутки

Общее количество таблеток в неделю	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1
7	2	1	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Пропущенная доза должна быть принята, как только о ней вспомнят в тот же день в соответствии с графиком лечения.

Пропущенную дозу не следует принимать вместе со следующей предусмотренной графиком дозой на следующий день. В случае пропущенной дозы пациент должен принять пропущенную дозу на следующий день, и продлить количество дней в этой неделе лечения. Если пропущены две последовательные дозы, то применяют то же самое правило, и количество дней в неделе лечения увеличивается на два дня.

Способ введения

MAVENCLAD для перорального применения. Таблетки следует принимать с водой и проглатывать, не разжевывая. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Гематологический мониторинг

Способ действия кладрибина тесно связан с уменьшением количества лимфоцитов. Влияние на количество лимфоцитов зависит от дозы. В клинических исследованиях также наблюдали снижение количества нейтрофилов, эритроцитов, гематокрита, гемоглобина или тромбоцитов по сравнению с базовыми значениями, хотя эти параметры обычно остаются в пределах нормы.

Аддитивные гематологические побочные реакции можно ожидать, если вводить кладрибин до или одновременно с другими веществами, влияющими на гематологический профиль (см. Раздел 4.5).

Количество лимфоцитов должно быть определено:

- до начала приема MAVENCLAD в 1 год,
- до начала приема MAVENCLAD во 2 год,
- через 2 и 6 месяцев после начала лечения в каждом году лечения. Если количество лимфоцитов ниже 500 клеток/мм^3 , то его следует активно контролировать, пока значения снова не увеличатся.

Механизм действия

Кладрибин является нуклеозидным аналогом дезоксиаденозина. Замещение хлора в пуриновом кольце защищает кладрибин от разложения аденозин-деаминазой, увеличивая время внутриклеточного пребывания пролекарства кладрибина. Последующее фосфорилирование кладрибина до его активной трифосфатной формы, 2-хлордезоксиаденозина трифосфата (Cd-ATP), особенно эффективно достигается в лимфоцитах благодаря их относительно высокой дезоксицитидинкиназе (ДСК) и относительно низким уровням 5'-нуклеотидазы (5'-NTase). Высокое отношение ДСК к 5'-NTase способствует накоплению Cd-ATP, что делает лимфоциты особенно восприимчивыми к гибели клеток. В результате более низкого отношения ДСК/5'-NTase другие клетки, происходящие из костного мозга, поражаются меньше, чем лимфоциты. ДСК является ферментом, ограничивающим скорость превращения пролекарства кладрибина в его активную трифосфатную форму, что приводит к избирательному истощению делящихся и неделящихся Т- и В-клеток.

Первичный индуцирующий апоптоз механизм действия Cd-ATP оказывает прямое и косвенное влияние на синтез ДНК и функцию митохондрий. В делящихся клетках, Cd-ATP препятствует синтезу ДНК посредством ингибирования рибонуклеотидредуктазы и конкурирует с

дезоксиденозинтрифосфатом за включение в ДНК с помощью ДНК-полимераз. В покоящихся клетках кладрибин вызывает разрывы одноцепочечной ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток. Существуют доказательства того, что кладрибин может также
5 вызывать прямой каспазозависимый и каспазозависимый апоптоз посредством высвобождения цитохрома с и индуцирующего апоптоз фактора в цитозоль неделящихся клеток.

Фармакодинамические эффекты

Было показано, что кладрибин оказывает длительный эффект,
10 преимущественно воздействуя на лимфоциты и аутоиммунные процессы, вовлеченные в патофизиологию РС.

Во всех исследованиях наибольшую долю пациентов с лимфопенией 3 или 4 степени ($<500 - 200$ клеток/ мм^3 или <200 клеток/ мм^3) наблюдали через 2
15 месяца после первой дозы кладрибина в каждом году, что указывает на временной разрыв между концентрациями кладрибина в плазме и максимальным гематологическим эффектом.

В ходе клинических исследований данные с предлагаемой кумулятивной дозой 3,5 мг/кг массы тела показывают постепенное улучшение среднего числа лимфоцитов к нормальному диапазону на 84 неделе от первой дозы кладрибина
20 (приблизительно через 30 недель после последней дозы кладрибина). Количество лимфоцитов более 75% пациентов вернулось к нормальному диапазону к 144 неделе после первой дозы кладрибина (приблизительно через 90 недель после последней дозы кладрибина).

Лечение пероральным кладрибином приводит к быстрому сокращению
25 циркулирующих Т-клеток CD4+ и CD8+. Т-клетки CD8+ имеют менее выраженное снижение и более быстрое восстановление, чем Т-клетки CD4+, что приводит к временно уменьшенному соотношению CD4 к CD8. Кладрибин снижает В-клетки CD19+ и естественные клетки-киллеры CD16+/CD56+, которые также восстанавливаются быстрее, чем Т-клетки CD4+.

Клиническая эффективность и безопасность

Рецидивирующе-ремиттирующий РС

Эффективность и безопасность перорального приема кладрибина оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (CLARITY) у 1326 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим

РС. Цели исследования состояли в том, чтобы оценить эффективность кладрибина по сравнению с плацебо в снижении годовой частоты рецидивов (ARR) (первичная конечная точка), замедления прогрессирования инвалидизации и уменьшения активных поражений, измеренных с помощью МРТ.

Пациенты получали либо плацебо ($n = 437$), или кумулятивную дозу кладрибина 3,5 мг/кг ($n = 433$) или 5,25 мг/кг массы тела ($n = 456$) в течение 96-недельного (2-летнего) периода исследования в ходе 2 курсов лечения.

Пациенты, рандомизированные по кумулятивной дозе 3,5 мг/кг получали первый курс лечения в 1 и 5 недели первого года и второй курс лечения в 1 и 5 недели второго года. Пациенты, рандомизированные по кумулятивной дозе 5,25 мг/кг получали дополнительное лечение на 9 и 13 неделях первого года. Большинство пациентов в группах лечения плацебо (87%) и кладрибином 3,5 мг/кг (91,9%) и 5,25 мг/кг (89%) завершили полные 96 недель исследования.

Пациенты должны были иметь по меньшей мере 1 рецидив в предыдущие 12 месяцев. В общей популяции исследования средний возраст составлял 39 лет (диапазон от 18 до 65), а соотношение женщин и мужчин составляло приблизительно 2:1. Средняя продолжительность РС до включения в исследование составила 8,7 года, а медианная базовая неврологическая инвалидизация, основанная на расширенной шкале оценки степени инвалидизации по Курцке (EDSS), во всех группах лечения составила 3,0 (диапазон от 0 до 6,0). Более двух третей пациентов, участвовавших в исследовании, не подвергались лечению РС модифицирующими заболевание лекарственными средствами (DMD). Остальным пациентам предварительно назначали или интерферон бета-1a, интерферон бета-1b, глатирамера ацетат или натализумаб.

Пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим РС, получавшие 3,5 мг/кг кладрибина, показали статистически значимые улучшения в годовом показателе частоты рецидивов, доли пациентов без рецидивов в течение 96 недель, доли пациентов без устойчивой инвалидизации в течение 96 недель и времени до 3-месячного прогрессирования EDSS по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (см. таблицу 3 ниже).

Таблица 3 Клинические результаты в исследовании CLARITY (96 недель)

Параметр	Плацебо (n=437)	Кумулятивная доза кладрибина	
		3,5 мг/кг (n=433)	5,25 мг/кг (n=456)
Годовой показатель рецидивов (95% CI)	0,33 (0,29, 0,38)	0,14* (0,12,0,17)	0,15* (0,12,0,17)
Относительное снижение (кладрибин против плацебо)		57,6%	54,5%
Доля пациентов без рецидивов в течение 96 недель	60,9%	79,7%	78,9%
Время до 3-месячного прогрессирования EDSS, 10-й процентиль (месяцы)	10,8	13,6	13,6
Соотношение рисков (95% CI)			

* $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

5 Кроме того, группа лечения кладрибином в дозе 3,5 мг/кг статистически
значимо превосходила плацебо по количеству и относительному снижению
поражений T1 Gd⁺, активных поражений T2 и комбинированных единичных
поражений, что было продемонстрировано при МРТ головного мозга в течение
всех 96 недель исследования. У пациентов, принимавших кладрибин, по
10 сравнению с группой, получавшей плацебо, относительное снижение среднего
числа поражений T1 Gd⁺ было 86% (скорректированное среднее число для
кладрибина 3,5 мг/кг, и в группах плацебо составляло 0,12 и 0,91,
соответственно), 73% относительное снижение среднего количества активных T2
поражений (скорректированное среднее число для кладрибина 3,5 мг/кг, и
15 группы плацебо составляло 0,38 и 1,43, соответственно) и на 74% относительное
снижение среднего числа комбинированных единичных поражений на пациента
на сканирование (скорректированное среднее число для кладрибина 3,5 мг/кг, и
группы плацебо составляло 0,43 и 1,72, соответственно) ($p < 0,001$ во всех 3
результатах МРТ).

20 Последующий анализ времени до 6-месячного подтвержденного
прогрессирования EDSS привел к 47% снижению риска прогрессирования
инвалидизации в группе с кладрибином 3,5 мг/кг по сравнению с плацебо
(соотношение рисков = 0,53, 95% CI [0,36, 0,79], $p < 0,05$); в группе плацебо 10-й

процентиль был достигнут через 245 дней, а в течение периода исследования в течение в группе кладрибина 3,5 мг/кг совсем не был достигнут.

Как показано в Таблице 3 выше, более высокие кумулятивные дозы не добавляли какого-либо клинически значимого преимущества, но были связаны с более высокой частотой лимфопении ≥ 3 степени (44,9% в группе 5,25 мг/кг по сравнению с 25,6 % в группе 3,5 мг/кг).

Пациенты, которые завершили исследование CLARITY, могут быть включены в расширение CLARITY. В этом расширенном исследовании 806 пациентов получали либо плацебо, либо кумулятивную дозу кладрибина 3,5 мг/кг (по схеме, аналогичной схеме, используемой в CLARITY) в течение 96-недельного периода исследования. Основной целью этого исследования была безопасность, в то время как конечные точки эффективности были поисковыми.

Величина эффекта в снижении частоты рецидивов и замедлении прогрессирования инвалидизации у пациентов, получавших дозу 3,5 мг/кг в течение 2 лет, сохранялась в 3 и 4 годы (см. Раздел 4.2).

Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания

Последующий анализ эффективности подгруппы проводили у пациентов с высокой активностью заболевания, получавших пероральный кладрибин в рекомендуемой кумулятивной дозе 3,5 мг/кг. В него были включены:

- пациенты с 1 рецидивом в предыдущем году и по меньшей мере 1 поражением T1 Gd+ или 9 или более поражениями T2, наряду с терапией посредством других DMD,
- пациенты с 2 или большим количеством рецидивов в предыдущем году, независимо от того, получали ли они лечение DMD или нет.

В анализе данных CLARITY наблюдали стойкий эффект лечения рецидивов с годовым показателем рецидивов в диапазоне от 0,16 до 0,18 в группах кладрибина и от 0,47 до 0,50 в группе плацебо ($p < 0,0001$). По сравнению с общей популяцией, больший эффект наблюдали во время до 6-месячной длительной инвалидизации, когда кладрибин снижал риск прогрессирования инвалидизации на 82% (соотношение рисков = 0,18, 95% CI [0,07, 0,47]). Для плацебо 10-й процентиль прогрессирования инвалидизации был достигнут между 16 и 23 неделями, в то время как для групп кладрибина он не был достигнут в течение всего исследования.

Вторично-прогрессирующий РС с рецидивами

Поддерживающее исследование у пациентов, получавших кладрибин в качестве дополнения к интерферону-бета по сравнению с плацебо + интерферон-бета, также включало ограниченное число пациентов с вторично-прогрессирующим РС (26 пациентов). У этих пациентов лечение кладрибином в дозе 3,5 мг/кг привело к снижению годового показателя рецидивов по сравнению с плацебо (0,03 против 0,30, соотношение риска: 0,11, $p < 0,05$). Не было различий в годовом показателе рецидивов между пациентами с рецидивировавшим РС и пациентами с вторично прогрессирующим РС с рецидивами. Влияние на прогрессирование инвалидизации не может быть показано ни в одной из подгрупп.

Пациенты с вторично прогрессирующим РС были исключены из исследования CLARITY. Тем не менее, последующий анализ смешанной когорты, включающей пациентов CLARITY и ONWARD, определяемый по базовой шкале EDSS $\geq 3,5$ в качестве показателя для вторично прогрессирующего РС, показал аналогичное снижение частоты рецидивов в годовом показателе рецидивов по сравнению с пациентами со шкалой EDSS ниже 3.

Фармакокинетические свойства

Кладрибин представляет собой пролекарство, которое должно быть внутриклеточно фосфорилировано, чтобы стать биологически активным. Фармакокинетику кладрибина изучали после перорального и внутривенного введения пациентам с РС и пациентам со злокачественными новообразованиями, а также в системах *in vitro*.

Абсорбция

После перорального приема кладрибин быстро всасывается. Введение 10 мг кладрибина приводило к средней C_{max} кладрибина в диапазоне от 22 до 29 нг/мл и соответствующему среднему AUC в диапазоне от 80 до 101 нг•ч/мл (арифметическое значение из различных исследований).

При пероральном приеме кладрибина натощак, медиана T_{max} составляла 0,5 ч. (диапазон от 0,5 до 1,5 ч). При приеме с пищей с высоким содержанием жира абсорбция кладрибина замедлялась (медиана T_{max} 1,5 ч, диапазон от 1 до 3 ч), а C_{max} снижалось на 29% (на основе среднего геометрического), в то время как AUC оставалось неизменным. Биодоступность 10 мг перорального кладрибина составляла приблизительно 40%.

Распределение

Объем распределения большой, что указывает на обширное распределение в тканях и внутриклеточное поглощение. Исследования выявили средний объем распределения кладрибина в диапазоне от 480 до 490 л. Связывание кладрибина с белками плазмы крови составляет 20%, и не зависит от концентрации в плазме.

Распределению кладрибина по биологическим мембранам способствуют различные транспортные белки, включая ENT1, CNT3 и BCRP.

Исследования *in vitro* показывают, что отток кладрибина только минимально связан с Р-гр. Клинически значимых взаимодействий с ингибиторами Р-гр не ожидается. Потенциальные последствия индукции Р-гр на биодоступность кладрибина формально не были изучены.

Исследования *in vitro* показали незначительное опосредованное транспортерами поглощение кладрибина в гепатоциты человека.

Кладрибин обладает потенциальной возможностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Небольшое исследование у больных раком показало соотношение спинномозговой жидкости и концентрации в плазме приблизительно 0,25.

Кладрибин и/или его фосфорилированные метаболиты в значительной степени накапливаются и сохраняются в лимфоцитах человека. *In vitro* было обнаружено, что внутриклеточные по сравнению с внеклеточными соотношениями накопления составляют примерно от 30 до 40 уже через 1 час после воздействия кладрибина.

Биотрансформация

Метаболизм кладрибина изучали у пациентов с РС после введения одной таблетки по 10 мг и одной внутривенной дозы по 3 мг. После как перорального, так и внутривенного введения, исходное соединение кладрибин было основным компонентом, присутствующим в плазме крови и моче. Метаболит 2-хлораденин был второстепенным метаболитом, как в плазме крови, так и в моче, например, учитывая только для $\leq 3\%$ от воздействия исходного лекарственного средства в плазме после перорального приема. Только следы других метаболитов могут быть обнаружены в плазме и моче.

В печеночных системах *in vitro* наблюдали незначительный метаболизм кладрибина (по меньшей мере, 90% составлял неизмененный кладрибин).

Кладрибин не является релевантным субстратом для ферментов цитохрома P450 и не обладает значительным потенциалом для действия в качестве ингибитора CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Не ожидается, что ингибирование этих ферментов или генетических полиморфизмов (например, CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) приведет к клинически значимым эффектам на фармакокинетику или воздействие кладрибина. Кладрибин не оказывает клинически значимого индуктивного действия на ферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.

После попадания в клетки-мишени кладрибин фосфорилируется до монофосфата кладрибина (Cd-AMP) с помощью DCK (а также с помощью дезоксигуанозинкиназы в митохондриях). Cd-AMP дополнительно фосфорилируется до дифосфата кладрибина (Cd-ADP) и трифосфата кладрибина (Cd-ATP). Дефосфорилирование и дезактивация Cd-AMP катализируется цитоплазматической 5'-NTase. В исследовании внутриклеточной фармакокинетики Cd-AMP и Cd-ATP у пациентов с хроническим миелогенным лейкозом уровни Cd-ATP составляли приблизительно половину уровней Cd-AMP.

Внутриклеточный период полувыведения Cd-AMP составлял 15 ч. Внутриклеточный период полувыведения Cd-ATP составлял 10 ч.

Выведение

На основании данных фармакокинетических исследований в совокупности, полученных в различных исследованиях, медианные значения для выведения составили 22,2 л/ч для почечного клиренса и 23,4 л/ч для непочечного клиренса. Почечный клиренс превышал скорость клубочковой фильтрации, что указывало на активную почечную канальцевую секрецию кладрибина.

Непочечная часть выведения кладрибина (приблизительно 50%) состоит из незначительного метаболизма в печени и обширного внутриклеточного распределения и захвата активного вещества кладрибина (Cd-ATP) в целевом внутриклеточном компартменте (т.е. лимфоцитах) и последующего выведения внутриклеточного Cd-ATP в соответствии с жизненным циклом и путями удаления этих клеток.

Расчетный конечный период полувыведения для типичного пациента из популяционного фармакокинетического анализа составляет приблизительно 1 сутки. Тем не менее, это не приводит к накоплению какого-либо лекарственного

средства после однократного ежедневного приема, поскольку этот период полувыведения составляет лишь небольшую часть AUC.

Доза и зависимость от времени

После перорального введения кладрибина в диапазоне доз от 3 до 20 мг, Стах и AUC увеличивались пропорционально дозе, что свидетельствует о том, что на абсорбцию не влияют процессы, ограничивающие скорость или способность до 20 мг пероральной дозы.

После повторного приема не наблюдали значительного накопления концентрации кладрибина в плазме. Нет никаких указаний на то, что фармакокинетика кладрибина может изменяться в зависимости после повторного введения.

Особые группы населения

Не проводили никаких исследований для оценки фармакокинетики кладрибина у пожилых людей или у детей с РС, или у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Популяционный кинетический анализ не показал какого-либо влияния возраста (диапазон от 18 до 65 лет) или пола на фармакокинетику кладрибина.

Почечная недостаточность

Было показано, что почечный клиренс кладрибина зависит от клиренса креатинина. Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, включающем пациентов с нормальной функцией почек и с легкой почечной недостаточностью, ожидается, что общий клиренс у пациентов с легкой почечной недостаточностью ($CLCR = 60$ мл/мин) будет умеренно снижаться, что приведет к увеличению воздействия на 25%.

Печеночная недостаточность

Роль печеночной функции в удалении кладрибина считается незначительной.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследование лекарственного взаимодействия у пациентов с РС показало, что биодоступность перорального кладрибина в дозе 10 мг не изменялась при совместном применении с пантопразолом.

Доклинические данные о безопасности

Неклиническая фармакологическая и токсикологическая оценка безопасности кладрибина на животных моделях, имеющих отношение к оценке

безопасности кладрибина, не дала значимых результатов, кроме тех, которые были предсказаны фармакологическим механизмом кладрибина. Основными органами-мишенями, идентифицированными в токсикологических исследованиях с повторными дозами с помощью парентеральных путей введения (внутривенно или подкожно) до 1 года у мышей и обезьян, была лимфоидная и кроветворная система. Другими органами-мишенями после более длительного введения (14 циклов) кладрибина обезьянам подкожным путем были почки (кариомегалия эпителия почечных канальцев), надпочечники (атрофия коры и снижение вакуолизации), желудочно-кишечный тракт (атрофия слизистой оболочки) и яички. У мышей также были замечены воздействия на почки.

Мутагенность

Кладрибин встраивается в цепи ДНК и ингибирует синтез и восстановление ДНК. Кладрибин не вызывал мутации генов в бактериях или клетках млекопитающих, но он был кластогенным, вызывая хромосомное повреждение в клетках млекопитающих *in vitro* в концентрации, которая была в 17 раз выше ожидаемой клинической C_{max} . Кластогенность *in vivo* у мышей была обнаружена при 10 мг/кг, что было самой низкой из протестированных доз.

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал кладрибина оценивали в долгосрочном 22-месячном исследовании с подкожным введением мышам и в кратковременном 26-недельном исследовании посредством перорального введения трансгенным мышам.

- В долгосрочном исследовании канцерогенности на мышах самая высокая использованная доза составляла 10 мг/кг, что было признано генотоксичным в исследовании с микроядрами на мышах (эквивалентно приблизительно 16-кратному ожидаемому воздействию на человека в AUC у пациентов, принимавших максимальную суточную дозу 20 мг кладрибина). У мышей не наблюдали увеличения частоты лимфопролиферативных нарушений или других типов опухолей (кроме опухолей гардериановых желез, преимущественно аденом. Опухоли гардериановых желез не считаются клинически значимыми, поскольку у людей нет сопоставимых анатомических структур.

- В краткосрочном исследовании канцерогенности на мышах Tg rasH2 не наблюдали связанного с кладрибином увеличения частоты

лимфопролиферативных расстройств или других типов опухолей при любой тестируемой дозе до 30 мг/кг в сутки (эквивалентно приблизительно 25-кратному ожидаемому воздействию на человека в AUC у пациентов, принимающих максимальную суточную дозу 20 мг кладрибина).

5 Кладрибин также оценивали в 1-годичном исследовании на обезьянах путем подкожного введения. В этом исследовании не наблюдали увеличения частоты лимфопролиферативных нарушений и опухолей.

 Хотя кладрибин может обладать потенциалом генотоксичности, долгосрочные данные у мышей и обезьян не предоставили никаких
10 доказательств соответствующего повышенного риска канцерогенности у людей.

Репродуктивная токсичность

 В то время как не было никакого влияния на фертильность, репродуктивную функцию или общую работоспособность потомства, было показано, что кладрибин является эмбриолетальным при введении беременным
15 мышам, и соединение было тератогенным для мышей (также после лечения только самцов) и кроликов. Наблюдаемые эмбриолетальные и тератогенные эффекты согласуются с фармакологическими механизмами кладрибина. В исследовании фертильности самцов мышей были обнаружены уродливые плоды с агенезом частей отростка(ов) дистальных отделов плечевой кости и/или
20 бедренной кости. Заболеваемость пораженных плодов мышей в этом исследовании была в том же диапазоне спонтанной заболеваемости амелией и фокелией у этого штамма мышей. Тем не менее, учитывая генотоксичность кладрибина, нельзя исключать опосредованные мужчинами эффекты, связанные с возможным генетическим изменением дифференцирующихся сперматозоидов.

25 Кладрибин не влиял на фертильность мышей-самцов, но наблюдаемые воздействия на яички заключались в снижении массы яичек и увеличении количества неподвижных сперматозоидов. У обезьян также наблюдали дегенерацию яичек и обратимое уменьшение сперматозоидов с быстрой прогрессирующей подвижностью. Гистологически дегенерацию яичка
30 наблюдали только у одного самца обезьяны в 1-годичном исследовании подкожной токсичности.

 Фармацевтические особенности:

 Список вспомогательных веществ

 Гидроксипропилбетадекс (2-гидроксипропил-β-циклодекстрин)

Сорбитол

Стеарат магния

Как принимать MAVENCLAD

5 Это лекарственное средство предпочтительно именно в соответствии с рекомендациями врача. В случае сомнений рекомендуется обратиться к врачу или фармацевту.

Курсы лечения

Пациентам будет предоставлен MAVENCLAD в виде двух курсов лечения в течение 2 лет.

10 Каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, которые имеют интервал в один месяц в начале каждого года лечения.

Неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в которые пациент принимает 1 или 2 таблетки в сутки (см. Таблицу 4).

15 Пример: если пациент начинает лечение в середине апреля, то он принимает таблетки, как показано в Таблице 4 ниже:

Таблица 4

1 год		2 год	
1-я неделя лечения	1 или 2 таблетки в сутки в течение 4 или 5 дней, середина апреля	1-я неделя лечения	1 или 2 таблетки в сутки в течение 4 или 5 дней, середина апреля
2-я неделя лечения	1 или 2 таблетки в сутки в течение 4 или 5 дней, середина мая	2-я неделя лечения	1 или 2 таблетки в сутки в течение 4 или 5 дней, середина мая

Перед началом курса лечения врач сделает анализ крови, чтобы проверить, находятся ли уровни лимфоцитов (тип лейкоцитов) в приемлемом диапазоне.

20 Если это не так, лечение может быть отложено.

После того как пациенты закончили 2 курса лечения в течение 2 лет, врач предпочтительно продолжит следить за состоянием здоровья соответствующего пациента в течение еще 2 лет, в течение которых соответствующему субъекту предпочтительно не требуется принимать лекарственное средство.

25 Доза

1. Каждому пациенту будет назначено правильное количество таблеток для каждой недели лечения, исходя из его массы тела, как показано в Таблице 2 непосредственно ниже.

2. Каждый пациент получит одну или несколько упаковок таблеток кладрибина для обеспечения правильного количества таблеток.

3. После получения соответствующего запаса лекарственного средства соответствующим пациентом каждому пациенту рекомендуется проверить, что он или она получил правильное количество таблеток.

4. В левом столбце приведенной ниже Таблицы 5, каждый пациент может предпочтительно найти строку, которая соответствует его или ее массе тела (в кг), а затем количество таблеток, которое должно быть в упаковке (упаковках) для недели лечения, которую он или она будет начинать, должны быть снова проверены.

5. Если количество таблеток в соответствующей упаковке (упаковках) отличается от количества, указанного для соответствующего пациента для соответствующей массы в Таблице 5, то следует обратиться к врачу.

6. Подчеркивается, что для некоторых диапазонов массы количество таблеток может варьироваться от одной недели лечения к следующей.

Пример: если соответствующий пациент весит 85 кг и собирается начать лечение на 1 неделе, ему или ей будет выдано 8 таблеток.

Как принимать лекарственное средство

Таблетки следует принимать в одно и то же время каждый день и проглатывать, не разжевывая. Не требуется принимать таблетки во время еды, их можно принимать во время еды или между приемами пищи.

Таблица 5

Масса пациента	Количество таблеток для приема			
	Курс лечения 1 года		Курс лечения 1 года	
	Неделя лечения 1	Неделя лечения 2	Неделя лечения 1	Неделя лечения 2
менее 40 кг	Доктор сообщит количество таблеток для приема			
от 40 до менее 50 кг	4	4	4	4
от 50 до менее 60 кг	5	5	5	5
от 60 до менее 70 кг	6	6	6	6
от 70 до менее 80 кг	7	7	7	7
от 80 до менее 90 кг	8	7	8	7

Масса пациента	Количество таблеток для приема			
	Курс лечения 1 года		Курс лечения 1 года	
	Неделя лечения 1	Неделя лечения 2	Неделя лечения 1	Неделя лечения 2
от 90 до менее 100 кг	9	8	9	8
от 100 до менее 110 кг	10	9	10	9
110 кг и выше	10	10	10	10

Продолжительность недели лечения

В зависимости от общего количества назначенных таблеток их следует принимать в течение 4 или 5 дней в каждую неделю лечения.

- 5 В Таблице 6 ниже представлено, сколько таблеток (1 или 2 таблетки) нужно принимать в каждые сутки. Если суточная доза составляет 2 таблетки, то предпочтительно принимать их одновременно.

Пример: если нужно принять 8 таблеток, то примите 2 таблетки в 1 сутки, 2 сутки, 3 сутки, затем 1 таблетку на 4 сутки и 5 сутки.

10 Таблица 6

Общее количество таблеток в неделю лечения	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3	Сутки 4	Сутки 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Дополнительная информация

Нижеследующие сокращения предпочтительно относятся соответственно к определениям ниже

- 15 кг (килограмм), мкг (микрограмм), мг (миллиграмм), ПЭ (побочные эффекты), ЦНС (центральная нервная система), СМЖ (спинномозговая жидкость), EDSS (расширенная шкала оценки статуса инвалидизации, SNRS (шкалы оценки неврологического статуса Scripps), ИФН (интерферон), в.в. (внутривенно), мМЕ (миллион международных единиц), РС (рассеянный

склероз), МРТ (рассеянный склероз), п.о. (перорально), ППРС (первично-прогрессирующий рассеянный склероз), ПРРС (прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз), РРРС (рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз), ВПРС (вторично-прогрессирующий рассеянный склероз),
5 п.к. (подкожно), TIW (три раза в неделю), 2-CdA (2-хлор-2'-деоксиаденозин или кладрибин), МЕ (международная единица).

Используемый в настоящей заявке термин «приблизительно» в отношении чисел, цифр, диапазонов и/или количеств предпочтительно означает «около» и/или «близко». Значение этих терминов хорошо известно в данной области
10 техники и преимущественно включает в себя вариацию, отклонение и/или изменчивость соответствующего числа, цифры, диапазона и/или количества плюс/минус 15% и в особенности плюс/минус 10%.

В любом случае понятие «приблизительно», используемое в настоящей заявке в отношении чисел, цифр, диапазонов и/или количеств предпочтительно
15 означает «около» и/или «близко». Значение этих терминов хорошо известно в данной области техники и предпочтительно включает в себя вариацию, отклонение и/или изменчивость соответствующего числа, фигуры, диапазона и/или количества по меньшей мере плюс/минус 5%.

Используемые в настоящей заявке термины «расстройство(а)» и
20 «заболевание(я)» хорошо известны и понятны в данной области. В контексте настоящего изобретения их предпочтительно используют в качестве синонимов и таким образом предпочтительно являются взаимозаменяемыми, если контекст, в котором они использованы в настоящей заявке, не подразумевает иное.

В медицинском контексте, включая, помимо прочего, схемы лечения,
25 графики дозирования и дизайны клинических испытаний, для удобства и/или простоты использования пациентами, медицинским персоналом и/или врачами, а также для надежности и/или воспроизводимости результатов и т.д., термины «неделя», «месяц» и/или «год» могут быть использованы с небольшими отклонениями от определений григорианского календаря. Например, в
30 указанном медицинском контексте месяцем часто называют 28 дней, год часто относится к 48 неделям.

Таким образом, в контексте настоящего изобретения понятие «неделя» предпочтительно относится к периоду времени приблизительно 5,

приблизительно 6 или приблизительно 7 дней, более предпочтительно приблизительно 7 дней.

В медицинском контексте термин «месяц» предпочтительно относится к периоду времени приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30 или
5 приблизительно 31 дней, более предпочтительно приблизительно 28, приблизительно 30 или приблизительно 31 день.

В медицинском контексте термин «год» предпочтительно относится к периоду времени приблизительно 12 месяцев или к периоду времени приблизительно 48, приблизительно 50, или приблизительно 52 недели, более
10 предпочтительно 12 месяцев, или приблизительно 48 или приблизительно 52 недели.

Особенно предпочтительными в соответствии с изобретением являются субъекты, описанные в настоящей заявке, где характеристики двух или нескольких предпочтительных, более предпочтительных и/или в особенности
15 предпочтительных вариантов осуществления, аспектов и/или объектов объединены в одном варианте осуществления, аспекте и/или объекте. Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением предпочтительные объекты или варианты осуществления могут быть объединены с другими менее предпочтительными или даже более предпочтительными объектами или
20 вариантами осуществления; особенно предпочтительные объекты или варианты осуществления могут быть объединены с другими именно предпочтительными или именно еще более предпочтительными объектами или вариантами осуществления и т.п.

Изобретение более подробно пояснено ниже посредством примеров.
25 Изобретение предпочтительно может быть осуществлено во всем заявленном диапазоне и не ограничивается приведенными здесь примерами.

Кроме того, следующие примеры приведены для того, чтобы помочь специалисту в данной области техники лучше понять настоящее изобретение в качестве примера. Примеры не предназначены для ограничения объема защиты, предоставляемой формулой изобретения. Признаки, свойства и преимущества,
30 приведенные в качестве примеров для способов, соединений, композиций и/или применений, определенных в примерах могут быть отнесены к другим процессам, соединениям, композициям и/или применениям, которые конкретно

не описаны и/или не определены в примерах, но подпадают под объем притязаний того, что определено в формуле изобретения.

Таким образом, нижеследующие примеры описывают изобретение более подробно, но не ограничивают изобретение и его объем, как заявлено.

5 Примеры

Пример 1: Исследование ONWARD

Дизайн

Пациенты в возрасте 18 - 65 лет имели право участвовать в исследовании ONWARD, если они соответствовали следующим критериям:

- 10 — диагноз РРРС или ВПРС с рецидивами (критерии Макдональда 2005 года) 4;
- лечение посредством ИФН- β в течение ≥ 48 последовательных недель перед скринингом с ≥ 1 рецидивом РС в течение этого периода;
- клиническая стабильность (кроме рецидивов) в течение 28 дней
- 15 до скрининга;
- расширенная шкала оценки статуса инвалидизации (EDSS) 1,0 - 5,5;
- нормальные гематологические параметры в течение 28 дней от
- исходного уровня (1-й день рандомизации), определяемые как: тромбоциты, 140–450 $\times 10^3/\text{мкл}$; абсолютное количество нейтрофилов 2,03 – 8,36 $\times 10^3/\text{мкл}$;
- 20 абсолютное количество лимфоцитов 1,02 - 3,36 $\times 10^3/\text{мкл}$; количество лейкоцитов 4,1–12,3 $\times 10^3/\text{мкл}$; гемоглобин 11,6–16,2 г/дл;
- Переход от одной терапии ИФН- β к другой был разрешен за 48 недель до скрининга, если пациент находился на стабильной схеме текущего ИФН- β за ≥ 3 месяца до скрининга.
- 25 • Пациенты были исключены, если у них было инфекционное или иммунодефицитное заболевание, ранее они получали иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию, или если они были беременны, кормили грудью или отказались от использования контрацепции во время исследования у.
- В исследовании должна была быть применена доза таблеток
- 30 кладрибина 3,5 мг/кг, добавленная к существующей терапии ИФН- β .
- Все анализы были ретроспективными и не были предварительно определены, не было проведено никаких корректировок множественности для полученных значений p . Все сравнения, где значение p было менее 0,05 при статистическом тестировании следует рассматривать как номинально значимые.

См. фигуру 1: Дизайн исследования ONWARD

Введение

В исследовании CLARITY таблетки кладрибина, назначаемые в течение краткосрочных курсов лечения ежегодно в течение 2 лет пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC), значительно улучшили клинические и MPT результаты. В двухлетнем расширенном исследовании CLARITY клинические преимущества начального 2-летнего лечения кладрибином (3,5 мг/кг массы тела), указанные в CLARITY, оказались длительными у пациентов, которые были повторно рандомизированы для приема плацебо без дальнейшего активного лечения. Исследование ONWARD подтвердило безопасность и переносимость таблеток кладрибина (3,5 мг/кг), вводимых как дополнение к терапии интерфероном- β (ИФН- β) в качестве первичной конечной точки у пациентов, у которых был по меньшей мере один рецидив на ИФН- β . Исследование ONWARD также подтвердило эффективность в качестве вторичной цели и показало аналогичные преимущества для таблеток кладрибина 3,5 мг/кг, добавленных к ИФН- β , у пациентов с рецидивирующим РС (PPC). Тем не менее, в исследование ONWARD были набраны пациенты с PPC, (Фигура 1 ниже), при этом пациенты имели право на участие в исследовании, если у них был PPPC или вторично-прогрессирующий РС (ВППС) с рецидивами. Включение пациентов с ВППС в ONWARD дало возможность подтвердить эффективность лечения таблетками кладрибина 3,5 мг/кг по сравнению с плацебо, добавленными к ИФН- β , у этих пациентов. Первоначальная цель состояла в том, чтобы подтвердить эффект таблеток кладрибина 3,5 мг/кг у пациентов с ВППС или PPPC в исследовании ONWARD.

Таблица 1: Демография пациентов и характеристики заболеваний для пациентов, классифицированных как ВПРС или РРРС (общая популяция ITT)				
	Пациенты с ВПРС N=26 ^a		Пациенты с РРРС N=171 ^a	
	Плацебо + ИФН-β N = 9	Таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β N = 17	Плацебо + ИФН-β N = 48	Таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β N = 123
Возраст, годы; средний (SD)	39.9 (10.1)	41.1 (11.3)	40,2 (10.0)	38.1 (10.0)
Женщины, n (%)	5 (55.6)	10 (58.8)	37 (77.1)	84 (68.3)
Длительность заболевания, годы; средняя (SD)	8.63 (5.15)	8.22 (5.85)	8.18 (6.50)	6.50 (4.85)
До применения DMD, n (%)	9 (100.0)	17 (100.0)	48 (100.0)	123 (100.0)
Рецидивы за 12 месяцев до начала исследования, n (%)				
0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
1	8 (88.9)	10 (58.8)	28 (58.3)	96 (78.0)
2	1 (11.1)	6 (35.3)	16 (33.3)	24 (19.5)
≥3	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (6.3)	3 (2.4)
Шкала EDSS на момент включения в исследование				
Средняя (SD)	4.39 (0,42)	4.18 (1.33)	2.80 (1.11)	2.69 (1,09)
Количество поражений T1 Gd+ на момент включения в исследование				
Среднее (SD)	0.1 (0,3)	1,5 (4.8)	1,0 (3.1)	0.9 (3.6)
Количество поражений T2 на момент включения в исследование				
Среднее (SD)	37.8 (26.7)	38.3 (28.8)	32.5 (19.2)	32.7 (21.6)
Объем поражений T2 (см ³)				
Средний (SD)	10,15 (8,60)	12.46 (14,33)	13,58 (16.54)	10,33 (10,73)

EDSS, расширенная шкала оценки статуса инвалидизации; Gd+, усиливающий гадолиний; РРРС, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз; - SD, стандартное отклонение; ВПРС, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

5 ^aОбщее количество N групп плацебо и 3,5 мг/кг кладрибина, за исключением группы 5,25 мг/кг кладрибина в популяции ITT (пациенты, рандомизированные по исходным и измененным протоколам)

Клиническая эффективность

У пациентов с ВПРС и у пациентов с РРРС, которые получавшие лечение таблетками кладрибина 3,5 мг/кг, было продемонстрировано номинально статистически значимое снижение частоты рецидивов в годовом показателе по сравнению с плацебо. У пациентов с ВПРС годовой показатель частоты рецидивов составил 0,03 (95% CI: 0,00–0,24) для пациентов, получавших кладрибин 3,5 мг/кг + ИФН-β и 0,30 (95% CI 0,13–0,73) для тех, кто получал плацебо + ИФН-β. У пациентов с ВПРС, которых лечили кладрибином вероятность квалификационного рецидива была на 89% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо (Фигура 2).

См. фигуру 2: Квалификационная частота рецидивов (в годовом исчислении, скорректированная) у пациентов с ВПРС, получавших таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β или плацебо + ИФН-β в ONWARD (снижение риска у пациентов с ВПРС на 89%, которых лечили кладрибином плацебо по сравнению с плацебо).

В отличие от этого, у пациентов с РРРС частота рецидивов в годовом исчислении составила 0,15 (95% CI: 0,11–0,22) для пациентов, получавших кладрибин 3,5 мг/кг + ИФН-β и 0,31 (95% CI 0,21–0,45) для тех, кто получал плацебо + ИФН-β. Таким образом, у пациентов с РРРС, получавших кладрибин, вероятность квалифицированного рецидива была только на 50% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо (Фигура 3).

См. фигуру 3. Квалификационная частота рецидивов (в годовом исчислении, скорректированная) у пациентов с РРРС, получавших таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β или плацебо + ИФН-β в ONWARD (снижение риска на 50% для пациентов с РРРС, получавших кладрибин по сравнению с плацебо).

Прогрессирование инвалидизации

Не наблюдали никакого эффекта от лечения для подгрупп с ВПРС или РРРС ни в течение времени до 3-месячном, ни 6-месячном подтвержденном прогрессировании EDSS (не показано). Эти результаты аналогичны тем, которые наблюдают в общей популяции исследования ONWARD и могут отражать небольшое количество пациентов в исследовании.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ)

У пациентов как с ВПРС, так и с РПРС, лечение таблетками кладрибина 3,5 мг/кг было связано со снижением среднего числа поражений T1 Gd+ и среднего числа активных поражений T2 (Таблица 2 ниже).

Таблица 2: Результаты МРТ пациентов, классифицированных как ВПРС или РПРС				
	Пациенты с ВПРС N=26 ^a		Пациенты с РПРС N=171 ^a	
	Плацебо + ИФН-β N = 9	Таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β N = 17	Плацебо + ИФН-β N = 48	Таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β N = 123
Среднее количество новых поражений T1 Gd+ на пациента на сканирование				
Среднее (SD)	0.67 (2.00)	0.13 (0.55)	0,29 (0.64)	0.05 (0,31)
Среднее количество поражений T2 на пациента на сканирование				
Среднее (SD)	0.59 (1.66)	0,29 (0.52)	1.31 (2.36)	0.58 (1,40)

5

Gd+, усиливающий гадолиний; РПРС, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз; - SD, стандартное отклонение; ВПРС, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

^aОбщее количество N групп плацебо и 3,5 мг/кг кладрибина, за исключением группы 5,25 мг/кг кладрибина в популяции ИТТ (пациенты, рандомизированные по исходным и измененным протоколам)

Пример 2: Исследование ППРС

Основная цель

Для подтверждения эффективности кладрибина по сравнению с плацебо в отсроченном 6-месячном подтвержденном прогрессировании инвалидизации у субъектов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС).

15

Вторичные цели

Основные второстепенные задачи:

• Подтвердить эффективность кладрибина по сравнению с плацебо при дополнительных измерениях прогрессирования инвалидизации у субъектов с ППРС;

• Подтвердить эффективность кладрибина по сравнению с плацебо при измерениях прогрессирования заболевания с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ППРС.

Цель безопасности:

• Подтвердить безопасность и переносимость лечения пероральным кладрибином по сравнению с плацебо у субъектов с ППРС.

Методология:

Это рандомизированное, двойное слепое, с двумя параллельными группами, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, чтобы подтвердить эффективность и безопасность перорального приема кладрибина по сравнению с плацебо у пациентов с ППРС.

Это исследование включает период скрининга, за которым следует двухлетний период двойного слепого лечения с посещениями, проводимыми в месяцы 0, 1, 3, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 18, 21 и 24, за которым следует 12-месячный период безопасности.

Субъекты рандомизированы на лечение в соотношении 1:1. Субъектам, получающим кладрибин, назначают рекомендованную кумулятивную дозу 3,5 мг/кг массы тела в течение 2 лет (в зависимости от соответствия критериям повторного лечения: во время второго ежегодного курса лечения у субъектов должен быть подсчет лимфоцитов согласно общей терминологии критериев нежелательных явлений [СТСАЕ] степень 0 или 1), вводимую в виде 1 курса лечения по 1,75 мг/кг в год.

Субъектам, получающим соответствующее плацебо, дают их таблетки по тому же графику, что и субъектам, получавшим кладрибин.

Оценки инвалидизации, в том числе оценки расширенной шкалы статуса инвалидизации, 25-футовый тест ходьбы на время и тест с 9 лунками и колышками осуществляют в течение всего периода лечения. Также будет проведена магнитно-резонансная томография. Безопасность оценивают с

помощью мониторинга побочных эффектов. Кроме того, часто оценивают результаты, сообщаемые пациентами, и результаты, сообщаемые клиницистами.

Первичная конечная точка: время до 6-месячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации на основе EDSS.

5 Ключевые вторичные конечные точки:

Ключевые вторичные конечные точки исследования включают в себя:

• Время до 3-месячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации на основе составного балла, определяемого как:

- 10 о 3-месячное подтвержденное прогрессирование EDSS и/или;
о 3-месячное подтвержденное ухудшение (> 20%) в 25-футовом тесте ходьбы на время (T25FW) по сравнению с исходным уровнем и/или;
о 3-месячное подтвержденное ухудшение (> 20%) в тесте с 9 лунками и колышками (9-HPT) по сравнению с исходным уровнем;

15 • Процентное изменение общего объема поражений на взвешенных изображениях T2 от исходного уровня до 24 месяца;

• Процентное изменение объема головного мозга с 6 по 24 месяц.

Конечные точки безопасности:

20 • Появление побочных эффектов, вызванных лечением (несерьезных побочных эффектов [ПЭ], серьезных побочных эффектов [СПЭ] и представляющих особый интерес побочных эффектов [AESI]) у субъектов, получающих кладрибин по сравнению с плацебо;

• Оценка лабораторных показателей (гематология и клиническая химия) у субъектов, получающих кладрибин по сравнению с плацебо.

Диагностика и ключевые критерии включения и исключения:

25 Критерии включения

• Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 51 года (включительно);

30 • Диагностика ППРС в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда, предпочтительно критериями Макдональда 2010 (Polman, 2011), и подтвержденными Экспертным комитетом по ППРС (PPMS AC);

• оценка по шкале EDSS от 2,5 до 5,5, включительно; субъекты с оценкой EDSS 2,0 имеют право, если задокументированный дефицит затрагивает либо пирамидную, либо мозжечковую функциональные системы;

• Время появления симптомов ППРС <15 лет для субъектов с оценкой по шкале EDSS в 5,5 при скрининге, или <10 лет для субъектов с оценкой по шкале EDSS в 5,0 или менее при скрининге.

Лекарственное средство: доза/способ введения/режим дозирования:

5 Таблетки кладрибина (10 мг) или соответствующее плацебо: 3,5 мг/кг массы тела, вводимые в течение 2 лет (т.е. 1 курс лечения 1,75 мг/кг в год), с последующим наблюдением в течение еще 12 месяцев для обеспечения безопасности. Каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, 1 недели в начале первого месяца и 1 недели в начале второго месяца соответствующего
10 года. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых субъект получает 10 мг или 20 мг (1 или 2 таблетки) в виде однократной суточной дозы, в зависимости от массы тела.

Продолжительность исследования и лечения на субъекта:

15 Субъекты будут проходить скрининговые оценки с последующим двухлетним периодом лечения. Затем последуют дополнительные 12 месяцев безопасности.

Исходная информация

20 Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин, 2-CdA) является синтетическим хлорированным нуклеозидным аналогом встречающегося в природе нуклеозида дезоксиаденозина (Beutler, 1992), который после внутриклеточной активации до его трифосфатной формы, как было показано, действует путем избирательного истощения Т-клеток и В-клеток. Внутриклеточный метаболизм кладрибина играет важную роль в общей эффективности и безопасности кладрибина и, вероятно, является наиболее важным непочечным путем выведения кладрибина.
25 Кладрибин почти одинаково распределяется между плазмой и цельными клетками крови и способен проникать через гематоэнцефалический барьер на 25% (Liliemark, 1992; Kearns, 1994).

30 Кладрибин имеет короткий период полувыведения вместе с пролонгированным фармакодинамическим (ФД) действием на специфические иммунные клетки; наиболее заметно обратимое снижение количества Т-клеток и В-клеток. Постепенное восстановление количества лимфоцитов происходит без запуска гомеостатического расширения остаточных подтипов лимфоцитов, потенциально связанных с восстановительной активностью или аутоиммунитетом, наблюдаемыми с некоторыми другими лекарственными

средствами, модифицирующими заболевание (DMDs), используемыми при РС (Jones, 2013; Zwang, 2014; Willis, 2015). Этот фармакокинетический (ФК)/ФД профиль приводит к уникальной позологии для перорального лекарственного средства в области РС, с короткими курсами лечения, назначаемыми в начале 1-го и 2-го года (всего до 20 дней лечения).

Предпочтительная кумулятивная доза кладрибина составляет 3,5 мг/кг массы тела в течение 2 лет (как утверждено для показания рецидивирующе-ремиттирующего РС (PPPC)), предпочтительно вводимая в виде 2 курсов лечения (т.е., 1,75 мг/кг в год). После завершения 2 курсов лечения, дальнейшее лечение кладрибином в 3-м и/или 4-м году в настоящее время не считается необходимым, но может рассматриваться как вариант при ППРС и/или ВПРС.

Кладрибин показал доказанную эффективность при рецидивирующем РС (PPC). Это клиническое исследование является частью общей стратегии развития перорального кладрибина для расширения показания к маркировке, чтобы включить не только субъектов с рецидивирующим РС, но также и с ППРС, из-за высокой неудовлетворенной медицинской потребности в этом показании. Хотя ППРС составляет только от 10% до 15% случаев РС (Miller, 2007), отсутствие широкодоступной доказанной эффективной пероральной терапии особо выделяет неудовлетворенную медицинскую потребность.

Результаты исследований перорального приема кладрибина в фазе II/III позволили получить данные о клинической эффективности как индивидуально, так и в рамках комплексного анализа, свидетельствующие о высокой эффективности перорального кладрибина у субъектов с активным заболеванием во всем клиническом спектре PPC. Исследование CLARITY продемонстрировало надежную клиническую и MPT-эффективность в популяции, включающей как не проходивших лечение, так и получавших лечение при PPPC. Анализ CLARITY и CLARITY EXT показал, что эффективность кладрибина в уменьшении рецидивов и замедлении прогрессирования EDSS сохраняется в течение по меньшей мере 2 дополнительных лет после терапии после 2 коротких курсов лечения с рекомендуемой дозой 3,5 мг/кг. Исследование ORACLE PC показало постоянную клиническую и MPT-эффективность, при этом кладрибин уменьшал превращение субъектов с клинически изолированным синдромом (КИС) в клинически определенный РС и РС Макдональда 2005. ONWARD не был полностью разработан для формального доказательства эффективности, но для

оценки профиля безопасности и эффективности кладрибина в качестве дополнительной терапии к интерферону (ИФН)- β ; тем не менее, данные об эффективности подтверждают результаты исследования CLARITY в популяции пациентов с РРС. Для всех вышеперечисленных исследований доза кладрибина в 5,25 мг/кг (а в случае некоторых дополнительных исследований, 2 более высокие дозы: 7,0 мг/кг и 8,75 мг/кг) не добавила каких-либо клинически значимых преимуществ по сравнению с дозой 3,5 мг/кг. Значительная эффективность кладрибина в конечных точках МРТ подчеркивает противовоспалительные свойства кладрибина.

Предполагается, что селективное истощение лимфоцитов, в том числе В-клеток, играет важную роль в ранней стадии ППРС. Окрелизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, которое нацеливается на поверхностную молекулу CD20 на В-клетках, вызывая их истощение, недавно было одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для лечения пациентов с РППС и ранним ППРС; регистрации было отказано в Европе. В настоящее время никакие другие средства не доступны для клинического применения при раннем ППРС.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что В-клетки и продукты, полученные из В-клеток, могут способствовать хроническому прогрессированию рассеянного склероза (Fereidan-Esfahani, 2015). При РППС и вторично-прогрессирующем РС (ВППС), и у большинства пациентов с ППРС, клонально-расширенные В-клетки, секвестрированные в компартменте центральной нервной системы (ЦНС), продуцируют олигоклональные полосы и далее клонально расширяются в пределах поражений. Недавние результаты предполагают, что менингеальные В-клеточные инфильтраты, возможно, организованные в В-клеточных фолликулоподобных структурах, могут быть нишей, поддерживающей патогенную функцию В-клеток ЦНС (Magliozzi, 2007). При прогрессирующих формах РС накопление менингеальных и периваскулярных В-клеток часто совмещается с активированными Т-клетками и макрофагами, и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эти конгломераты менингеальных иммунных клеток связаны с образованием корковых повреждений, демиелинизацией и активацией микроглии. Кладрибин является хорошим потенциальным лекарственным средством для лечения ППРС благодаря его высокой эффективности, продемонстрированной у субъектов с

PPC и КИС, и его способности селективно нацеливаться на В-клетки и Т-клетки, как на периферии, так и, возможно, в ЦНС, поскольку обнаружено, что кладрибин может проникать через гематоэнцефалический барьер и поступать в головной мозг независимо от трансудации. Сверх того, предыдущие данные по парентеральному кладрибину при хроническом РС показали тенденции в эффективности МРТ (Т1-взвешенный с усилением гадолинием [T1 Gd+]) (Rice, 2000; подробности см. в Разделе 5.2). Поэтому спонсор разработал это клиническое исследование, чтобы подтвердить эффекты кладрибина у пациентов с ППРС. Данные этого исследования используют для расширения показаний к применению кладрибина для пациентов с ППРС.

См. фигуру 4 Схема дизайна исследования для ППРС

Таблица 3: Обширные исследования ППРС: Сравнение ключевых критериев включения, исходных характеристик и результатов

Исследование/ Лекарственное средство исследования	n	Возраст участника ----- EDSS	Фактич. средн. возраст ----- Средн. EDSS	Исходн. Уровень % T1 Gd+ сканы	СМЖ+ на исходн. уровне	Конечн. точка	% с CDP плацебо	% с CDP лекарств. средства исследования	Прогрессирование EDSS общее CP (95% ДИ)
PROMISE глатирамера ацетат	943	30-65 ----- 3.0-6.5	50.4 ----- 4.9	14%	78.4% (не требуется)	CDP (3) месяц 12	22% 40%	22% 41%	0.87 (0.71-1.07) P=0.1753
OLYMPUS ритуксимаб	439	18-65 ----- 2.0-6.5	49.9 ----- 4.8	25%	Требуется	CDP (3) Неделя 48 Неделя 96	19.3% 38.5%	20.2% 30.2%	0.77 (0.55-1.09) P=0.14
						CDP (3) неделя 96	30.4%	27.3%	P=0.59
INFORMS финголимод	654	25-65 ----- 3.5-6.0	48.5 ----- 4.67	13%	Требуется	CDP (3)	58.7%	54.3%	0.88 (0.80-1.12) P=0.21
						EDSS	80.3%	77.2%	0.95 (0.80-1.12) P=0.544
ORATORIO окрелизумаб	725	18-55 ----- 3.0-6.5	44.7 ----- 4.7	~25%	Требуется	CDP (3)	~18.9% 39.3%	~13.2% 32.9%	0.76 (0.59-0.98) P=0.0321
						CDP (6) Месяц 12 Неделя 120	~21.4% 35.7%	~15.2% 29.7%	0.75 (0.58-0.98) P=0.0365

CDP= подтвержденное прогрессирование EDSS, СМЖ= спинномозговая жидкость, EDSS= расширенная шкала оценки статуса инвалидности, HR= отношение рисков, ППРС= первично-прогрессирующий рассеянный склероз, T1 Gd+=T1-взвешенный усиленный гадолинием. Для ORATORIO: доля субъектов с CDP на 12-м месяце, полученное из KM, (Montalban, 2017). Источник: (PROMISE) Wolinsky, 2007, (OLYMPUS) Hawker, 2009, (INFORMS) Lublin, 2016, (ORATORIO) Montalban, 2017.

Основываясь на нашем опыте, мы полагаем, что более молодая популяция с ППРС с более высокой активностью МРТ может быть более подходящим для лечения, в особенности с высокой воспалительной нагрузкой и, следовательно, с высокой остальной неудовлетворенной медицинской потребностью.

В заключение, на основании нашей оценки, путем включения исследуемой популяции с ППРС в возрасте <55 лет и с более низким EDSS, вероятность включения субъектов с воспалительным заболеванием увеличивается. Существует неудовлетворенная потребность в лекарственных средствах, которые нацелены на ППРС на ранней стадии, до развития необратимой инвалидности. Проникновение кладрибина в ЦНС (Liliemark, 1997) и его предполагаемое действие за пределами гематоэнцефалического барьера дает сильное дальнейшее обоснование для этого исследования, так как считается, что патофизиология прогрессирующего РС включает воспаление в ЦНС.

Дозировка и введение

Рандомизированным субъектам вводят перорально кладрибин или соответствующее плацебо слепым способом, 2 раза в год курсами лечения в течение периода лечения.

Первую дозу вводят на месте, а лечение в течение следующих 3-4 дней принимается пациентом дома.

Рекомендованная кумулятивная доза кладрибина составляет 3,5 мг/кг массы тела в течение 2 лет, вводится в виде 1 курса лечения по 1,75 мг/кг в год. Каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, 1 недели в начале первого месяца (основной уровень) и 1 недели в начале второго месяца (1 месяц), а затем во второй год в начале 12 и 13 месяцев. В зависимости от массы тела каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых субъект получает 10 мг или 20 мг (1 или 2 таблетки) в виде однократной суточной дозы.

После завершения 2 курсов лечения, в настоящее время считается, что дальнейшее лечение кладрибином не нужно в течение 3-х и/или 4-х лет. Тем не менее, повторное начало терапии в 3-м году может стать вариантом для дальнейшего улучшения состояния пациентов, в особенности пациентов с ППРС.

5 Предпочтительные критерии для начала и продолжения лечения

Количество лимфоцитов должно быть:

- нормальным до начала приема кладрибина в 1 году,
- по меньшей мере степень 0 или 1 АЧЛ до начала приема кладрибина во 2 году.

10 При необходимости курс лечения во 2 году можно отложить на срок до 6 месяцев, чтобы учесть восстановление лимфоцитов. Если это восстановление занимает более 6 месяцев, то пациент больше не должен больше получать кладрибин.

Доза кладрибина в неделю лечения по массе тела пациента в каждый год лечения		
Диапазон массы	Доза в мг (количество таблеток по 10 мг) в неделю лечения	
кг*	Неделя лечения 1	Неделя лечения 2
от 40 до < 50	40 мг (4 таблетки)	40 мг (4 таблетки)
от 50 до < 60	50 мг (5 таблеток)	50 мг (5 таблеток)
от 60 до < 70	60 мг (6 таблеток)	60 мг (6 таблеток)
от 70 до < 80	70 мг (7 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
от 80 до < 90	80 мг (8 таблеток)	70 мг (7 таблеток)
от 90 до < 100	90 мг (9 таблеток)	80 мг (8 таблеток)
от 100 до < 110	100 мг (10 таблеток)	90 мг (9 таблеток)
110 и выше	100 мг (10 таблеток)	100 мг (10 таблеток)

15 Субъекты должны принимать лекарственное средство в одно и то же время каждый день с водой; таблетки следует проглатывать целиком. Поскольку таблетки не покрыты оболочкой, их необходимо принимать сразу после извлечения из блистерной упаковки. Нет никаких ограничений относительно приема натошак; таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

20 Пропущенная доза должна быть принята, как только о ней вспомнят в тот же день в соответствии с графиком лечения.

Пропущенную дозу не нужно принимать вместе со следующей запланированной дозой на следующий день. В случае пропущенной дозы пациент должен принять пропущенную дозу на следующий день и продлить количество дней в этой неделе лечения. Если пропущены две последовательные

25

дозы, то применяют то же правило и продлевают количество дней в этой неделе лечения. Если пропущены две последовательные дозы, то применяют то же правило, и количество дней в неделе лечения увеличивают на два дня.

Пример 3

5 Также была оценена эффективность и безопасность перорального введения кладрибина, в конечном итоге многодозового введения, как описано в настоящей заявке, например, следуя протоколу лечения рецидивирующих форм РС, приведенному ниже:

Пероральный кладрибин в лечении рецидивирующих форм РС

10 Проведено исследование шестидесяти пациентов с рецидивирующими формами клинически определенного рассеянного склероза. Каждого пациента сначала обследуют на нормальное функционирование печени, почек и костного мозга, чтобы установить исходные значения.

15 Пациентов выбирают из мужчин или женщин в возрасте от 18 до 55 лет, у которых был один или несколько рецидивов в течение предшествующих 12 месяцев. Пациенты женского пола не являются беременными.

Пациентов распределяют случайным образом в одну из групп лечения, перечисленных в Таблице 1 ниже:

Таблица 1:

Группа	2-CdA
1	-
2	1,75 мг/кг
3	3,5 мг/кг

20 Каждый из пациентов в группах 2 и 3 получает 3 мг или 10 мг 2-CdA (1, 2 или 3 введения в сутки в зависимости от массы тела пациента) в комбинации с составом циклодекстрина, как описано в WO 2004/087101, Пример 3. Композиции составов кладрибина в таблетках по 3 мг или 10 мг 2-CdA, 25 содержащих гидроксипропил-бета-циклодекстрин перечислены в Таблице 2 ниже:

Таблица 2:

Название ингредиентов	Формула мг/таблетку	Формула мг/таблетку
Комплекс кладрибин-2- гидроксипропил-β-	153,75 эквивалентно 10 мг 2-	30,60 эквивалентно 3 мг 2-

циклодекстрин*	CdA	CdA
Порошок сорбита	44.25	68.4
Стеарат магния (растительного происхождения)	2.0	1,00
Всего	200.0	100

* кладрибин образует комплекс и лиофилизируется с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином в виде отдельного процесса, как описано в WO 2004/087101.

Схемы введения для индукционного периода в зависимости от массы тела
5 приведены ниже в Таблицах 3 и 4 для целевых доз 1,75 мг/кг и 3,5 мг/кг соответственно. Для поддерживающего периода, применим пример схемы приема из Таблицы 3.

Таблица 3:

Диапазоны массы пациентов (кг)			Общая целевая доза (кг), эквивалентная 1,75 мг/кг		Количество пилюль (10 мг)/индукционный период		
Мин	Средний диапазон	Макс	Мин	Макс	Месяц 1	Месяц 2	Всего
40	42.5	44.9	28	31.4	4	3	7
45	47.5	49.9	31.5	34.9	4	4	8
50	52.5	54.9	35	38.4	5	4	9
55	57.5	59.9	38.5	41.9	5	5	10
60	62.5	64.9	42	45.4	5	5	10
65	67.5	69.9	45.5	48.9	6	5	11
70	72.5	74.9	49	52.4	6	6	12
75	77.5	79.9	52.5	55.9	7	6	13
80	82.5	84.9	56	59.4	7	6	13
85	87.5	89.9	59.5	62.9	7	7	14
90	92.5	94.9	63	66.4	8	7	15
95	97.5	99.9	66.5	69.9	8	8	16
100	102.5	104.9	70	73.4	9	8	17
105	107.5	109.9	73.5	76.9	9	9	18
110	112.5	114.9	77	80.4	9	9	18
115	117.5	119.9	80.5	83.9	10	9	19

10

Таблица 4:

Диапазоны массы пациентов (кг)	Общая целевая доза (кг), эквивалентная 3,5 мг/кг	Количество пилюль (10 мг)/индукционный период
--------------------------------	--	---

Мин	Средний диапазон	Макс	Мин	Макс	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3	Месяц 4	Всего
40	42.5	44.9	56	62.9	4	4	3	3	14
45	47.5	49.9	63	69.9	4	4	4	4	16
50	52.5	54.9	70	76.9	5	4	4	4	17
55	57.5	59.9	77	83.9	5	5	5	4	19
60	62.5	64.9	84	90.9	6	5	5	5	21
65	67.5	69.9	91	97.9	6	6	5	5	22
70	72.5	74.9	98	104.9	6	6	6	6	24
75	77.5	79.9	105	111.9	7	7	6	6	26
80	82.5	84.9	112	118.9	7	7	7	6	27
85	87.5	89.9	119	125.9	7	7	7	7	28
90	92.5	94.9	126	132.9	8	8	7	7	30
95	97.5	99.9	133	139.9	8	8	8	8	32
100	102.5	104.9	140	146.9	9	8	8	8	33
105	107.5	109.9	147	153.9	9	9	9	8	35
110	112.5	114.9	154	160.9	10	9	9	9	37
115	117.5	119.9	161	167.9	10	10	9	9	38

В 1 группе пациенты получают плацебо в течение 4 месяцев, за которыми следует 8 месяцев без лечения.

Во 2 группе пациенты получают ежедневное пероральное введение кладрибина в течение приблизительно 5 дней в месяц в течение 2 месяцев (индукционный период) состава 2-CdA циклодекстрина, такого как общая эффективная доза, вводимая в конце первых 2 месяцев, составляющая приблизительно 0,7 мг/кг (общая доза около 1,75 мг/кг для биодоступности около 40%); за которым следует введение плацебо в течение 2 месяцев; после чего следует 8 месяцев без лечения.

В 3 группе пациенты получают ежедневное пероральное введение кладрибина в течение приблизительно 5 дней в месяц в течение 4 месяцев (индукционный период) состава 2-CdA циклодекстрина, такое как общая эффективная доза, вводимая в конце первых 4 месяцев, составляющая приблизительно 1,4 мг/кг (общая доза приблизительно 3,5 мг/кг для биодоступности около 40%); после чего следует 8 месяцев без лечения.

Начиная с 13 месяца, все 3 группы пациентов получают повторное лечение составом кладрибина циклодекстрина в течение приблизительно 5 дней в месяц в течение 2 месяцев (поддерживающий период) с более низкой дозой (такой как общая эффективная доза, вводимая в конце первых 2 месяцев, составляющая приблизительно 0,7 мг/кг), после чего следует 10 месяцев без лечения.

Наконец, начиная с 25 месяца, все группы пациентов получают повторное лечение составом кладрибина и циклодекстрина в течение приблизительно 5 дней в месяц в течение 2 месяцев (поддерживающий период) с более низкой дозой (такой как общая эффективная доза, вводимая в конце первых 2 месяцев, составляющая приблизительно 0,7 мг/кг), за которым следует более 10 месяцев без лечения.

Пациентов контролируют, чтобы определить, есть ли какое-либо прогрессирование или улучшение поражений головного мозга, связанных с прогрессированием рассеянного склероза, посредством МРТ сканирований и неврологического обследования, как описано в Miller и соавт., 1996, выше; Evans и соавт., 1997, выше; Sipe и соавт., 1984, выше; и Mattson, 2002, выше. Все пациенты имеют исходное и МРТ обследование (головной или спинной мозг, в соответствии с локализацией поражений) в 12 месяце.

Отслеживается прогрессирование инвалидизации пациента и время первого рецидива, также доля пациентов без рецидивов за 24 месяца.

У пациентов контролируют маркеры лимфоцитов и количество моноцитов.

У пациентов в группах 2 и 3 наблюдается уменьшение поражений головного мозга.

Данные показывают, что режим 2-CdA, состоящий в последовательности индукционного лечения и поддерживающего лечения, эффективен в уменьшении поражений головного мозга и не наблюдается серьезных побочных эффектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кладрибин для применения при пероральном лечении пациентов, страдающих от прогрессирующих форм рассеянного склероза, где указанный
5 кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе на пациента, по массе тела и на год лечения, причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг.

2. Кладрибин для применения по пункту 1, причем указанную
10 фиксированную дозу выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг.

3. Кладрибин для применения по пункту 1 и/или 2, где указанная фиксированная доза для пациента составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением $\pm 0,2$ мг/кг.

15 4. Кладрибин для применения по пункту 1, 2 и/или 3, где указанные прогрессирующие формы рассеянного склероза содержат первично-прогрессирующий рассеянный склероз и/или вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

20 5. Кладрибин для применения по пункту 1, 2, 3 и/или 4, где указанная прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

25 6. Кладрибин для применения по пункту 1, 2, 3 и/или 4, где указанная прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

30 7. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам в возрасте от 18 до 65 лет.

8. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам в возрасте от 18 до 51 года.

5 9. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам в возрасте от 12 до 51 года.

10 10. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам женского пола и/или пациентам мужского пола.

15 11. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный пациент имеет высокую активность заболевания (HDA) и/или которому диагностировали высокую активность заболевания.

20 12. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам, не проходившим лечение кладрибином и/или модифицирующими болезнь лекарственными средствами, кроме кладрибина.

25 13. Кладрибин для применения по одному или нескольким пунктам 1 - 11, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам, которые ранее получали кладрибин и/или модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина.

30 14. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения пациентам, также получающим одно или несколько модифицирующих болезнь лекарственных средств, кроме кладрибина.

15. Кладрибин для применения по одному или нескольким пунктам 12-14, где указанные модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина выбирают из группы, включающей в себя:

Интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®),
Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
Регинтерферон бета 1a (например, Plegridy®),
Алемтузумаб (например, Lemtrada®),
5 Даклизумаб (например, Zinbryta®),
Диметилфумарат (например, Tecfidera®),
Финголимод (например, Gilenya®),
Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и
10 Терифлуномид (например, Aubagio®).

16. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения
каждому пациенту в фиксированной дозе для каждого пациента, по массе тела и
15 на год лечения, причем указанную фиксированную дозу выбирают из диапазона
от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до
2,0 мг/кг и в особенности составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным
отклонением +/- 0,2 мг/кг, и где указанную фиксированную дозу вводят
перорально указанному пациенту в течение двух смежных месяцев в течение
20 указанного года лечения.

17. Кладрибин для применения по пункту 16, где указанную
фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение двух
смежных месяцев, начиная с начала указанного года лечения.

18. Кладрибин для применения по пункту 16 и/или 17, где указанную
фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение одной
недели или двух недель, предпочтительно двух смежных недель, в каждый из
указанных двух смежных месяцев.

19. Кладрибин для применения по пункту 16, 17 и/или 18, где указанную
фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту в течение одной
недели или двух смежных недель, находящихся в начале каждого из указанных
двух смежных месяцев.

20. Кладрибин для применения по пункту 16, 17, 18 и/или 19, причем указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту, предпочтительно разделенную на соответствующее количество суточных доз, в течение 2 - 7 дней в продолжение указанной недели, или в течение 2 - 7 дней каждой из указанных недель.

21. Кладрибин для применения по пункту 16, 17, 18, 19 и/или 20, причем указанную фиксированную дозу вводят перорально указанному пациенту, предпочтительно разделенную на соответствующее количество суточных доз, в течение 4 - 5 дней в продолжение указанной недели, или в течение 4 - 5 дней каждой из указанных недель.

22. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в указанной фиксированной дозе для пациента, по массе тела и на год лечения, предпочтительно как описано в пунктах выше и/или ниже, и где лечение включает в себя один или несколько дополнительных лет лечения.

23. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в виде указанной фиксированной дозы для пациента, по массе тела и на год лечения, предпочтительно как описано в пунктах выше и/или ниже, и где лечение включает в себя два года лечения, предпочтительно по существу два одинаковых года лечения.

24. Кладрибин для применения по пункту 20 и/или 21, причем два указанных года лечения являются либо непосредственно смежными друг с другом, либо разделены интервалом от 1 до 10 месяцев.

25. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе на пациента, по массе тела и на год лечения,

а) причем указанную фиксированную дозу за год лечения выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, и в особенности составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением $\pm 0,2$ мг/кг,

б) причем указанный год включает в себя:

(i) период лечения в 2 месяца в начале указанного года лечения, причем указанную фиксированную дозу кладрибина вводят перорально примерно от 1 до примерно 7 дней каждого месяца, предпочтительно примерно от 1 до примерно 7 дней каждого месяца в начале каждого месяца, указанную фиксированную дозу делят на суточные дозы от 5 до 20 мг кладрибина,

(ii) период без приема кладрибина, длящийся 10 месяцев, в течение которого не вводят кладрибин.

26. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому пациенту в фиксированной дозе на пациента, по массе тела и на год лечения,

а) причем указанную фиксированную дозу за год лечения выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 4,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,5 мг/кг до 2,0 мг/кг, и в особенности составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением $\pm 0,2$ мг/кг,

б) причем указанный год включает в себя:

(iii) период лечения в 2 месяца в начале указанного года лечения, причем указанную фиксированную дозу кладрибина вводят перорально от 3 до 5 дней каждый месяц в начале каждого месяца, указанную фиксированную дозу делят на суточные дозы 10 или 20 мг кладрибина,

(iv) период без приема кладрибина, длящийся 10 месяцев, в течение которого не вводят кладрибин.

27. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанное пероральное лечение пациентов, страдающих от первично-прогрессирующего рассеянного склероза и/или пациентов, страдающих от вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения каждому

пациенту в фиксированной дозе для каждого пациента, по массе тела и на год лечения, где указанная фиксированная доза для пациента составляет 1,75 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением $\pm 0,2$ мг/кг, и где указанное лечение включает в себя по меньшей мере два года лечения, предпочтительно два года лечения.

28. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где лечение включает в себя два года лечения, которые по существу являются смежными друг с другом, или разделены посредством интервала от 1 до 10 месяцев, предпочтительно от 1 до 6 месяцев.

29. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно включает в себя последующий год лечения, а) причем указанную фиксированную дозу за год лечения выбирают из диапазона от 0,75 мг/кг до 2,0 мг/кг, предпочтительно выбирают из диапазона от 1,0 мг/кг до 1,5 мг/кг, и в особенности она составляет 0,8 мг/кг за год лечения с максимальным отклонением $\pm 0,2$ мг/кг,

б) где указанный последующий год лечения включает в себя:

(v) период лечения в 1 месяц или 2 месяца в начале указанного года лечения, причем указанную фиксированную дозу кладрибина вводят перорально от 3 до 5 дней каждый месяц в начале каждого месяца, указанную фиксированную дозу делят на суточные дозы 10 или 20 мг кладрибина,

(vi) период без приема кладрибина, длящийся 11 или 10 месяцев соответственно, в течение которого не вводят кладрибин.

30. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где лечение включает в себя один или два года лечения как описано в пунктах выше и/или ниже, по выбору плюс дополнительный последующий год лечения как описано в пункте 26 или 29, за которым следует по меньшей мере один год, предпочтительно по меньшей мере 2 года, в которые указанным пациентам не вводят кладрибин.

31. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения в виде жидкости, таблетки или капсулы.

5 32. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения в виде таблетки, предпочтительно таблетки, содержащей приблизительно 10 мг кладрибина.

10 33. Кладрибин для применения по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанный кладрибин предназначен для перорального введения в виде таблетки, содержащей 10 мг кладрибина в форме смеси кладрибина, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина и комплексов кладрибин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, где весовое соотношение кладрибина к 2-гидроксипропил- β -циклодекстрину составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:16,
15 предпочтительно от 1:13 до 1:15.

34. Способ лечения пациентов с диагнозом прогрессирующих форм рассеянного склероза, указанный способ включает в себя пероральное введение
20 указанным пациентам кумулятивной дозы кладрибина приблизительно 3,5 мг/кг массы тела, с максимальным отклонением $\pm 0,4$ мг/кг, в течение 2 лет, вводимой в виде 1 курса лечения приблизительно 1,75 мг/кг $\pm 0,2$ мг/кг в год, причем каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, одной в начале первого месяца и одной в начале второго месяца соответствующего года
25 лечения.

35. Способ по пункту 34, где каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в которые указанный пациент получает 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения, предпочтительно в виде однократной суточной дозы, в
30 зависимости от массы тела соответствующего пациента.

36. Способ по пункту 35, где указанный пациент получает 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения в виде таблетки или капсулы, предпочтительно таблетки или капсулы, содержащей 10 мг кладрибина.

37. Способ по пункту 36, где указанный пациент получает 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения в виде таблетки или капсулы, содержащей 10 мг кладрибина в форме смеси кладрибина, 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина и комплексов кладрибин-2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, где весовое соотношение кладрибина к 2-гидроксипропил-β-циклодекстрину составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:16, предпочтительно от 1:13 до 1:15.

38. Способ по одному или нескольким пунктам 34 - 37, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

39. Способ по одному или нескольким пунктам 34 - 37, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

40. Способ по одному или нескольким пунктам 34 - 37, где прогрессирующая форма рассеянного склероза выбрана из группы, состоящей из первично-прогрессирующего рассеянного склероза и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, указанный способ включает в себя пероральное введение указанным пациентам кумулятивной дозы кладрибина приблизительно 3,5 мг/кг массы тела в течение 2 лет, вводимой в виде 1 курса лечения приблизительно 1,75 мг/кг, причем каждый курс лечения состоит из 2 недель лечения, одной в начале первого месяца и одной в начале второго месяца соответствующего года лечения.

41. Способ по пункту 40, где каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в которые указанный пациент получает 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения, предпочтительно в виде однократной суточной дозы, и предпочтительно в зависимости от массы тела соответствующего пациента.

42. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где возраст указанных подлежащих лечению пациентов составляет от 18 до 65 лет.

43. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где возраст указанных подлежащих лечению пациентов составляет от 18 до 51 года.

5 44. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где возраст указанных подлежащих лечению пациентов составляет от 12 до 51 года.

45. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами женского пола
10 и/или пациентами мужского пола.

46. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами, не получающими лечение кладрибином, и/или лекарственными средствами,
15 модифицирующими заболевание, кроме кладрибина.

47. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные пациенты являются пациентами, которые ранее получали кладрибин и/или модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина.
20

48. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты дополнительно получают одно или несколько модифицирующих болезнь лекарственных средств, кроме кладрибина.

25 49. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина выбирают из группы, включающей в себя:

Интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®),
Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
30 Регинтерферон бета 1a (например, Plegridy®),
Алемтузумаб (например, Lemtrada®),
Даклизумаб (например, Zinbryta®),
Диметилфумарат (например, Tecfidera®),
Финголимод (например, Gilenya®),

Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и
Терифлуномид (например, Aubagio®).

5 50. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения пациентам не вводят кладрибин в течение последующих 1 или 2 лет после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения.

10 51. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, в котором пациентам, которые завершили указанные 2 курса лечения по одному году каждый, дальнейшее лечение кладрибином не требуется и/или не назначается указанным пациентам в последующие годы 3 и 4.

15 52. Способ лечения пациентов, страдающих от прогрессивных форм рассеянного склероза, включающий в себя пероральное введение указанному пациенту таблеток или капсул, содержащих приблизительно 10 мг кладрибина каждая, где указанные таблетки или капсулы вводятся в течение периода, называемого годом лечения, включающего следующую схему:

20 (i) курс лечения, длящийся 2 месяца, причем таблетки или капсулы кладрибина вводят перорально ежедневно в суточной дозе 10 или 20 мг кладрибина от 3 до 6 дней каждый месяц, предпочтительно в течение 4 или 5 дней каждого месяца, предпочтительно в 1-ю неделю соответствующего месяца (каждую неделю лечения);

25 (ii) за которым следует период без приема кладрибина, длящийся 10 месяцев, предпочтительно до конца 1-го года лечения, когда указанному пациенту не вводят кладрибин;

где пациентам с массой тела

- в пределах от 40 до менее 50 кг вводят

30 1) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

- в пределах от 50 до менее 60 кг вводят

1) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения, соответственно,

2) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

5 - в пределах от 60 до менее 70 кг вводят

1) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

10 - в пределах от 70 до менее 80 кг вводят

1) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

15 - в пределах от 80 до менее 90 кг вводят

1) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

20 - в пределах от 90 до менее 100 кг вводят

1) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

25 - в пределах от 100 до менее 110 кг вводят

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения,

30 - в пределах от 110 кг и выше вводят

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения указанного курса лечения,

2) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения указанного курса лечения.

53. Способ по пункту 52, где способ, кроме того, включает в себя по меньшей мере один последующий период, называемый дополнительным годом лечения, где указанный дополнительный год лечения по существу идентичен, или предпочтительно идентичен указанному режиму, называемому годовым лечением.

54. Способ по пункту 53, где указанный дополнительный год лечения является непосредственно смежным с указанной семой, называемой годом лечения, или между двумя годами лечения имеется интервал от 1 до 10 месяцев.

55. Способ по пункту 52 или 53, где способ, кроме того, включает в себя более одного последующего периода, называемого дополнительным годом лечения, предпочтительно два дополнительных года лечения, где все указанные годы лечения по существу являются одинаковыми, или предпочтительно одинаковыми, и где указанные дополнительные годы лечения являются непосредственно смежными друг с другом, или имеется интервал от 1 до 10 месяцев между по меньшей мере двумя из указанных дополнительных лет лечения.

56. Способ лечения пациентов, страдающих от прогрессивных форм рассеянного склероза, включающий в себя пероральное введение указанному пациенту таблеток или капсул, содержащих приблизительно 10 мг кладрибина каждая, где указанные таблетки или капсулы вводят в течение периода, называемого годом лечения, в соответствии со следующей схемой:

(i) первый курс лечения, длящийся 2 месяца, при котором таблетки или капсулы кладрибина вводят перорально ежедневно в суточной дозе 10 или 20 мг кладрибина от 3 до 6 дней каждый месяц, предпочтительно в течение 4 или 5 дней каждого месяца, предпочтительно в 1-ю неделю соответствующего месяца (неделя лечения);

(ii) за которым следует первый период без кладрибина, длящийся 10 месяцев, предпочтительно до конца первого года лечения, когда указанному пациенту не вводят кладрибин;

(iii) за которым следует второй курс лечения, длящийся 2 месяца, при котором таблетки или капсулы кладрибина вводят перорально ежедневно в суточной дозе 10 или 20 мг кладрибина от 3 до 6 дней каждый месяц, предпочтительно в течение 4 или 5 дней каждого месяца, предпочтительно в 1-ю неделю соответствующего месяца (неделя лечения); и

(iv) за которым следует второй период без кладрибина, длящийся 10 месяцев, предпочтительно до конца второго года лечения, когда указанному пациенту не вводят кладрибин, и где пациентам с массой тела

- в пределах от 40 до менее 50 кг вводят

1) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 4 таблетки или капсулы (40 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 50 до менее 60 кг вводят

1) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 5 таблеток или капсул (50 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 60 до менее 70 кг вводят

1) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 6 таблеток или капсул (60 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 70 до менее 80 кг вводят

1) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 80 до менее 90 кг вводят

1) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 7 таблеток или капсул (70 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 90 до менее 100 кг вводят

1) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 8 таблеток или капсул (80 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 100 до менее 110 кг вводят

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 9 таблеток или капсул (90 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

- в пределах от 110 кг и выше вводят

1) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 1-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно,

2) 10 таблеток или капсул (100 мг кладрибина) во 2-ю неделю лечения как 1-го, так и 2-го курса лечения, соответственно.

57. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные 10 мг или 20 мг кладрибина для перорального введения вводят пациенту в виде таблетки или капсулы, содержащей 10 мг кладрибина в форме смеси кладрибина, комплексы 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина и кладрибин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, где весовое соотношение кладрибина к 2-гидроксипропил- β -циклодекстрину составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:16, предпочтительно от 1:13 до 1:15.

58. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

59. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где прогрессирующая форма рассеянного склероза представляет собой вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

60. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты имеют возраст от 18 лет до 51 года или от 12 лет до 51 года.

5 61. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами женского пола и/или пациентами мужского пола.

10 62. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты являются пациентами, не получающими лечение кладрибином, и/или лекарственными средствами, модифицирующими заболевание, кроме кладрибина.

15 63. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные пациенты являются пациентами, которые ранее получали кладрибин и/или модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина.

20 64. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные подлежащие лечению пациенты дополнительно получают одно или несколько модифицирующих болезнь лекарственных средств, кроме кладрибина.

65. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где указанные модифицирующие болезнь лекарственные средства, кроме кладрибина выбирают из группы, включающей в себя:

25 Интерферон бета-1a, бета интерферон-1a (например, Avonex®, Rebif®),
Интерферон бета-1b, бета интерферон-1b (например, Betaferon®, Extavia®),
Регинтерферон бета 1a (например, Plegridy®),
Алемтумаб (например, Lemtrada®),
Даклизумаб (например, Zinbryta®),
30 Диметилфумарат (например, Tecfidera®),
Финголимод (например, Gilenya®),
Глатирамера ацетат (например, Copaxone®),
Натализумаб (например, Tysabri®) и
Терифлуномид (например, Aubagio®).

66. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где после завершения указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения пациентам не вводят кладрибин в течение последующих 1 или 2 лет после завершения
5 указанных 2 лет с указанными 2 курсами лечения.

67. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, при этом пациентам, которые завершили указанные 2 курса лечения по одному году каждый, дальнейшее лечение кладрибином не требуется и/или не назначается
10 указанным пациентам в последующие годы 3 и 4.

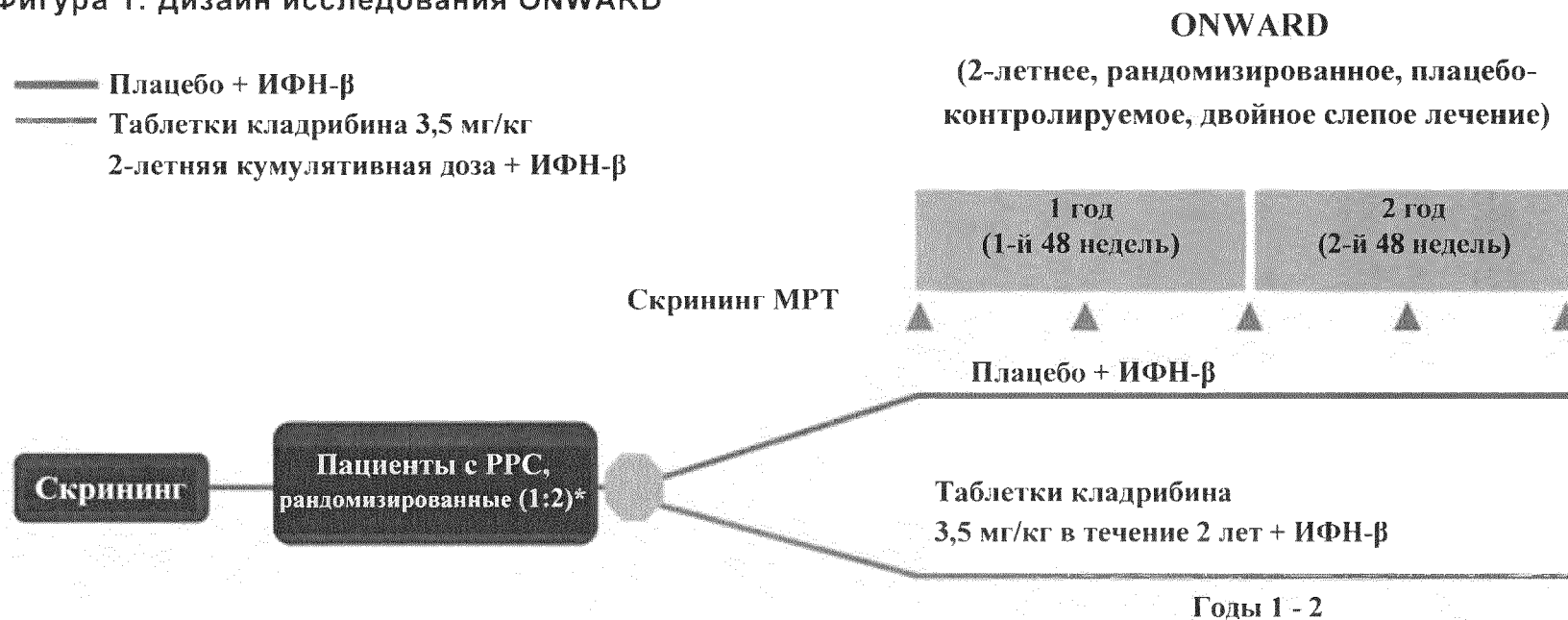
68. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, в котором пациентам, которые подлежат лечению, был поставлен диагноз прогрессирующих форм рассеянного склероза, предпочтительно выбранного из
15 группы, состоящей из первично-прогрессирующего рассеянного склероза и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, предпочтительно до начала лечения в соответствии со способом.

69. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, при
20 котором пациентам, подлежащим лечению, был поставлен диагноз первично-прогрессирующего рассеянного склероза, предпочтительно до начала лечения в соответствии со способом.

70. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, при
25 котором пациентам, подлежащим лечению, был поставлен диагноз вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, предпочтительно до начала лечения в соответствии со способом.

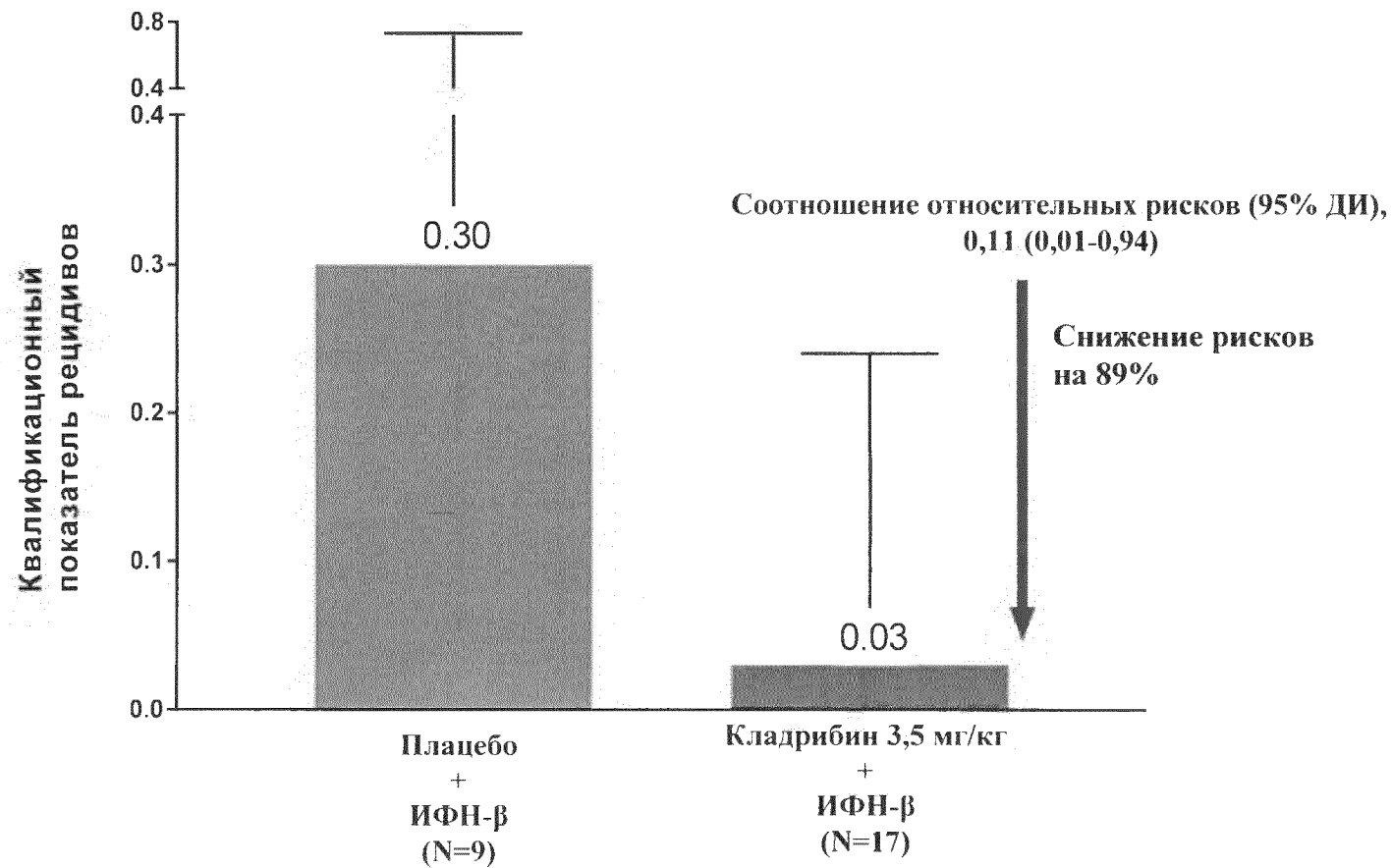
71. Способ по одному или нескольким из предыдущих пунктов, где
30 указанный пациент имеет высокую активность заболевания (HDA) и/или которому диагностировали высокую активность заболевания.

Фигура 1: Дизайн исследования ONWARD



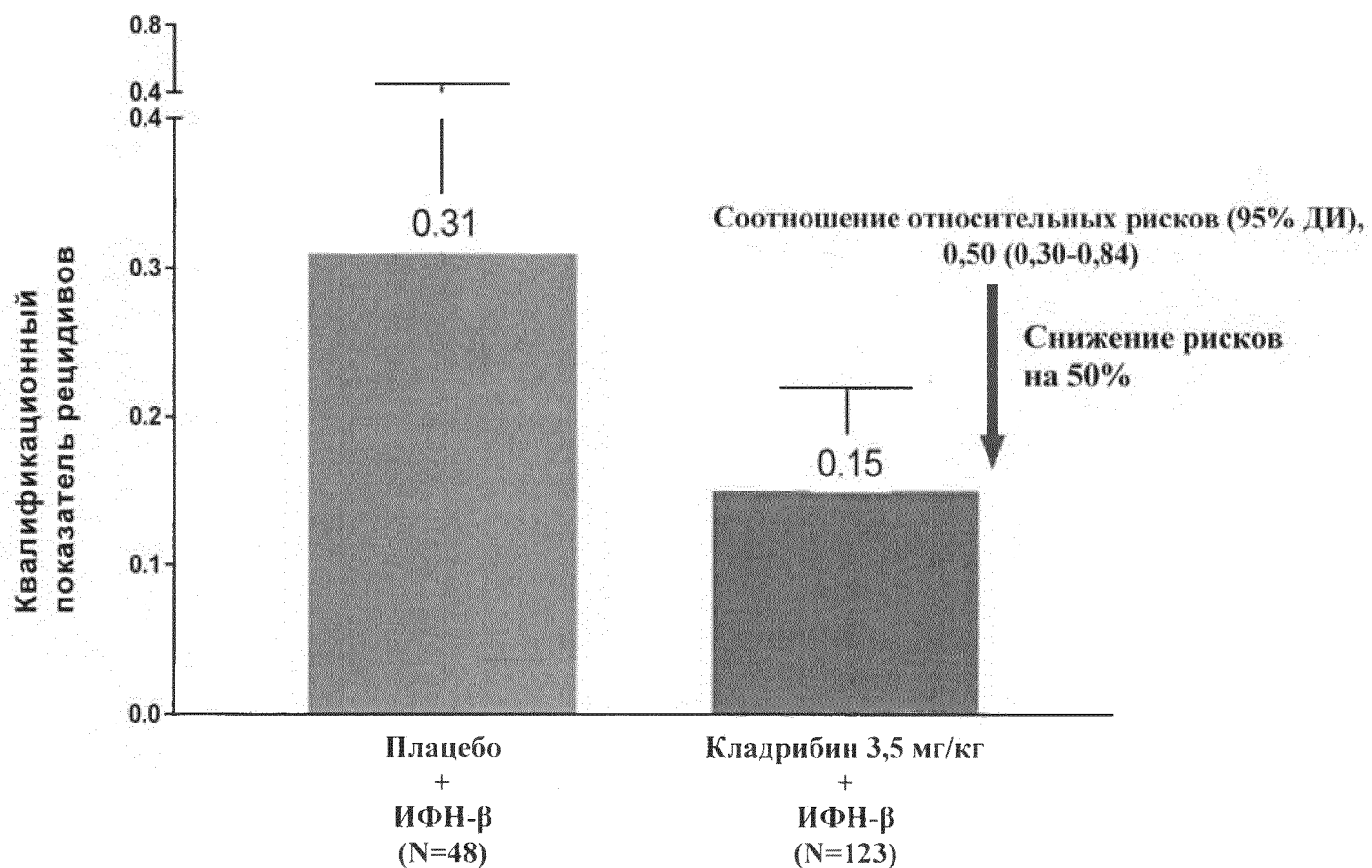
*до изменения начального протокола, исследование ONWARD включало в себя рандомизацию для лечения таблетками кладрибина 5,25 мг/кг (кумулятивная доза в течение 2 лет) + ИФН-β

Фигура 2: Квалификационный показатель рецидивов (в годовом исчислении, скорректированный) у пациентов с ВПРС, получавших таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β или плацебо + ИФН-β в ONWARD



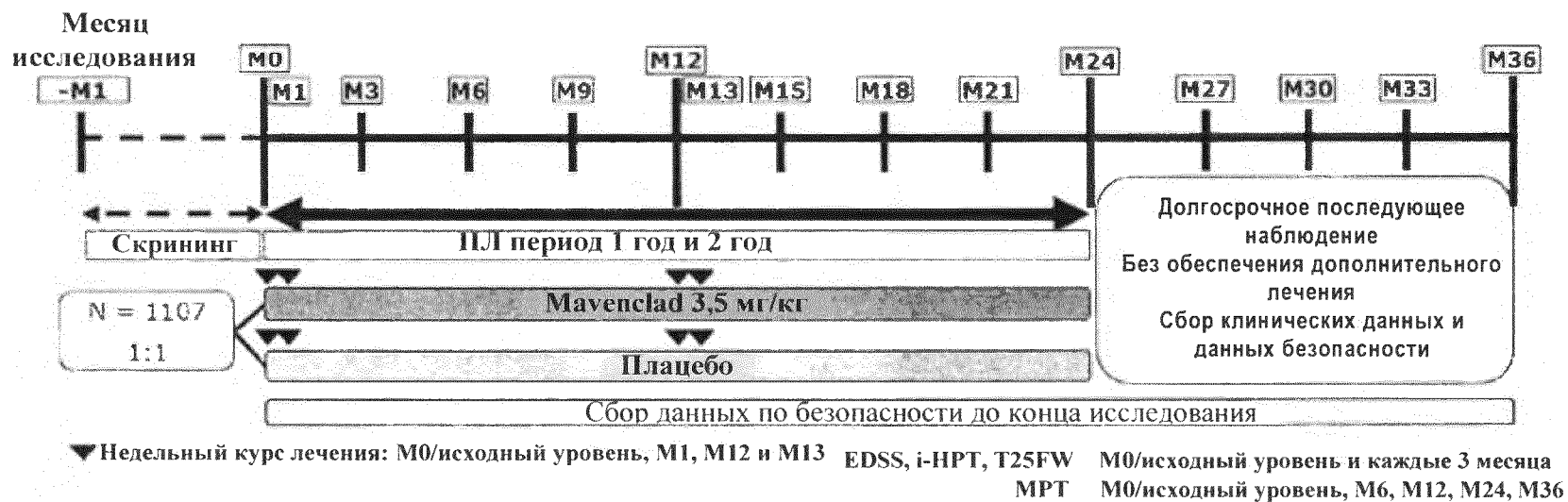
ДИ, доверительный интервал; ИФН-β, интерферон-β. ВПРС, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

Фигура 3. Квалификационный показатель рецидивов (в годовом исчислении, скорректированный) у пациентов с РРРС, получавших таблетки кладрибина 3,5 мг/кг + ИФН-β или плацебо + ИФН-β в ONWARD



ДИ, доверительный интервал; ИФН-β, интерферон-β. РРРС, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз

Фигура 4 Схема дизайна исследования



9-HPT= тест с 9 лунками и колышками, EDSS= расширенная шкала оценки статуса инвалидизации, MPT=магнитно-резонансная томография; T25FW= 25-футовая прогулка на время, ПЛ=период лечения.