

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190270 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.16

(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.07.19

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С
ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА

(31) 62/700,977; 62/730,184; 62/839,273
(32) 2018.07.20; 2018.09.12; 2019.04.26
(33) US
(86) PCT/IB2019/056198
(87) WO 2020/016850 2020.01.23
(71) Заявитель:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Дирофф Мартин, Митчелл Дэвид
(US), Папасулиотис Орестис (CH)
(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) Изобретение обеспечивает способы, композиции и медицинские наборы для лечения и профилактики рассеянного склероза с применением 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли согласно режимам дозирования.

202190270
A1

202190270

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА

5

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет по Предварительной патентной заявке США с порядковым номером 62/700,977, поданной 20 июля 2018 г.; Предварительной патентной заявке США с порядковым номером 62/730,184, поданной 12 сентября 2018 г.; и Предварительной патентной заявке США с порядковым номером 62/839,273, поданной 26 апреля 2019 г.; содержание каждой из них включено в настоящую заявку путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Изобретение обеспечивает способы, композиции и медицинские наборы для лечения и профилактики рассеянного склероза с применением 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли согласно режимам дозирования.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Рассеянный склероз представляет собой хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы и является распространенной причиной серьезной неврологической нетрудоспособности у совершеннолетних молодых людей. Приблизительно в 85 % пациентов с рассеянным склерозом изначально обнаруживают рецидивирующий рассеянный склероз, который характеризуется периодическими острыми приступами активизации болезни (мультифокальными воспалительными поражениями, рецидивами) и периодами ремиссии, которые состоят из частичного или полного выздоровления. С каждым новым рецидивом нетрудоспособность имеет склонность к накоплению.

[0004] Существует неудовлетворенная потребность в высокоэффективных и хорошо переносимых средствах терапии для пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом на всех стадиях заболевания. Раннее лечение с применением высокоэффективных, но безопасных модифицирующих течение болезни лекарств может быть очень благоприятным с точки зрения

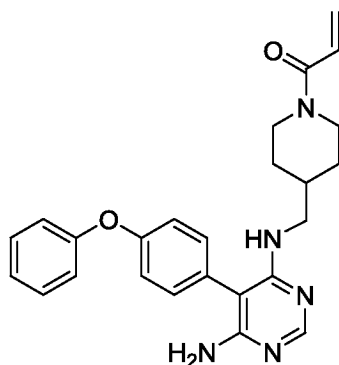
продолжительного качества жизни пациентов с рассеянным склерозом и могло бы замедлить процесс атрофии головного мозга, который сопровождается аксональное повреждение и потерю серого и белого вещества. Пероральный безопасный способ лечения пациентов с рассеянным склерозом при высокой активности болезни мог бы стать привлекательным вариантом лечения для пациентов, которые переходят на другой способ терапии. Существующие в настоящее время терапевтические подходы к лечению рассеянного склероза включают применение интерферона-бета, глатирамер ацетата, финголимода и натализумаба. Однако эти терапевтические средства не позволяют лечить всех пациентов и/или вызывают неблагоприятные побочные эффекты.

[0005] В Патентной заявке США US 2017/0136018 описываются способы лечения или профилактики рассеянного склероза с применением определенных соединений. Желательной является разработка конкретных протоколов дозирования для лечения и профилактики рассеянного склероза с применением определенных соединений.

[0006] Соответственно, существует потребность в новых терапевтических способах, которые бы обеспечивали улучшенную эффективность и/или снижение побочных эффектов при лечении рассеянного склероза. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и обеспечивает другие соответствующие преимущества.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Изобретение обеспечивает способы, композиции и медицинские наборы для лечения и профилактики рассеянного склероза с применением 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли согласно режимам дозирования. Соединение вводят пациенту перорально в количестве и с частотой введения дозы, выбранными таким способом, чтобы достигался улучшенный терапевтический эффект. Соединение 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он имеет международное непатентованное название эвобрутиниб и представлен Формулой I, которая имеет формулу:



Эвобрутиниб также известен под его научно-исследовательским кодом М2951. Пациенты, которые получают лечение с применением терапевтических способов, композиций и наборов, в оптимальном варианте являются взрослыми пациентами, и оптимальный способ относится к лечению взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза, при котором, например, эвобрутиниб вводят пациенту в каждый день недели на протяжении необходимого периода.

[0008] Авторами изобретения обеспечиваются способы, согласно которым соединение вводят пациенту перорально с приближением во времени к приему пациентом пищи. Кроме того, авторами изобретения обеспечиваются способы, согласно которым соединение вводят пациенту перорально, пациент находится в состоянии натошак. Было обнаружено, что пероральное введение эвобрутиниба пациенту с приближением во времени к приему пациентом пищи в результате обеспечивает значительное повышение биодоступности эвобрутиниба – значительное повышение биодоступности эвобрутиниба обеспечивает преимущество, которое состоит в возможности введения пациенту уменьшенного количества эвобрутиниба. По этой причине благоприятным может быть, например, режим дозирования, при котором первую единичную дозу, которая содержит эвобрутиниб, вводят пациенту во время приема пациентом завтрака утром, а вторую единичную дозу, которая содержит эвобрутиниб, вводят пациенту тогда, когда пациент ужинает вечером. Эта и другие особенности терапевтических способов подобно описываются ниже.

[0009] Соответственно, в одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли.

Суточное количество может быть введено однократной дозой (QD) или несколькими дозами, например, двумя дозами (BID). Дозы вводят в форме одной или нескольких таблеток или капсул. Способ также может характеризоваться, например, в зависимости от того, принимал ли пациент недавно пищу, например, в оптимальном варианте, если пациент принимал пищу (например, во время завтрака или ужина) на протяжении 1 часа до получения дозированной(ых) композиции(й).

[0010] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения дозированные композиции являются таблетками или капсулами. Способ также может характеризоваться, например, в зависимости от того, принимал ли пациент недавно пищу, например, в оптимальном варианте, если пациент принимал пищу (например, во время завтрака или ужина) на протяжении 1 часа до получения дозированной(ых) композиции(й), например, в режиме однократной суточной дозы.

[0011] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, однократной суточной дозы соединения Формулы I в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Одну дозу в сутки вводят пациенту в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения одну дозу в сутки вводят пациенту в форме однократной дозированной композиции, которая содержит соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами. Способ также может характеризоваться, например, в зависимости от того, принимал ли пациент недавно пищу, например, в оптимальном варианте,

если пациент принимал пищу (например, во время завтрака или ужина) на протяжении 1 часа до получения дозы один раз в сутки. Способ также может характеризоваться, например, особенностями суточной дозы соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, например, если суточная доза составляет приблизительно 75 мг соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг или его фармацевтически приемлемую соль. Такое введение два раза в сутки единичной дозы может обеспечивать преимущества, такие, как уменьшение колебания уровня в плазме крови активного ингредиента в течение всего дня путем введения первой единичной дозы утром и второй единичной дозы вечером. Единичную дозу вводят пациенту в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме стандартной единичной дозированной композиции, которая содержит соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами. Способ также может характеризоваться, например, в зависимости от того, принимал ли пациент недавно пищу, например, в оптимальном варианте, если пациент принимал пищу (например, во время завтрака или ужина) на протяжении 1 часа до получения единичной дозы. Способ также может характеризоваться, например, особенностями единичной дозы, например, если единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 35 мг или его фармацевтически приемлемую соль.

[0013] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем пациент принимает пищу в пределах приблизительно 1 часа от вышеупомянутого введения. Единичная доза

может быть, например, в форме таблетки или капсулы. Способ также может характеризоваться приближенностью во времени между вышеупомянутым введением и потреблением пациентом пищи. Например, в некоторых вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа после приема пациентом завтрака, а вторую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа после приема пациентом ужина. Как указано выше, было обнаружено, что пероральное введение эвобрутиниба пациенту с приближением во времени к приему пациентом пищи в результате обеспечивает значительное повышение биодоступности эвобрутиниба – значительное повышение биодоступности эвобрутиниба обеспечивает преимущество, которое состоит в возможности введения пациенту уменьшенного количества эвобрутиниба.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0014] Фигура 1 показывает блок-схему плана исследования действия однократных нарастающих доз (Часть 1) и исследование действия многократных нарастающих доз (Часть 2) эвобрутиниба в клиническом исследовании I фазы, как дополнительно описывается в Примере 1.

[0015] Фигура 2А представляет графики, на которых показано фармакокинетические данные для эвобрутиниба в форме среднего арифметического (SD) влияния эвобрутиниба на сыворотку в зависимости от времени после введения однократной дозы в 1-й день Части 1 (исследование действия однократных нарастающих доз), как дополнительно описывается в Примере 1.

[0016] Фигура 2В представляет графики, на которых показано фармакокинетические данные для эвобрутиниба в форме средней экспозиции эвобрутиниба в сыворотке в зависимости от времени в 1-й день и 14-й день Части 2 (исследование действия многократных нарастающих доз), как дополнительно описывается в Примере 1.

[0017] Фигура 3А представляет графики, на которых показаны отдельные значения нормализованного за дозой влияния эвобрутиниба (AUC и C_{max}) после введения однократной дозы в 1-й день Части 1 (исследование действия однократных нарастающих доз), как дополнительно описывается в Примере 1.

[0018] Фигура 3В представляет графики, на которых показаны отдельные значения нормализованного за дозой влияния эвобрутиниба (AUC и C_{max}) после

введения однократной дозы в 1-й день Части 2 (исследование действия многократных нарастающих доз), как дополнительно описывается в Примере 1.

[0019] **Фигура 3С** представляет графики, на которых показаны отдельные значения нормализованного за дозой влияния эвобрутиниба (AUC и C_{max}) после многократного введения доз в 14-й день Части 2 (исследование действия многократных нарастающих доз), как дополнительно описывается в Примере 1.

[0020] **Фигура 4** является графиком, который показывает связь между концентрацией эвобрутиниба и $\Delta\Delta Q_{TcF}$, как дополнительно описывается в Примере 1.

[0021] **Фигура 5** показывает блок-схему плана исследования эвобрутиниба у людей, которые страдают от рецидивирующего рассеянного склероза (РС) в клиническом исследовании II фазы, как дополнительно описывается в Примере 2.

[0022] **Фигура 6** является столбчатой диаграммой, на которой показано среднее количество контрастированных гадолинием поражений по неделям в каждой группе лечения в клиническом исследовании, как дополнительно описывается в Примере 2.

[0023] **Фигура 7** является графиком, на котором показаны средние значения концентрации в плазме для эвобрутиниба (нг/мл) при введении в форме (I) порошка в капсуле человеку натощак, (II) таблетки человеку натощак и (III) таблетки человеку после приема пищи, как дополнительно описывается в Примере 3.

[0024] **Фигура 8** является графиком, на котором показаны результаты среднегодовой частоты рецидивов, полученные на основании моделирования, описанного в Примере 3. Горизонтальные линии на графике отвечают средним 80 % распределения площади под кривой за дозой / режимом. Три отметки представляют 1-ый, 2-ой (средний) и 3-ий квартили. Категории влияния отвечают квинтилям распределения площади под кривой для пациентов, которые получали эвобрутиниб. Эмпирические средние значения (точки) нанесены на график в средней точке площади под кривой соответствующей экспериментальной группы. Показанные данные отвечают общему размеру выборки 154 пациента.

[0025] **Фигура 9** является графиком, на котором показано моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который

вводили в количестве (I) 75 мг два раза в сутки в состоянии натошак или (II) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, как дополнительно описывается в Примере 3.

[0026] Фигура 10 является графиком, на котором показано моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 10 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 45 мг два раза в сутки после приема пищи или (III) 100 мг два раза в сутки после приема пищи, как дополнительно описывается в Примере 3.

[0027] Фигура 11 является графиком, на котором показано моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 20 мг раз в сутки после приема пищи или (III) 200 мг раз в сутки после приема пищи, как дополнительно описывается в Примере 3.

[0028] Фигура 12 является графиком, на котором показано моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 15 мг два раза в сутки в состоянии натошак или (III) 150 мг два раза в сутки в состоянии натошак, как дополнительно описывается в Примере 3.

[0029] Фигура 13 является графиком, на котором показано моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 30 мг раз в сутки в состоянии натошак или (III) 300 мг раз в сутки в состоянии натошак, как дополнительно описывается в Примере 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0030] Изобретение обеспечивает способы, композиции и медицинские наборы для лечения и профилактики рассеянного склероза с применением 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли согласно режимам дозирования. Соединение вводят пациенту перорально в количестве и с частотой введения дозы, выбранными таким способом, чтобы достигался улучшенный терапевтический эффект. Один режим дозирования для лечения или профилактики рассеянного склероза включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I, как определено авторами, в

суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Другой режим дозирования для лечения или профилактики рассеянного склероза включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I, как определено авторами, в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Еще один режим дозирования для лечения или профилактики рассеянного склероза включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, однократной суточной дозы соединения Формулы I, как описано авторами, в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Еще один режим дозирования для лечения или профилактики рассеянного склероза включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I, как описано авторами, в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Такое введение два раза в сутки единичной дозы может обеспечивать преимущества, такие, как уменьшение колебания уровня в плазме крови активного ингредиента в течение всего дня путем введения первой единичной дозы утром и второй единичной дозы вечером.

[0031] Еще один режим дозирования для лечения или профилактики рассеянного склероза включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I, как описано авторами, в количестве приблизительно 45 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. Если согласно способу применяют единичную дозу, которая обеспечивает соединение Формулы I в форме фармацевтически приемлемой соли, единичная доза содержит количество фармацевтически приемлемой соли Формулы I, достаточное для обеспечения 45 мг соединения Формулы I. В оптимальном варианте в вышеупомянутом режиме дозирования единичная доза, которую вводят два раза в сутки, содержит соединение Формулы I в форме свободной основания в количестве 45 мг.

[0032] Авторами изобретения обеспечиваются способы, согласно которым соединение вводят пациенту перорально с приближением во времени к приему пациентом пищи. Было обнаружено, что пероральное введение эвобрутиниба

пациенту с приближением во времени к приему пациентом пищи в результате обеспечивает значительное повышение биодоступности эвобрутиниба.

Значительное повышение биодоступности эвобрутиниба при введении пациенту после приема пищи обеспечивает преимущество, которое состоит в возможности введения пациенту меньшего количества эвобрутиниба. По этой причине благоприятным может представлять собой, например, режим дозирования, при котором первую единичную дозу, которая содержит эвобрутиниб, вводят пациенту во время приема пациентом завтрака утром, а вторую единичную дозу, которая содержит эвобрутиниб, вводят пациенту тогда, когда пациент ужинает вечером.

[0033] В оптимальном варианте рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

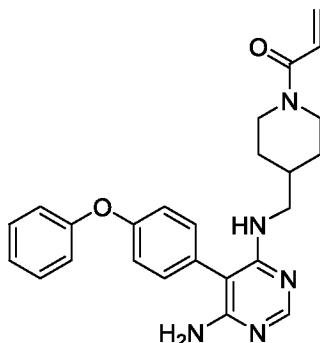
[0034] Способы также могут характеризоваться согласно описанным авторам вариантами воплощения. Разные аспекты и варианты воплощения изобретения изложено ниже в разделах; однако аспекты и/или варианты воплощения изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не ограничиваются каким-нибудь конкретным разделом.

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[0035] Для облегчения понимания данного изобретения ниже представлены определения определенных терминов и фраз.

[0036] Термины, употребленные в единичном числе, означают “один или несколько” и включают множество, если это допускается контекстом.

[0037] В контексте настоящего описания термин “эвобрутиниб” касается соединения, которое имеет следующую химическую структуру:



Химическим названием эвобрутиниба является 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

[0038] В контексте настоящего описания термин “пациент” относится к организмам, которые подлежат лечению с применением способов согласно настоящему изобретению. К таким организмам в оптимальном варианте относятся, в частности, млекопитающие (например, грызуны, обезьяны, кони, крупный рогатый скот, свиньи, собаки, коты и др.), в наиболее предпочтительном варианте – человек.

[0039] В контексте настоящего описания термин “лечение” включает любой эффект, например, уменьшающий, понижающий, модулирующий, ослабляющий или устраняющий, который обеспечивает улучшение при состоянии, болезни, нарушении и т.п.

[0040] В контексте настоящего описания термин “фармацевтическая композиция” обозначает один или несколько активных ингредиентов и один или несколько инертных ингредиентов, из которых состоит носитель, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинирования, комплексообразования или накопление любых двух или большего количества ингредиентов или диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или других типов реакции или взаимодействия одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает любую композицию, которую получают путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

[0041] Фраза “фармацевтически приемлемый” используется в настоящем описании для обозначения соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в пределах обоснованного врачебного решения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения и отвечают разумному соотношению пользы / риска.

[0042] По всему тексту описания, где композиции и наборы описываются как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или если процессы и способы описываются как имеющие, включающие или охватывающие конкретные этапы, предполагается, что также существуют композиции и наборы согласно настоящему изобретению, которые по сути состоят или состоят из указанных компонентов, и существуют процессы и

способы согласно настоящему изобретению, которые по сути состоят или состоят из указанных технологических этапов.

[0043] Соединение согласно изобретению может быть представлено в форме свободного основания, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или сольвата соли. В некоторых вариантах воплощения соединение согласно изобретению может быть в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных основ или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. Соответственно, соединение согласно изобретению, которое содержит одну или несколько кислотных групп, может быть представлено в форме соли и может применяться согласно изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или в виде аммониевых солей. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими, как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соединение согласно изобретению, которое содержит одну или несколько основных групп, то есть, групп, которые могут быть протонированными, может быть представлено в форме соли и может применяться согласно изобретению в форме аддитивной соли с неорганической или органической кислотой. Примерами пригодных кислот могут быть хлористый водород, бромистый водород, фосфорная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновые кислоты, оксалатная кислота, уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, салициловая кислота, бензойная кислота, муравьиная кислота, пропионовая кислота, триметилуксусная кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, сульфаминовая кислота, фенилпропионовая кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, изоникотиновая кислота, лимонная кислота, адипиновая кислота и другие кислоты, известные специалистам в данной области. Настоящее изобретение также включает все соли соединения согласно настоящему изобретению, которые из-за низкой физиологической совместимости не являются прямо пригодными для применения в

фармацевтических средствах, но могут применяться, например, как промежуточные соединения для химических реакций или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

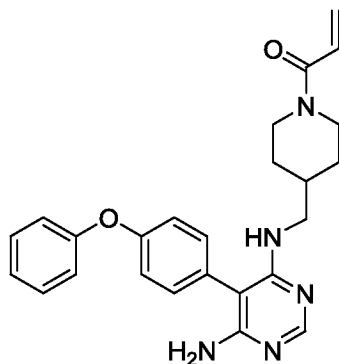
[0044] Обычно состав в процентах относится к процентам по массе, если специально не указано другое. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, действует предыдущее определение переменной.

II. ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

[0045] Изобретение обеспечивает способы лечения или профилактики рассеянного склероза с применением эвобрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Способы подробно описаны ниже.

Первый терапевтический способ

[0046] В одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза. Способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем Формула I представлена:



[0047] Способ также может характеризоваться, например, количеством соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят пациенту. Например, в некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 85 мг до приблизительно 95 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения

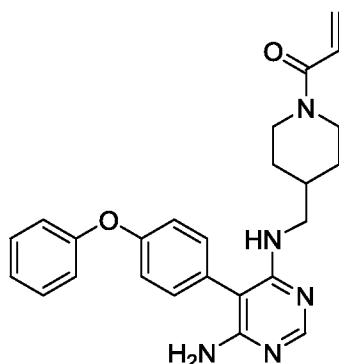
5 пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве 90 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение

10 Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве 90 мг. Для лучшего понимания, фраза "соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 85 мг до приблизительно 95 мг, или его фармацевтически приемлемая соль"

15 обозначает, что соединение Формулы I вводят в количестве от приблизительно 85 мг до приблизительно 95 мг, или что пациенту вводят молярное эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли Формулы I.

[0048] В более конкретном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает

20 пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем Формула I представлена:



25 [0049] Способ также может характеризоваться, например, количеством соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят пациенту. Например, в некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое

приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

5 [0051] В еще одном варианте воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном варианте воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном варианте воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве 90 мг, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве 90 мг.

15 [0052] Способ также может характеризоваться, например, количеством раз введения пациенту в сутки соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят только раз в сутки. В некоторых вариантах воплощения соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

20 [0053] В некоторых вариантах воплощения пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг. В некоторых вариантах воплощения пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 45 мг.

30 [0054] В некоторых вариантах воплощения, в которых соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки, способ также может характеризоваться продолжительностью времени между

первым введением и вторым введением. Например, в некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 часов между первым введением и вторым введением. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 4 часа между введением пациенту

5 первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 5 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 6 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй

10 единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 7 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 8 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот

15 самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 9 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 10 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых

20 вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 11 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 12 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения

25 предполагается от приблизительно 4 часов до приблизительно 14 часов между первым введением и вторым введением. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 6 часов до приблизительно 14 часов между первым введением и вторым введением. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 6 часов до приблизительно 8 часов, от

30 приблизительно 7 часов до приблизительно 9 часов, от приблизительно 8 часов до приблизительно 10 часов, от приблизительно 9 часов до приблизительно 11 часов, от приблизительно 10 часов до приблизительно 12 часов, от приблизительно 11 часов до приблизительно 13 часов или от приблизительно 12

часов до приблизительно 14 часов между первым введением и вторым введением.

[0055] Способ также может характеризоваться, например, тем, принимал ли пациент недавно или будет принимать вскоре пищу относительно времени, когда пациент получает соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Например, в некоторых вариантах воплощения пациент недавно принимал пищу перед получением соединения (то есть, соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу на протяжении 1 часа до получения соединения (то есть, соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах воплощения пациент не принимал пищу незадолго до получения соединения (то есть, соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах воплощения пациент не принимал пищу на протяжении 1 часа до получения соединения (то есть, соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли). В еще одном варианте воплощения пациент принимает пищу на протяжении 1 часа после получения вышеупомянутого соединения. В еще одном варианте воплощения пациент принимает пищу на протяжении 30 минут после получения вышеупомянутого соединения. В еще одном варианте воплощения введения выполняют во время, когда пациент принимает пищу.

[0056] В альтернативном или дополнительном варианте способ также может характеризоваться тем, находится ли пациент в состоянии после приема пищи, или в состоянии натошак, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Например, в некоторых вариантах воплощения пациент находится в состоянии после приема пищи, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациент находится в состоянии натошак, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

[0057] В более конкретном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, однократной суточной дозы соединения Формулы I в количестве от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем

пациент находится в состоянии натошак, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

[0058] В более конкретном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, однократной суточной дозы соединения Формулы I в количестве от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент находится в состоянии после приема пищи, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

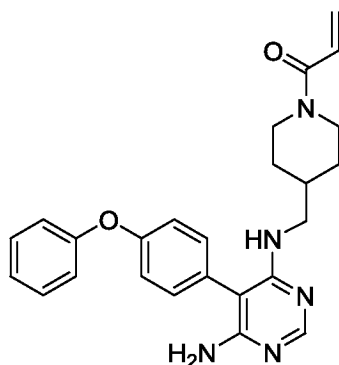
[0059] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве от приблизительно 15 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент находится в состоянии натошак, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

[0060] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент находится в состоянии после приема пищи, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Такое введение два раза в сутки единичной дозы может обеспечивать преимущества, такие, как уменьшение колебания уровня в плазме крови активного ингредиента в течение всего дня путем введения первой единичной дозы утром и второй единичной дозы вечером. Введение первой единичной дозы утром после того, как пациент проснулся, со следующим введением второй единичной дозы вечером перед сном является желательным с точки зрения процедуры для облегчения соблюдения пациентом режима приема лекарства.

Второй терапевтический способ

[0061] В одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза. Способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, однократной суточной дозы соединения

Формулы I в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем Формула I представлена:



[0062] Способ также может характеризоваться, например, тем, вводят ли

5 пациенту однократную суточную дозу как однократную дозированную композицию, или как две или больше дозированных композиций. В некоторых вариантах воплощения пациенту вводят однократную суточную дозу в форме стандартной единичной дозированной композиции, которая содержит

соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых

10 вариантах воплощения пациенту вводят однократную суточную дозу в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту вводят однократную суточную дозу в форме

трех дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или

15 его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациенту вводят однократную суточную дозу в форме трех дозированных композиций, каждая с которых содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 25 мг. В некоторых вариантах воплощения пациенту вводят

однократную суточную дозу в форме трех дозированных композиций, каждая с

20 которых содержит соединение Формулы I в количестве 25 мг.

[0063] Способ также может характеризоваться, например, природой дозированной(ых) композиции(й). В некоторых вариантах воплощения дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами.

[0064] Способ также может характеризоваться, например, тем, содержит

25 ли однократная суточная доза (I) соединение Формулы I или (II) фармацевтически приемлемую соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах воплощения однократная суточная доза составляет приблизительно 75 мг соединения Формулы I. В еще одном варианте воплощения однократная

суточная доза составляет 75 мг соединения Формулы I. В некоторых вариантах воплощения однократная суточная доза составляет приблизительно 100 мг соединения Формулы I. В еще одном варианте воплощения однократная суточная доза составляет 100 мг соединения Формулы I.

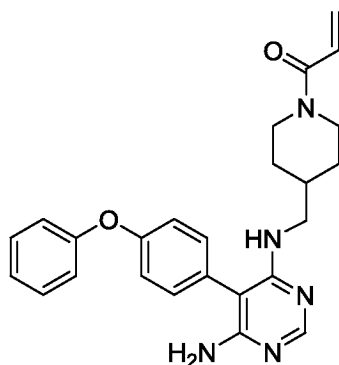
5 **[0065]** Способ также может характеризоваться, например, временем суток, когда пациенту вводят однократную суточную дозу. В некоторых вариантах воплощения пациенту вводят однократную суточную дозу утром.

10 **[0066]** Способ также может характеризоваться, например, тем, принимал ли пациент недавно или будет принимать вскоре пищу относительно времени, когда пациент принимает однократную суточную дозу. В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу в пределах 2 часов до получения однократной суточной дозы. В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу на протяжении 1 часа до получения однократной суточной дозы. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает пищу на
15 протяжении 30 минут от времени получения однократной суточной дозы.

20 **[0067]** Способ также может характеризоваться, например, количеством последовательных дней, в которые пациент принимает однократную суточную дозу. Например, в некоторых вариантах воплощения пациент принимает однократную суточную дозу на протяжении периода по меньшей мере 2 недели. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает однократную суточную дозу на протяжении периода по меньшей мере 1 месяц. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает однократную суточную дозу на протяжении периода по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца или 5 месяцев. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает однократную суточную
25 дозу на протяжении периода по меньшей мере 6 месяцев.

Третий терапевтический способ

30 **[0068]** В одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза. Способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем Формула I представлена:



[0069] Такое введение два раза в сутки единичной дозы может обеспечивать преимущества, такие, как уменьшение колебания уровня в плазме крови активного ингредиента в течение всего дня путем введения первой единичной дозы утром и второй единичной дозы вечером. Введение первой единичной дозы утром после того, как пациент проснулся, со следующим введением второй единичной дозы вечером перед сном является желательным с точки зрения процедуры для облегчения соблюдения пациентом режима приема лекарства.

[0070] Способ также может характеризоваться, например, тем, вводят ли пациенту единичную дозу как однократную дозированную композицию, или как две или больше дозированных композиций. В некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме двух дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме стандартной единичной дозированной композиции, которая содержит соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

[0071] Способ также может характеризоваться, например, природой дозированной(ых) композиции(й). В некоторых вариантах воплощения дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами.

[0072] Способ также может характеризоваться, например, количеством соединения Формулы I в единичной дозе. В некоторых вариантах воплощения единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 35 мг. В некоторых вариантах воплощения единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 35 мг. В некоторых вариантах воплощения единичная

доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг. В некоторых вариантах воплощения единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 45 мг.

[0073] Способ также может характеризоваться, например,

- 5 продолжительностью времени между введением пациенту первой единичной дозы и введением пациенту второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 4 часа между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 5 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 6 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 7 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 8 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 9 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 10 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 11 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 12 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 4 часов до приблизительно 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 6 часов до приблизительно 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 6 часов до приблизительно 8 часов между введением пациенту

первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 7 часов до приблизительно 9 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 8 часов до приблизительно 10 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 9 часов до приблизительно 11 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 10 часов до приблизительно 12 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 11 часов до приблизительно 13 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 12 часов до приблизительно 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых других вариантах воплощения минует приблизительно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день.

[0074] Способ также может характеризоваться, например, временем суток, когда пациенту вводят единичные дозы. В некоторых вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту утром, а вторую единичную дозу вводят пациенту вечером.

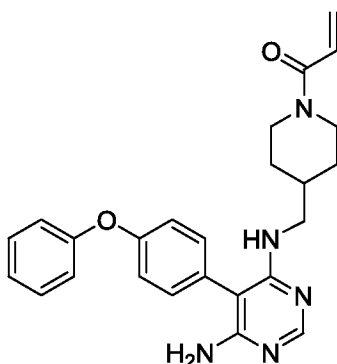
[0075] Способ также может характеризоваться, например, тем, принимал ли пациент недавно или будет принимать вскоре пищу относительно времени, когда пациент получает единичную дозу. В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу в пределах 2 часов до приема единичной дозы. В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу в пределах 1 часа до приема единичной дозы. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает пищу в пределах 30 минут от времени приема единичной дозы.

[0076] Способ также может характеризоваться, например, количеством последовательных дней, в которые пациент принимает однократную суточную дозу. Например, в некоторых вариантах воплощения пациент принимает

единичную дозу два раза в сутки на протяжении периода по меньшей мере 2 недели. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает единичную дозу два раза в сутки на протяжении периода по меньшей мере 1 месяц. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает единичную дозу два раза в сутки на протяжении периода по меньшей мере 6 месяцев.

Четвертый терапевтический способ

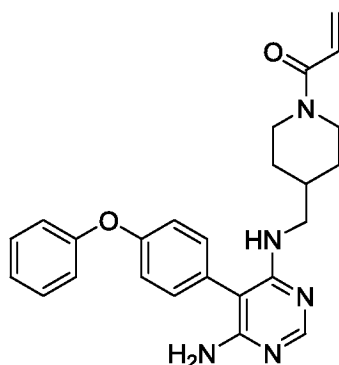
[0077] В одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент находится в состоянии после приема пищи или в состоянии натошак, и Формула I представлена:



[0078] Способ также может характеризоваться в зависимости от того, находится ли пациент в состоянии после приема пищи, или в состоянии натошак, когда пациенту вводят соединение Формулы I. Например, в некоторых вариантах воплощения пациент находится в состоянии после приема пищи. В некоторых других вариантах воплощения пациент находится в состоянии натошак. Способ также может характеризоваться, например, тем, принимал ли пациент недавно или будет принимать вскоре пищу. В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу в пределах 2 часов до приема соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациент принимал пищу на протяжении 1 часа до получения соединения Формулы I его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациент принимает пищу в пределах 30 минут от времени приема соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0079] Способ также может характеризоваться, например, количеством соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят пациенту. Например, в некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 85 мг до приблизительно 95 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг.

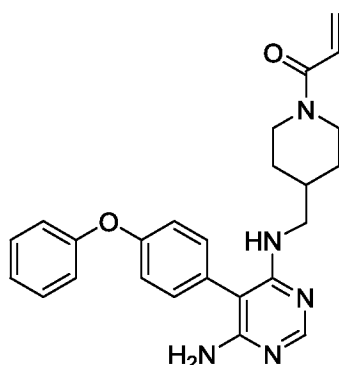
[0080] В более конкретном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем пациент находится в состоянии после приема пищи и Формула I представлена:



[0081] Способ также может характеризоваться, например, количеством соединения Формулы I в единичной дозе. В некоторых вариантах воплощения

единичная доза содержит приблизительно 45 мг соединения Формулы I. В некоторых вариантах воплощения единичная доза содержит 45 мг соединения Формулы I.

5 [0082] В еще одном более конкретном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики рассеянного склероза, причем способ включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем пациент принимает пищу в пределах приблизительно 1 часа от
10 вышеупомянутого введения, и Формула I представлена:



[0083] Способ также может характеризоваться, например, количеством соединения Формулы I в единичной дозе. В некоторых вариантах воплощения единичная доза содержит приблизительно 45 мг соединения Формулы I. В
15 некоторых вариантах воплощения единичная доза содержит 45 мг соединения Формулы I.

[0084] Способ также может характеризоваться, например, вариантом воплощения, в котором единичную дозу вводят пациенту как однократную дозированную композицию, как ли две или больше дозированных композиций. В
20 некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме одной или нескольких дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I
25 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения единичную дозу вводят пациенту в форме стандартной единичной дозированной композиции, которая содержит соединение Формулы I или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами.

[0085] Способ также может характеризоваться, например, продолжительностью времени между введением пациенту первой единичной дозы и введением пациенту второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 4 часа между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 5 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 6 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 7 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 8 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 9 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 10 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 11 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается по меньшей мере 12 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 4 часов до приблизительно 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 6 часов до приблизительно 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 6 часов до приблизительно 8 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых

вариантах воплощения предполагается от приблизительно 7 часов до приблизительно 9 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 8 часов до приблизительно 10 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 9 часов до приблизительно 11 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 10 часов до приблизительно 12 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 11 часов до приблизительно 13 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых вариантах воплощения предполагается от приблизительно 12 часов до приблизительно 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день. В некоторых других вариантах воплощения минует приблизительно 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день.

[0086] Способ также может характеризоваться, например, временем суток, когда пациенту вводят единичные дозы. В некоторых вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту утром, а вторую единичную дозу вводят пациенту вечером. Введение первой единичной дозы утром после того, как пациент проснулся, со следующим введением второй единичной дозы вечером перед сном является желательным с точки зрения процедуры для облегчения соблюдения пациентом режима приема лекарства.

[0087] Способ также может характеризоваться, например, потреблением пациентом пищи (например, во время завтрака или ужина) с приближением к времени введения соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Потребление пищи (например, во время завтрака или ужина) может содействовать поглощению соединения, и следовательно, обеспечивать большую биодоступность соединения. Пища желательно должны быть твердой, наиболее желательно – каким-то блюдом (например, блюдом с малым или средним содержанием жира). Пища может быть, например, завтраком или ужином.

[0088] В некоторых вариантах воплощение вышеупомянутое введение осуществляют во время приема пациентом пищи. Более конкретно, в некоторых вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту во время приема пациентом завтрака утром, а вторую единичную дозу вводят пациенту тогда, когда пациент ужинает вечером. В некоторых других вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа от времени, когда пациент потребляет завтрак, а вторую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа от времени приема пациентом ужина. В оптимальном варианте воплощения первую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа после приема пациентом завтрака, а вторую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа после приема пациентом ужина. Другие особенности, которые характеризуют потребления пищи, описываются авторами ниже.

Дальнейшая характеристика первого, второго, третьего и четвертого терапевтических способов

[0089] Первый, второй, третий и четвертый терапевтические способы также могут характеризоваться, например, результатом, который должен быть достигнут через применение терапевтического способа, типом рассеянного склероза, личностью пациента, влиянием способа на количество и/или размер визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений, и тем, находится ли пациент в состоянии натощак, или в состоянии после приема пищи, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Эти особенности подробно описываются ниже.

Достигнутые результаты

[0090] Способ также может характеризоваться, например, результатом, который должен быть достигнут. Например, в некоторых вариантах воплощения способ предназначен для лечения рассеянного склероза. В еще одном варианте воплощения способ предназначен для профилактики рассеянного склероза.

Тип рассеянного склероза

[0091] Способ также может характеризоваться согласно типу рассеянного склероза. В некоторых вариантах воплощения рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз, ремитирующий рассеянный склероз, прогрессирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз или

прогрессирующий-рецидивирующий рассеянный склероз. В еще одном варианте воплощения рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

Личность пациента

- 5 **[0092]** Способы также могут характеризоваться, например, личностью пациента. В некоторых вариантах воплощения пациент является взрослым человеком.

Эффект способа

- 10 **[0093]** Способы также могут характеризоваться, например, влиянием способа на количество и/или размер визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений. Например, в некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 5 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после
- 15 приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 15 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель
- 20 соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 30 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его
- 25 фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 50 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.
- 30 **[0094]** В некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 5 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения у

пациента наблюдается по меньшей мере 15 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 30 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения у пациента наблюдается по меньшей мере 50 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Состояние пациента натощак или после приема пищи

[0095] Способы также могут характеризоваться, например, тем, находится ли пациент в состоянии натощак, или в состоянии после приема пищи, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения пациент находится в состоянии натощак, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых других вариантах воплощения пациент находится в состоянии после приема пищи, когда пациенту вводят соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

[0096] Потребление пищи пациентом, в результате которого он находится в состоянии после приема пищи во время введения соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может содействовать поглощению соединения, и, следовательно, обеспечивать большую биодоступность соединения. В некоторых вариантах воплощения может характеризоваться увеличение биодоступности соединения через нахождение пациента в состоянии после приема пищи, например, в случае повышения биодоступности соединения по меньшей мере на 15 %, 25 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % или 200 %. Как показано на Фигуре 9, предназначенная для приема два раза в сутки доза 45 мг эвобрутиниба, которую вводят после приема пищи, прогнозируемо должна обеспечивать достижение уровня эффективности, который является по меньшей мере так же эффективным,

как в случае предназначенной для приема два раза в сутки дозы 75 мг эвобрутиниба, которую вводят в состоянии натошак. Это обеспечивается благодаря значительному повышению биодоступности при переходе от состояния натошак к состоянию после приема пищи. Соответственно, оптимальными способами есть те, при которых дозу соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту согласно протоколу, при котором дозу принимают перорально два раза в сутки с пищей.

[0097] Состояние после приема пищи является результатом приема пациентом пищи с приближением во времени до приема пациентом соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Пища желательна должны быть твердой и может быть блюдом (которое употребляют, например, на завтрак, обед или ужин). Это блюдо также может характеризоваться, например, тем, является ли оно блюдом с малым или средним содержанием жира. В некоторых вариантах воплощения блюдо является блюдом с высоким содержанием жира. В некоторых вариантах воплощения блюдо является блюдом со средним содержанием жира.

[0098] Потребление пищи может характеризоваться количеством и/или содержанием калорий, потребленных пациентом. Например, в некоторых вариантах воплощения количество пищи составляет по меньшей мере 100 г, 200 г, 300 г, 400 г или 500 г. В некоторых вариантах воплощения пища, потребленная пациентом, обеспечивает калории в количестве по меньшей мере 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1500 или 2000 калорий (то есть, килокалорий).

[0099] Соответственно, описанный авторами способ может дополнительно характеризоваться, например, особенностью, которая заключается в том, что вышеупомянутое введение осуществляют во время приема пациентом пищи. В некоторых вариантах воплощения введения выполняют в пределах 1 часа от приема пациентом пищи. В некоторых вариантах воплощения введения выполняют в пределах 1 часа после приема пациентом пищи.

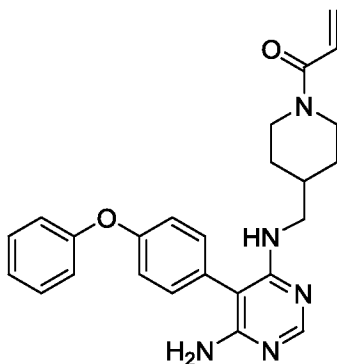
[00100] В некоторых других вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту во время приема пациентом завтрака утром, а вторую единичную дозу вводят пациенту тогда, когда пациент ужинает вечером. В некоторых других вариантах воплощения первую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа от времени, когда пациент потребляет завтрак, а

вторую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа от времени приема пациентом ужина. В оптимальном варианте воплощения, первую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа после приема пациентом завтрака, а вторую единичную дозу вводят пациенту в пределах 1 часа после приема пациентом ужина.

[00101] Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль желательно вводить в форме таблетки. Таблетку желательно глотать целой и запивать водой.

Композиции для медицинского применения

[00102] Изобретение также обеспечивает описанные авторами композиции для применения в медицине, например, для лечения или профилактики рассеянного склероза, как описано авторами. Для объяснения, в одном аспекте изобретение обеспечивает соединение Формулы I для перорального введения с целью лечения или профилактики рассеянного склероза в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемую соль, причем Формула I представлена:

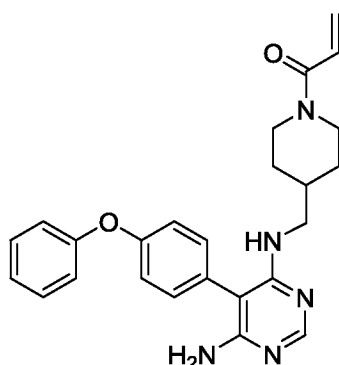


[00103] Композиция для применения может характеризоваться согласно особенностям, описанным выше для способов лечения. В оптимальном варианте количество соединения Формулы I, которую применяют для приготовления вышеупомянутых медикаментов, составляет 25, 45 или 75 мг.

Применение композиций для приготовления медикамента

[00104] Изобретение также обеспечивает описанные авторами композиции для применения для приготовления медикамента для лечения или профилактики рассеянного склероза. Для объяснения, в одном аспекте изобретение обеспечивает применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления медикамента для лечения или профилактики рассеянного склероза, причем медикамент содержит соединение

Формулы I в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем медикамент предназначен для перорального введения, и Формула I представлена:



[00105] Применение может характеризоваться согласно особенностям, описанным выше для способов лечения. В оптимальном варианте, количество соединения Формулы I, которую применяют для приготовления вышеупомянутого медикамента, составляет 25, 45 или 75 мг.

IV. МЕДИЦИНСКИЕ НАБОРЫ

[00106] В другом аспекте изобретение обеспечивает медицинские наборы, которые содержат терапевтическое средство и/или описанную авторами фармацевтическую композицию, вместе с инструкциями по применению наборов для лечения описанного авторами нарушения. В некоторых вариантах воплощения медицинский набор включает (I) однократную суточную дозу соединения Формулы I, как описано авторами, в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг или его фармацевтически приемлемой соли и (II) инструкции по лечению или профилактики рассеянного склероза. В некоторых других вариантах воплощения медицинский набор включает (I) единичную дозу, которая содержит соединение Формулы I, как описано авторами, в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг или его фармацевтически приемлемую соль и (II) инструкции по лечению или профилактики рассеянного склероза путем перорального введения пациенту, который в этом нуждается, единичной дозы эвобрутиниба два раза в сутки. В еще одном варианте воплощения медицинский набор включает (I) соединение Формулы I, как описано авторами, или его фармацевтически приемлемую соль и (II) инструкции с описанием способа лечения или профилактики рассеянного склероза путем перорального введения пациенту, который в этом нуждается,

эвобрутиниба в суточном количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг или его фармацевтически приемлемой соли.

[00107] Медицинский набор также может характеризоваться в соответствии с одной или несколькими особенностями, описанными в настоящей заявке в связи со способами терапевтического применения, описанными в настоящей заявке.

V. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00108] Описанные авторами терапевтические средства рецептируют в виде фармацевтической композиции, которая включает терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель.

[00109] Соединение согласно настоящему изобретению в оптимальном варианте рецептируют для перорального введения. Соединение в качестве активного ингредиента тщательно смешивают до однородной смеси с фармацевтическим носителем согласно традиционным технологиям фармацевтического компаундирования. Носитель может приобретать разные формы в зависимости от нужных свойств для перорального рецептирования. Для приготовления композиций для пероральной дозированной формы применяют любые из традиционных фармацевтических сред, такие, как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. В случае пероральных жидких композиций применяют любые из обычных фармацевтических сред, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, лубриканты, связующие вещества, разрыхлители и т.п. В случае пероральных твердых препаратов композиция может быть представлена в форме, например, порошков, твердых и мягких капсул и таблеток, причем твердые пероральные препараты являются предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

[00110] Благодаря легкости их введения, таблетки и капсулы представляют оптимальную пероральную единичную дозированную форму, и в этом случае применяют твердые фармацевтические носители. В случае необходимости таблетки покрывают, применяя стандартные водные или неводные технологии. Количество активного соединения в этой предназначенной для терапевтического применения композиции является таким, чтобы обеспечивалась эффективная

доза. В некоторых вариантах воплощения таблетка представляет собой покрытую пленкой таблетку для перорального применения.

[00111] Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. также могут содержать связующее вещество, такую, как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; формообразователи, такие, как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой, как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; лубрикант, такой, как стеарат магния; и подсластитель, такой, как сахароза, лактоза или сахарин.

[00112] Если стандартной единичной дозированной формой является капсула, она может содержать, кроме материалов вышеупомянутого типа, жидкий носитель, такой, как жирное масло.

[00113] Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для модификации физической формы дозированной единицы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим. Сироп или эликсир могут содержать, дополнительно к активному ингредиенту, сахарозу как подсластитель, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой, как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

[00114] В представленном выше описании описаны различные аспекты и варианты воплощения изобретения, включая терапевтические способы, фармацевтические композиции и медицинские наборы. Патентная заявка специфически охватывает все комбинации и объединение аспектов и вариантов воплощения.

ПРИМЕРЫ

[00115] Изобретение, которое описано в общих чертах, станет более понятным после ознакомления с представленными ниже примерами, которые включены лишь с целью объяснения определенных аспектов и вариантов воплощения данного изобретения, но не для ограничения объема изобретения.

ПРИМЕР 1 – ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ I ФАЗЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ / ПЕРЕНОСИМОСТИ, ФАРМАКОКИНЕТИКИ (ФК) И ВЛИЯНИЯ НА QT-ИНТЕРВАЛ ЭВОБРУТИНИБА

[00116] Это исследование было спланировано для оценки безопасности и переносимости, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) эвобрутиниба,

который вводили в виде однократных или многократных нарастающих пероральные дозы, по сравнению с плацебо у здоровых субъектов. Диапазон доз, которые вводили в плацебо-контролируемом двойном слепом режиме применяли для выполнения оценки раннего влияния со скорректированным QT для

5 эвобрутиниба.

[00117] Здоровым людям вводили эвобрутиниб в клиническом исследовании I фазы в двух частях. Часть 1: 48 участников в шести когортах с последовательным повышением доз (25, 50, 100, 200, 350 и 500 мг эвобрутиниба), рандомизировано распределенных для получения однократной

10 дозы эвобрутиниба или плацебо. Часть 2: 36 субъектов в трех когортах с повышением доз (25, 75, 200 мг/день эвобрутиниба) рандомизировано распределенных для получения эвобрутиниба или плацебо раз в сутки на протяжении 14 дней.

План исследования

[00118] Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое проводят на здоровых добровольцах. Исследование осуществляли согласно требованиям принципов Международной конференции по гармонизации требований к надлежащей клинической практике, Хельсинской декларации, и его было пересмотрено и утверждено Мидлендской независимой

15 контрольной комиссией, Оверленд-Парк, KS 66212, США. Письменное информированное согласие было получено от всех участников. Первичной конечной точкой была безопасность и переносимость эвобрутиниба.

[00119] Исследование состояло из двух отдельных частей: в Части 1 исследовали однократную нарастающую дозу (SAD) эвобрутиниба; и в Части 2 исследовали многократные нарастающие дозы (MAD) эвобрутиниба, как

20 показано на Фигуре 1.

[00120] Часть 1 включала SAD когорты эвобрутиниба (25, 50, 100, 200, 350 и 500 мг), который вводили как пероральный раствор (2,5 мг/мл). В каждой когорте согласно дозе восемь субъектов было рандомизировано распределено

30 для получения однократной дозы эвобрутиниба или плацебо (6:2) с применением последовательных рандомизационных кодов. Стратегию сигнального дозирования применяли во всех SAD когортах, причем первые два субъекта изначально получали дозу эвобрутиниба или плацебо (1:1) в 1-й день, а оставшуюся (5:1) дозу получали через 24 часа, если безопасность считалась

удовлетворительной. Субъекты продолжали жить по месту исследовательского центра до выписки на 8-й день и возвращались для дальнейшего контрольного визита между 11-м и 13-м днями. В Части 2 исследовали MAD когорты эвобрутиниба (25, 75, 200 мг), который вводили раз в сутки на протяжении 14 дней. В каждой когорте согласно дозе 12 субъектов были рандомизировано
 5 распределены для получения эвобрутиниба или плацебо (9:3). Субъекты продолжали жить по месту исследовательского центра до выписки на 18-й день и возвращались для одного дальнейшего контрольного визита на 28-й день $\pm$ 2 дня.

10 Критерии повышения дозы

[00121] По завершению исследования каждой когорты по дозе в обеих частях исследования комитет по мониторингу безопасности (SMC) решал, является ли целесообразным определенное протоколом повышение дозы до
 15 следующего уровня до максимума 500 мг в Части 1 или до наивысшей безопасной и переносимой дозы или наивысшей дозы с Части 1 в Части 2 на основании всех данных безопасности и других имеющихся данных (включая данные ФК и ФД). Если два или больше субъектов на когорту без отклонения от протокола имели DLE в связи с эвобрутинибом, то есть, у них обнаруживали
 20 непереносимость дозы, повышение дозы должно было быть прекращено. DLE определяли таким способом: число лимфоцитов снижалось до $<500/\text{мм}^3$ или повышалось до $>20\,000/\text{мм}^3$; тяжелая инфекция, которая требует антибиотического и/или противогрибкового лечения; аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза > 3 раза превышает верхний предел нормы; неблагоприятные явления считаются связанными с эвобрутинибом или плацебо
 25 со степенью токсичности 3/4, по показателям Шкалы оценки токсичности для здоровых добровольцев среди взрослых и подростков, вовлеченных в клинические испытания профилактической вакцины. Конечно, другие данные безопасности (например, гематологические параметры) также учитывали при принятии решения о повышении дозы.

30 [00122] Решение о начале Части 2 исследования, а также начальную дозу MAD, принимал SMC на основании рассмотрения данных безопасности из Части 1, с использованием также данных ФК и ФД для сообщения решения. Дозолимитирующие критерии и правила прекращения определяли согласно Части 1 исследования. Многократные дозы не повышали, если у трех или

больше субъектов на когорту наблюдались DLE, связанные с эвобрутинибом, и максимальная суточная доза не должна была превышать наивысшую дозу, которую вводили в Части 1. В конечном итоге были выбраны уровни доз 25, 75 и 200 мг.

5 Субъекты

[00123] Участниками исследования были здоровые мужчины и женщины в возрасте 18 – 55 лет с индексом массы тела от 19,0 до 30,0 кг/ м², которые были стабильными некурильщиками на протяжении по меньшей мере 6 месяцев, не имели значительных клинических отклонений и имели хорошее общее состояние здоровья.

10 Безопасность и переносимость

[00124] В обеих когортах, SAD и MAD, оценка безопасности включала медицинский осмотр, показатели жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях, 24-часовую ЭКГ-телеметрию и мониторинг по Холтеру для оценки QT, клинических лабораторных оценок (гематологии, биохимии, коагуляции и анализа мочи) и оценки гуморального иммунного ответа IgG подклассов). НЯВЛ и СНЯ записывали с момента получения информированного согласия до завершения исследования. Безопасность и переносимость оценивали у всех субъектов, которые получали по меньшей мере одну дозу эвобрутиниба или плацебо, с обобщением НЯ (неблагоприятных явлений) по экспериментальным группам, уровнем дозы эвобрутиниба и преобладающим термином системно-органного класса (MedDRA, версия 17.0). Для оценки тяжести рассматривали Шкалу оценки токсичности для здоровых добровольцев среди взрослых и подростков, вовлеченных в клинические испытания профилактической вакцины. Данные обобщали, применяя описательную статистику.

25 Оценки ФК и конечные точки

[00125] ФК анализ выполняли у всех субъектов, которые получали по меньшей мере одну дозу эвобрутиниба и имели по меньшей мере один первичный ФК параметр, который мог быть оцененный некомпартментными способами с применением PHOENIX® WINNONLIN®, версия 6.3 (Certara LP, Princeton, New Jersey, США). Последовательные образцы крови получали в 1-й день перед введением дозы и через 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24 (День 2), 36 (День 2) и 48 ч (День 3) после введения дозы во время Части 1 и использовали для приготовления образцов плазмы для ФК анализа

эвобрутиниба. Подобный график отбора образцов применяли в Части 2 на 1-й и 14-й дни, с получением дополнительных образцов с минимальной концентрацией препарата на 5, 8 и 11-й дни, а также на 17 и 18-й дни.

[00126] Анализ ФК образцов осуществляла Лаборатория по биоаналитике и АРМ компании Quintiles (Ithaca, NY, США) с применением утвержденного биоаналитического жидкостного хроматографического анализа с tandemным масс-спектрометрическим обнаружением (UPLC-MS/MS) для определения концентрации эвобрутиниба; НПКО (нижний предел количественного обнаружения) анализа составляла 0,1 нг/мл. Данные концентрации эвобрутиниба в плазме и ФК параметры обобщали дескриптивно. Для исследования пропорциональности дозы ФК параметры анализировали графически в виде площади под кривой/дозу и $C_{\max}$ /дозу и через ступенчатую модель (ФК параметр = $\alpha \cdot \text{доза}^b$) с логарифмически преобразованными ФК параметрами в качестве зависимой переменной и логарифмически преобразованной дозой в качестве независимой переменной. Накопление эвобрутиниба и временную зависимость ФК параметров оценивали для каждого уровня дозы во время Части 2 с применением дисперсионного анализа линейной модели со смешанными эффектами для логарифмически преобразованных ФК параметров с фиксированным повторяемым эффектом для дня и случайным эффектом для субъекта.

ЭКГ оценка

[00127] Холтеровский суточный мониторинг ЭКГ выполняли в 1-й день в Частях 1 и 2 исследования с применением цифровых 12-канальных устройств Холтера (GI M12R, Manlius, NY) и анализировали в центральной ЭКГ-лаборатории компании Quintiles. Десять других ЭКГ в 12 отведениях получали в трех экземплярах, применяя программу Antares для получения ЭКГ (версия 2.15.1.0, AMPS-LLC, New York, NY) для каждого ФК момента времени (перед введением дозы и через 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24 ч после введения дозы) в пределах окна от -5 до 0 минут до и 5-минутного окна после каждого момента отбора образца. Качество полученных снимков ЭКГ проверял младший специалист / специалист по холтеровскому мониторингу с применением интерфейса Antares для анализа контроля качества. Средние значения QT и RR, полученные для трех экземпляров ЭКГ, использовали для

расчетов QTcF (интервала QT с корректированием Фридеричия) для каждого момента времени.

Анализ концентрации-QTcF

[00128] Основной конечной точкой для статистического анализа данных ЭКГ было зависимость между согласованным во времени средним $\Delta QTcF$ и концентрацией эвобрутиниба в плазме после введения однократной дозы, с поправкой на эффект плацебо на $\Delta QTcF$ (то есть, $\Delta \Delta QTcF$).

[00129] Способ линейного моделирования осуществляли с применением программы SAS (версия 9.3; SAS-Institute, Cary NC, США) для исследования зависимости между концентрацией эвобрутиниба в плазме и $\Delta QTcF$. Набор данных состоял из ЭКГ 1-го дня и ФК данных всех субъектов для Частей 1 и 2 исследования. Для субъектов, которые получали плацебо, полагали, что концентрация эвобрутиниба равна 0 для соответствующего ФК момента времени. Гистерезис между концентрацией эвобрутиниба в плазме и $\Delta QTcF$ оценивали визуально графическими средствами и статистически подвергали испытанию на основании различия между $\Delta \Delta QTcF$ при T_{max} и $\Delta \Delta QTcF$ в момент времени, которое отвечает самому большому среднему $\Delta \Delta QTcF$. Нелинейность оценивали путем визуального осмотра диаграммы рассеяния $\Delta QTcF$ по сравнению с концентрацией эвобрутиниба для всех моментов времени и согласно критерию значимости коэффициента (b_2) для члена второго порядка для концентрации в модели для $\Delta QTcF$ ($\Delta QTcF = \text{отсечение} + b_1 * \text{Концентрация} + b_2 * \text{концентрация}^2$).

[00130] Выведенное на основании модели прогнозируемое среднее значение $\Delta \Delta QTcF$ рассчитывали для среднего геометрического C_{max} исследования каждой когорты по дозе. Двусторонние 90 % CI оценочного значения определяли, применяя бутстрепинг (1000 повторно взятых образцов). Помоментный анализ фактических значений и изменения относительно исходного значения выполняли для QTcF. Средние значения $\Delta \Delta QTcF$ с соответствующим 90 % CI было обобщено по моментам времени для каждой когорты по дозе.

Результаты

Распределение участников

[00131] В целом 48 субъектов (46 мужчин и две женщины) рандомизировали для осуществления Части 1: шесть субъектов для каждой дозы эвобрутиниба (25, 50, 100, 200, 350, и 500 мг эвобрутиниба) и 12 субъектов для

плацебо. Все 48 рандомизированных субъектов получали лечение и завершили исследование. Тридцать шесть субъектов рандомизировали для осуществления Части 2: девять субъектов для каждой когорты, которая получала дозу эвобрутиниба раз в сутки (25, 75 и 200 мг эвобрутиниба в сутки) и девять субъектов в группе плацебо. Всех 36 рандомизированных субъектов лечили согласно протоколу. Однако два субъекта преждевременно прекратили участие в Части 2. Один субъект с группы плацебо отозвал свое согласие после введения дозы в 14-й день, и один субъект, который получал эвобрутиниб (75 мг), был исключен через несоблюдение режима после введения дозы на 13-й день.

10 Демографические данные обобщены в Таблице 1.

Таблица 1. Исходные демографические данные.

	Часть 1 (исследование однократных нарастающих доз)							Часть 2 (исследование многократных нарастающих доз)			
	Пла- цебо (n = 12)	Эвобрутиниб						Пла- цебо (n = 9)	Эвобрутиниб		
		25 мг (n = 6)	50 мг (n = 6)	100 мг (n = 6)	200 мг (n = 6)	350 мг (n = 6)	500 мг (n = 6)		25 мг (n = 9)	75 мг (n = 9)	200 мг (n = 9)
Возраст (лет), средн. (SD)	29,5 (10,8)	30,8 (8,8)	40,6 (9,6)	33,2 (9,3)	31,4 (11,7)	26,7 (6,3)	32,0 (10,6)	33,0 (13,3)	32,2 (6,6)	36,7 (9,0)	35,1 (7,2)
Мужчины, к-во (%)	12 (100)	6 (100)	4 (66,7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	8 (88,9)	9 (100)
Женщины, к-во (%)	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Раса, к-во (%)											
Европеоидная	10	4	6	5	4	6	3	5	3	4	5
Экваториальная / афро-	(83,3) 1	(66,7) 2	(100)	(83,3) 1	(66,7) 2	(100) 0	(50,0) 3	(55,6) 3	(33,3) 6	(44,4) 3	(55,6) 4
Американская	(8,3)	(33,3)	0 (0)	(16,7)	(33,3)	(0)	(50,0)	(33,3)	(66,7)	(33,3)	(44,4)
Другие	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)
ИМТ (мг/кг ²), средн. (SD)	25,6 (2,8)	24,8 (3,9)	26,6 (3,3)	26,3 (3,1)	26,1 (2,4)	22,7 (3,5)	25,4 (2,2)	25,8 (2,9)	25,6 (1,3)	25,8 (2,4)	26,0 (2,5)

ИМТ – индекс массы тела; SD – стандартное отклонение.

15 Оценка безопасности и переносимости

[00132] Все рандомизированные субъекты были включены для анализа безопасности. Анализ вызванных лечением неблагоприятных явлений (НЯВЛ) после введения одной или нескольких дозы представлены в Таблице 2 и Таблице 3, соответственно. Смертельных случаев или серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ), связанных с лечением, не наблюдалось. Единственное СНЯ

множественной травмы из-за автомобильной катастрофы получил субъект в когорте, которая принимала эвобрутиниб, 350 мг в режиме однократной нарастающей дозы через 7 дней после исследовательского введения, но она не была связана с исследуемым медикаментом.

5 **Таблица 2. Вызванные лечением неблагоприятные явления в Части 1 (исследование действия однократных нарастающих доз).**

Преобладающий термин, к-во (%), [НЯВЛ]	Плацибо (n = 12)	Эвобрутиниб						Всего активн. (n = 36)
		25 мг (n = 6)	50 мг (n = 6)	100 мг (n = 6)	200 мг (n = 6)	350 мг (n = 6)	500 мг (n = 6)	
Общая сумма	4 (33,3) [6]	0 (0,0)	3 (50,0) [6]	1 (16,7) [1]	2 (33,3) [4]	1 (16,7) [1]	2 (33,3) [3]	9 (25,5) [15]
Головная боль	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	1 (16,7) [2]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [2]	2 (5,6) [3]
Контактный дерматит	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3) [2]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6) [2]
Повышение амилазы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Боль в спине	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Головокружение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Сухость глаз	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	1 (2,8) [1]
Диспепсия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Экскориация	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Повышение липазы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Множественные повреждения	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Носовой застой	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8) [1]
Дисфагия	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7) [1]	1 (2,8) [1]
Боль в животе	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Зуд в месте применения (от ЭКГ-стикеров)	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Сухость во рту	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Некардиальная боль в груди	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (8,3) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Таблица 3. Вызванные лечением неблагоприятные явления в Части 2 (исследование действия многократных нарастающих доз).

Преобладающий термин, к-во [НЯВЛ]	к-во (%)	Плацебо (n = 9)	Эвобрутиниб			Всего активн. (n = 27)
			25 мг (n = 9)	75 мг (n = 9)	200 мг (n = 9)	
Общая сумма		2 (22,2) [2]	3 (33,3) [6]	7 (77,8) [14]	3 (33,3) [3]	13 (48,1) [23]
Головная боль		1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	2 (22,2) [2]	0 (0,0)	3 (11,1) [3]
Раздражение в месте применения		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	2 (7,4) [2]
Усталость		0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2) [2]	0 (0,0)	2 (7,4) [2]
Инфекция верхних дыхательных путей		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	2 (7,4) [2]
Боль в животе		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [2]	0 (0,0)	1 (3,7) [2]
Тошнота		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [2]	0 (0,0)	1 (3,7) [2]
Дискомфорт в животе		0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Комплексная регионарная боль		0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Запор		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Сухость в горле		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Экскориация		0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Мышечные спазмы		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Растяжение мышц		0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Ринорея		1 (11,1) [1]	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Чиханье		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	0 (0,0)	1 (3,7) [1]
Зубная боль		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1) [1]	1 (3,7) [1]

ЭКГ – электрокардиограмма; НЯВЛ – вызванное лечением неблагоприятное

5 явление

[00133] В целом характер и частота случаев НЯВЛ были сходными у субъектов, которые получали эвобрутиниб и плацебо, после введения однократной дозы в Части 1. В целом было обнаружено 15 НЯВЛ у девяти (25,0 %) субъектов, которые принимали эвобрутиниб, и шесть НЯВЛ у четверых (33,3 %) субъектов, которые принимали плацебо. Наиболее распространенными НЯВЛ у субъектов, которые принимали эвобрутиниб, были головная боль (три явления у двух [5,6 %] субъектов) и контактный дерматит в местах приложения подушек для снятия электрокардиограммы (ЭКГ) (два явления у двух [5,6 %] субъектов). Головная боль также случалась у одного субъекта (8,3 %), который получал плацебо. Все НЯВЛ были легкими (1-й степень), за исключением одного субъекта в экспериментальной группе, который получала 200 мг, у которого наблюдалось дозолимитирующее НЯВЛ 4-ой степени – повышение липазы – в комбинации с 3-ей степенью – повышением амилазы на 11-й день. Однако сопутствующие клинические признаки и симптомы отсутствовали, ультразвуковое исследование брюшной полости не обнаружило отклонений поджелудочной железы, и показатели быстро вернулись к исходному уровню на 12-й день.

[00134] В Части 2 случилось 23 НЯВЛ в 13 (48,1 %) субъектов, которые принимали эвобрутиниб, и два НЯВЛ, которые наблюдались в двух (22,2 %) субъектов, которые принимали плацебо. Наиболее частыми НЯВЛ, которые наблюдались в тех, кто принимал эвобрутиниб, были головная боль (три события у трех [11,1 %] субъектов и одно событие [11,1 %] в группе плацебо) и раздражение кожи от ЭКГ-подушек, усталость и инфекция верхних дыхательных путей (каждые два события в двух [7,4 %] субъектов). Семь желудочно-кишечных НЯВЛ случились у пятерых (18,5 %) субъектов, которые принимали эвобрутиниб. Не наблюдалось зависимости от дозы для желудочно-кишечных или других НЯВЛ. Все НЯВЛ, о которых сообщалось, были легкими, и дозолимитирующих неблагоприятных явлений не наблюдалось.

[00135] Не наблюдалось НЯВЛ, которые вели к прекращению, и клинически значимым тенденциям для показателей жизненно важных функций, ЭКГ, лабораторных показателей или подклассов иммуноглобулина G (IgG) в любой части исследования. В целом эвобрутиниб оказался безопасным и хорошо переносимым, и никакая непереносима доза не может быть определена после введения однократных или многократных нарастающих доз, что подтверждает дальнейшие клинические исследования эвобрутиниба в последующих испытаниях.

Фармакокинетическая оценка

[00136] После однократного введения дозы в Части 1 эвобрутиниб быстро поглощался с медианным значением T_{max} (время до максимальной наблюдаемой концентрации [C_{max}]) от 0,5 до 1,0 ч по всем когортам доз, 25–500 мг, как показано в Таблице 4. После достижения C_{max} концентрация эвобрутиниба в плазме быстро снижалась в зависимости от дозы моноэкспоненциальным образом до менее чем 1 % C_{max} на протяжении 8 ч, как показано на Фигуре 2А. При двух высших однократных дозах (350 и 500 мг) значение концентрации эвобрутиниба, которые превышали нижний предел количественного обнаружения (НПКО), продолжали быть измеримыми до 48 ч после введения дозы в некоторых ($n=3$) субъектах, что обнаружило дополнительную конечную фазу в выведении эвобрутиниба.

[00137] По этой причине оценочное кажущееся среднее геометрическое значение конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$) было меньшим при низших дозах эвобрутиниба (25 – 200 мг) по сравнению с двумя высшими дозами (1,8 –

2,6 относительно 6,6 – 6,8 ч, соответственно). Вследствие длиннее конечного $t_{1/2}$ при 350 мг и 500 мг средний геометрический кажущийся объем распределения во время конечной фазы (V_z/F) составлял 1,796 и 1,485 л, соответственно.

Несмотря на это, увеличение $t_{1/2}$ не было отображено в изменениях среднего

5 времени удержания, СВУ, как показано в Таблице 4, и все временные профили концентрации снижались с одинаковой скоростью на протяжении первых 8 ч, с соответствующим $t_{1/2} \sim 2$ ч и соответствующим V_z/F приблизительно 650 л для всех доз. Кажущийся клиренс (CL/F) был высоким (2,553 – 3,995 мл/мин) и независимым от дозы.

10 **[00138]** В Части 2 временные профили концентрации были сходными между 1-м и 14-м днях, что указывало на отсутствие накопления при многократном введении доз, как показано на Фигуре 2В. Это подтверждалось коэффициентами накопления для площади под кривой концентрации (AUC) ($R_{acc(AUC0-24h)}$ 1,03 – 1,09) и C_{max} ($R_{acc(C_{max})}$ 0,81 – 1,00) и отвечало наблюдаемому
15 короткому $t_{1/2}$ (1,6 – 3,6 ч) после многократного введения доз. В целом фармакокинетические параметры, определенные в 1-й день и 14-й день исследования многократных доз согласовывались с полученными после введения однократной дозы в Части 1, как показано в Таблице 4.

[00139] Кажущееся увеличение $t_{1/2}$ с дозой не согласовалось со СВУ и не
20 считалось клинически значимым. Пропорциональность дозы площади под кривой от времени начала отсчета (0) до 24 ч (AUC_{0-24h}) и C_{max} было продемонстрировано после многократного введения доз 25–200 мг, как показано на Фигуре 3В, и подтверждалось ступенчатой моделью. Кроме того, не была замечена временная зависимость фармакокинетики эвобрутиниба на основании
25 сравнения временных профилей концентрации. Это подтверждалось AUC_{0-24h} в 14-й день к AUC от времени 0 с экстраполяцией на бесконечность ($AUC_{0-\infty}$) в 1-й день, с 90 % доверительным интервалом (CI), включая 100 % во всем сравнениям.

Таблица 4. Средние геометрические значения (КВ % СГ) фармакокинетических параметров эвобрутиниба.

После введения однократной дозы								
Доза [мг]	N	AUC_{0-∞} [нг*ч/мл]	C_{max} [нг/мл]	T_{max}[*] [ч]	T_½ [ч]	СВУ [ч]	CL/F [мл/мин]	V_z/F [л]
25	6	104 (53,6)	69,9 (58,1)	0,8 (0,5-1,0)	1,80 (12,8)	1,82 (0,41)	4,000 (53,6)	621 (60,2)
50	6	326 (35,7)	234 (42,1)	0,5 (0,3-1,0)	2,06 (36,8)	1,82 (0,37)	2,550 (35,7)	455 (24,5)
100	6	434 (30,3)	309 (47,5)	0,5 (0,3-0,5)	2,56 (39,0)	1,70 (0,18)	3,840 (30,3)	850 (48,5)
200	6	856 (27,0)	555 (37,2)	0,5 (0,5-1)	2,09 (5,30)	1,80 (0,33)	3,900 (27,0)	703 (24,7)
350	6	1,910 (41,7)	846 (44,7)	1,0 (0,3-2)	6,81 (95,0)	2,26 (0,58)	3,050 (41,7)	1800 (136)
500	6	3,220 (25,0)	1510 (34,7)	0,5 (0,5-2)	6,63 (69,9)	2,19 (0,28)	2,590 (25,0)	1490 (64,6)
Во 1-й день и 14-й день многодозового исследования								
Доза [мг]	N	AUC_{0-∞} [нг*ч/мл]	C_{max} [нг/мл]	T_{max}[*] [ч]	T_½ [ч]	СВУ [ч]	CL/F [мл/мин]	V_z/F [л]
День 1								
25	9	123 (38,7)	99,7 (44,5)	0,5 (0,3-0,5)	1,70 (19,9)	1,66 (0,24)	3,390 (38,7)	498 (32,9)
75	9	325 (37,5)	254 (46,0)	0,5 (0,3-1)	1,86 (15,1)	1,67 (0,28)	3850 (37,5)	620 (48,6)
200	9	1110 (24,6)	797 (43,9)	0,5 (0,5-1)	2,49 (34,7)	1,72 (0,21)	3,000 (24,6)	647 (42,3)
Доза [мг]	N	AUC_{0-24h} [нг*ч/мл]	C_{max} [нг/мл]	T_{max}[*] [ч]	T_½ [ч]	СВУ [ч]	R_{acc}(C_{max})⁺	R_{acc}(AUC₀₋₂₄)⁺
14-й день								
25	9	126 (46,4)	80,4 (64,9)	0,5 (0,3-1)	1,59 (18,2)	1,81 (0,29)	0,807 (0,59-1,11)	1,03 (0,89-1,17)
75	8	345 (44,6)	252 (60,3)	0,5 (0,3-1)	2,29 (18,9)	1,79 (0,25)	1,00 (0,65-1,54)	1,03 (0,81-1,31)
200	9	1,210 (34,0)	782 (60,1)	0,5 (0,5-1)	3,62 (70,5)	1,92 (0,21)	0,982 (0,71-1,35)	1,09 (0,94-1,25)

Средние геометрические (КВ % СГ) значение округляют до 3 значимых разрядов.

* Медиана и диапазон; округляют до 1 значимого разряда.

+ Среднее геометрическое и 95 % доверительный интервал.

AUC_{0-∞} – площадь под кривой концентрации в плазме – времени от начала отсчета времени с экстраполяцией на бесконечность; AUC_{0-24h} – площадь под кривой концентрации в плазме – времени от начала отсчета времени до 24 ч; CL/f – кажущийся клиренс; C_{max} – максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; КВ % СГ, геометрический коэффициент вариации; СВУ – среднее время удержания; R_{acc}(AUC₀₋₂₄) – коэффициент накопления для площади под кривой; R_{acc}(C_{max}) – коэффициент накопления для C_{max}; T_{max} – время до достижения

максимальной концентрации в плазме; $T_{1/2}$ – кажущийся конечный период полувыведения; VZ/f – кажущийся объем распределения во время конечной фазы.

ЭКГ оценка

5 [00140] ЭКГ оценка основалась на наборе данных 83 субъектов, которые включали двух субъектов с отсутствующими исходными данными (данные ЭКГ одного из 84 рандомизированных субъектов не подвергались оценке из-за наличия плоских зубцов Т во всех отведениях, и этот субъект был исключен из анализа).

10 Анализ концентрации-QT

[00141] Визуальный осмотр эффекта гистерезиса указывал на совершенно разные профили концентрации эвобрутиниба и среднее изменение от исходного значения в QT-интервале, скорректированному по формуле Фридерция ($\Delta QTcF$) во времени, с пиком среднего $\Delta QTcF$, который случался позже за пик средней концентрации эвобрутиниба. Однако статистическое исследование на основании 15 плацебо-скорректированного $\Delta QTcF$ ($\Delta \Delta QTcF$) не указывало на признаки гистерезиса между концентрацией эвобрутиниба в плазме и $\Delta QTcF$.

Нелинейность не наблюдалась при визуальном осмотре $\Delta QTcF$ по сравнению с данными концентрации эвобрутиниба в плазме или с применением критерия 20 значимости члена второго порядка для концентрации на модели для $\Delta QTcF$. При отсутствии гистерезиса и нелинейности дальнейшее моделирование анализа среднегодовой частоты рецидивов осуществляли на основании линейных моделей со смешанными эффектами для $\Delta QTcF$, которые включали концентрацию, режим лечения и время как фиксированные эффекты и 25 специфический для субъекта наклон и отсечения как случайные эффекты на основании предыдущих публикаций (см., например, Garnett C.E., и др., J. Clin. Pharmacol. 48, 13 – 18 (2008); Zhang J. и др., Therap. Innovation. Reg. Sci. 49, 392 – 397 (2015); и Westerberg G., и др., Br. J. Clin. Pharmacol. 79, 477 – 491 (2014)).

[00142] Наклон зависимости между плацебо-скорректированным $\Delta QTcF$ и 30 концентрацией был отрицательным и очень приближенным к нулю ($-0,00027$ мс/нг на мл; $P = 0,86$), как показано на Фигуре 4. Прогнозируемое популяционное среднее $\Delta \Delta QTcF$ при среднем геометрическом C_{max} для группы 25 мг (86,5 нг/мл) представляло $-0,78$ мс с верхним пределом 2,71 мс для 90 % двустороннего бутстреповского CI, как показано в Таблице 5. Для группы,

которая получала дозу 500 мг, прогнозируемое популяционное среднее $\Delta\Delta Q_{TcF}$ при среднем геометрическом C_{max} (1,512 нг/мл) представляло $-1,16$ мс с верхним пределом 3,26 мс для 90 % CI, что является значительно ниже за порог регулирования 10 мс (директива ICH-E14).

5 **Таблица 5. Прогнозируемые значения среднего $\Delta\Delta Q_{TcF}$ и ассоциированных двусторонних 90 % CI.**

По концентрации эвобрутиниба в плазме				
Доза [мг]	Среднее геометрическое C_{max} [нг/мл]	Прогнозируемое среднее $\Delta\Delta Q_{TcF}^*$ [мс]	90 % CI $\Delta\Delta Q_{TcF}$ [мс] (самозагрузк.)	
			Нижний предел	Верхний предел
25	86,48	-0,78	-4,22	2,71
50	233,9	-0,82	-4,23	2,66
75	253,9	-0,82	-4,23	2,66
100	308,6	-0,84	-4,27	2,70
200	689,2	-0,94	-4,44	2,83
350	845,9	-0,98	-4,46	2,94
500	1512,3	-1,16	-5,10	3,26

На основании линейной смешанной модели, подогнанной к данным, прогнозируемые значения популяционного среднего $\Delta\Delta Q_{TcF}$ и ассоциированных двусторонних 90 % бутстреповских CI указаны в виде значений концентрации эвобрутиниба в плазме, которые отвечают наблюдаемому среднему геометрическому C_{max} для групп, которые получали разные дозы эвобрутиниба.

* Прогнозируемое популяционное среднее $\Delta\Delta Q_{TcF}$ получали на основании первоначального набора данных, а не с бутстреповских данных.

CI – доверительный интервал; C_{max} – максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; $\Delta\Delta Q_{TcF}$ – плацебо-скорректированное изменение относительно исходного уровня в QT-интервале, скорректированная за частотой сердечных сокращений способом Фридеричия.

20 Анализ по моментам времени

[00143] Анализ по моментам времени показал, что максимальное среднее $\Delta\Delta Q_{TcF}$ для каждой из групп, которые получали дозу эвобрутиниба, представляло от $-0,93$ мс до 3,79 мс во все моменты времени в группах, которые получали дозы 25, 50, 75, 200, 350 и 500 мг. Однако в группе, которая получала дозу 100 мг ($n = 6$), среднее значение $\Delta\Delta Q_{TcF}$ составляло 7,1 мс через 6 ч после момента введения дозы (90 % CI: 3,8; 10,4 мс), 5,6 мс через 8 ч после момента

введения дозы (90 % CI: -0,2; 11,4 мс) и 7,2 мс через 12 ч после момента введения дозы (90 % CI: 2,6; 11,7 мс).

Категоричный анализ выпадений

[00144] Категоричный анализ параметров ЭКГ не оказал клинически значащего изменения относительно исходного уровня в значениях HR, PR и QRS после введения дозы.

[00145] Абсолютное значение QTcF не превышало 450 мс ни в одной из групп по дозе ни в один из моментов времени. Ни в одной из ЭКГ изменение в QTcF относительно исходного уровня не превышало 60 мс. Изменение в QTcF относительно исходного уровня от 30 мс до 60 мс наблюдали в 2 (2,5 %) с 81 субъектов (оба в группе, которая получала дозу 200 мг), но абсолютное значение QTcF представляло ≤ 450 мс для обоих субъектов. Количество ЭКГ с выпадающими значениями была крайне малой и не была клинически значимой.

[00146] Вызванные лечением морфологические отклонения зубцов T наблюдали у двух субъектов, которые получали эвобрутиниба, один из группы, которая получала дозу 50 мг, и один из группы, которая получала дозу 100 мг. Эти отклонения не наблюдали ни у одного пациента на ЭКГ, полученных в предыдущие и следующие моменты времени.

Анализ результатов

[00147] В этом исследовании I фазы исследовали безопасность / переносимость и фармакокинетику эвобрутиниба, и оно показало, что однократные дозы до 500 мг эвобрутиниба и многократные дозы до 200 мг эвобрутиниба на протяжении 14 дней были безопасными и хорошо переносились. ФК профиль эвобрутиниба показал дозопропорциональное и независимое от времени влияние без накопления после многократного введения доз при введении раз в сутки. Не было обнаружено клинически значимой зависимости эффекта от дозы между концентрацией эвобрутиниба и QTcF; однократные дозы эвобрутиниба до 500 мг с пиковой концентрацией до 1,512 нг/мл не удлиняли QTcF.

[00148] НЯВЛ случались в 25 % субъектов после введения одной дозы и 48,1 % после многократного введения доз. Наиболее частыми НЯВЛ после введения одной дозы были головная боль и контактный дерматит, причем головная боль, раздражение кожи (в местах наложения ЭКГ-подушек), усталость и инфекция верхних дыхательных путей были наиболее частыми после

многократного введения доз; большинство явлений были легким. При высших дозах эвобрутиниба не наблюдалось явного увеличения частоты или типа неблагоприятных явлений. Во время Части 1 у одного субъекта в экспериментальной группе, которая получала 200 мг, наблюдали

5 дозолимитирующее явление (DLE) 4-ой степени – повышение липазы в комбинации с явлением 3-ой степени – повышением амилазы. Хотя оба явления считали связанными с лечением, они выглядели как отдельные лабораторные изменения, которые быстро устранялись без сопутствующих клинических признаков и симптомов или свидетельств отклонений поджелудочной железы
10 при ультразвуковом исследовании. Кроме того, интервал между возникновением первых аномальных значений на 8-й день и введением самой однократной дозы вызывает сомнения в наличии причинной связи, если учесть наблюдаемую фармакокинетику эвобрутиниба. Не наблюдалось и других клинически значимых изменений в ЭКГ или соответствующих сердечных или сердечно-сосудистых
15 неблагоприятных явлений.

[00149] ФК профиль эвобрутиниба у человека продемонстрировал быстрое поглощение с пиковыми значениями концентрации, которые достигались на протяжении $\sim 0,5$ ч, клиренсом плазмы от умеренного до высокого, средним V_z/f и коротким $t_{1/2}$. Фармакокинетические показатели были дозопропорциональными
20 в пределах однократной дозы 25 – 500 мг и многократных доз 25 – 200 мг раз в сутки в равновесном состоянии, без накопления и временной зависимости, которые наблюдали после 14 дней многократного ежедневного введения доз.

[00150] Не было обнаружено признаков значительной зависимости эффекта от дозы между концентрацией эвобрутиниба и QTcF. Во всем диапазоне
25 исследуемых доз среднее значение $\Delta\Delta\text{QTcF}$ было <5 мс, и верхний предел 90 % двустороннего CI все равно был ниже, чем порог регулирования 10 мс, указанный в пособии ICH-E14, во все моменты времени, за исключением показателя группы, которая получала дозу 100 мг. В этой группе среднее значение $\Delta\Delta\text{QTcF}$ представляло от 5,6 до 7,2 мс, а верхний предел CI
30 представляла от 10,4 мс до 11,7 мс в три момента времени. Эти результаты могут быть случайными явлениями, если учесть результаты, которые наблюдали в группе, получавшей высшие дозы. Действительно, результаты отвечают тем, которые наблюдаются для других ингибиторов ВТК. Ни ибрутиниб, ни акалабрутиниб не были связаны с клинически значимым удлинением интервала

QTc при терапевтических или сверхтерапевтических дозах во время рандомизированных двойных слепых плацебо- и положительно-контролируемых тщательных исследований интервала QT (см., например, публикации IMBRUVICA® (ibrutinib) capsules, for oral use. Highlights of prescribing information. Pharmacyclics LLC, February 2018; CALQUENCE® (acalabrutinib) capsules, for oral use. Highlights of prescribing information. Astrazeneca, November 2017; и De Jong J., et al. in Cancer. Chemother. Pharmacol. 80, 1227 – 1237 (2017).

[00151] Оценка зависимости между концентрацией и QT/QTc с

использованием данных, собранных в клинических исследованиях ранней фазы, представляет собой подтвержденную и принятую Управлением по санитарному надзору по качеству пищевых продуктов и медикаментов (FDA) альтернативную стратегию проведения тщательного исследования интервала QT, и ее широко применяют для надежного исключения соответствующих эффектов QTc во время разработки медикаментов, оправдывая отказ от нормативного требования тщательного исследования интервала QT в некоторых случаях. Хотя анализ концентрации-QT ограничивается малым количеством субъектов в каждой группе, которая получала дозу, сбор данных из Частей 1 и 2 и широкий диапазон показателей концентрации в плазме, полученных по всем группам доз, увеличивают надежность результатов. Мониторинг ЭКГ с высокой разделительной способностью за 24 часа позволил получить снимки ЭКГ при стабильной частоте сердечных сокращений и записать ЭКГ в трех экземплярах, и их централизованный анализ дополнительно снижал любую возможную ошибку измерения, которое содействовало минимизации внутрисубъектной вариабельности и в конечном итоге обеспечивало более надежные статистические анализы.

[00152] Центральная роль ВТК в передаче сигналов FcR и BCR делает ингибирование ВТК перспективным подходом при лечении опосредствованных аутоиммунными антителами болезней. Полученные данные здоровых субъектов, о которых сообщается в настоящей заявке, указывают на то, что эвобрутиниб является перспективным новым ингибитором ВТК. Эвобрутиниб хорошо переносился при введении в форме однократных (25 – 500 мг) или многократных (25 – 200 мг) нарастающих доз. Фармакокинетические показатели были дозопропорциональными после однократного и многократного введения доз, без временной зависимости или накопления, которые наблюдали после 14 дней

многократного ежедневного введения доз. Моделирование концентрации-ответа данных QTc не обнаружило удлинения QTcF в результате введения однократных доз эвобрутиниба до 500 мг.

ПРИМЕР 2: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ

5 ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ I ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ЛЮДЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭВОБРУТИНИБА

[00153] Это исследование назначалось для изучения влияния эвобрутиниба у людей, которые страдают от рецидивирующего рассеянного склероза (РС), в
10 клиническом исследовании II фазы. Исследование осуществляли как рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у субъектов с РС с параллельными открытыми группами, которые получали активный контроль (Tecfidera), которое включало 5 экспериментальных групп с 3 дозами эвобрутиниба, плацебо и активный контроль (Tecfidera). Оценивающий
15 исследователь и централизованный считыватель МРТ не знали о лечении.

План исследования

[00154] Исследования составлялось с 4 основных периодов: (I) отборочного периода, который длился 4 недели, (II) активного лечения с 3 группами, которая получали дозы эвобрутиниба, активного контроля (Tecfidera) или плацебо на
20 протяжении 24 часов, (III) 24-недельного удлинения активного лечения с применением эвобрутиниба или активного контроля (Tecfidera) на протяжении 24 часов, при котором субъектов, которые получали плацебо, переводили на эвобрутиниб, и (IV) необязательного периода ОРИ. В конце 48-недельного основного исследования субъекты находились в одной из четырех
25 экспериментальных групп (эвобрутиниб 25 мг раз в сутки, 75 мг раз в сутки или 75 мг два раза в сутки или Tecfidera). В протоколе исследования было указано, что (I) все субъекты, которые решили присоединиться в ОРИ, должны были перейти к активному лечению с применением эвобрутиниба в дозе 75 мг раз в сутки или к окончательной III фазы по решению, (II) субъекты,
30 которые переходят от Tecfidera, должны пройти период вымывания продолжительностью по меньшей мере 4 недели перед началом лечения с применением эвобрутиниба в период ОРИ, (III) по завершению или при преждевременном прекращении лечения субъекты через 4 недели должны вернуться для оценки безопасности, и (IV) субъекты, которые получали плацебо,

должны перейти к дозе 25 мг эвобрутиниба раз в сутки после 24-й недели. План исследование показано на Фигуре 5. Пациенты, которые переходят от контроля (диметилфумарата) к эвобрутиниба на 48-й недели, должны пройти 4 - 8-недельный период вымывания.

- 5 **[00155]** Приблизительно 50 субъектов было вовлечено к каждой экспериментальной группе для получения 44 пригодных для оценки субъектов на группу (в целом = приблизительно 250), исходя из 12 % показателя отсева за ч, и для сбора достаточной базы данных относительно безопасности. Приблизительно 200 субъектов было вовлечено в ОРИ.

10 **Критерии отбора пациентов**

- [00156]** Лишь субъекты, которые отвечают всем критериям включения и не отвечают критериям исключения, привлекались к исследованию как субъекты. Перед выполнением каких-либо оценок в рамках исследования, которые не являются частью стандартного медицинского обслуживания субъекта,
- 15 Исследователь гарантировал, что субъект или законный представитель субъекта предоставил письменное информированное согласие.

- [00157]** Субъекты, которые не отвечают критериям включения / исключения на протяжении первого отборочного периода и считались такими, что не прошли отбор, могли пройти однократный повторный отбор после принятия со стороны
- 20 Медицинского наблюдателя. Этот второй отборочный период был новым 28-дневным отборочным периодом, и субъект должен был получить новый идентификационный номер. При повторном отборе все другие испытания должны были быть осуществлены повторно.

Критерии включения

- 25 1. Субъекты с диагностированным рецидивирующим рассеянным склерозом (к ним могут принадлежать субъекты со вторичным ПРС [ВПРС] с наложенными рецидивами при условии, что они отвечают другим критериям) согласно обновленным критериям Макдональда для РС и публикацией Lublin and Reingold.
- 30 2. Мужчина или женщина в возрасте от 18 до 65 лет.
3. Один или несколько задокументированных рецидивов в пределах 2 лет до отбору, к которым относятся: а) один рецидив, который случился на протяжении последнего года до рандомизации, или б) наличие по меньшей

мере 1 Gd+ повреждение T1 в пределах 6 месяцев до рандомизации позволяет пациенту принять участие в исследовании.

4. Показатель по Расширенной шкале статуса инвалидности от 0 до 6 на исходном уровне.

5. Женщины с репродуктивным потенциалом должны применять дополнительный барьерный метод вместе с высокоэффективным способом контрацепции (согласно директиве МКГ M3[R2]) на протяжении 4 недель перед рандомизацией, на протяжении всего исследования и на протяжении 90 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата. С точки зрения этого исследование:

- Женщины рассматривались как имеющие репродуктивный потенциал, если они не достигли постменопаузального возраста. Женщины в постменопаузальном периоде (возрастная аменорея ≥ 12 последовательных месяцев и повышенный фолликулостимулирующий гормон [ФСГ] > 40 мМЕ/мл) или те, которые подвергались гистерэктомии или двусторонней овариэктомии, были освобождены от тестов на беременность. В случае необходимости подтверждения постменопаузального статуса при отборе отбирали ФСГ.
- Высокоэффективная контрацепция включает:
 - Комбинированная (с содержанием эстрогена и прогестерона) гормональная контрацепция, связанная с ингибированием овуляции; пероральная, интравагинальная или чрезкожная
 - Исключительно прогестогеновая гормональная контрацепция, связанная с ингибированием овуляции; пероральная, инъекционная или имплантационная
 - Внутриматочное устройство (ВМП)
 - Внутриматочная высвобождающая гормоны система (ВМС)
 - Двусторонняя окклюзия маточных труб
 - Вазэктомированный партнер
 - Половое воздержание
- Дополнительные барьерные методы включают:
 - Мужской или женский презерватив со спермицидом или без него

- Колпачок, диафрагма или губка со спермицидом
- Мужчины, которые согласились иметь половых партнеров, применяют дополнительный барьерный метод вместе с высокоэффективным способом контрацепции, как определено выше, на протяжении по меньшей мере 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного препарата.
- Женщины с репродуктивным потенциалом имели отрицательный результат серологического теста на беременность во время скринингового визита и отрицательный результат исследования мочи на беременность во время рандомизации в 1-й день перед введением дозы.

6. Подписанное и датированное информированное согласие (субъект был способен понимать информированное согласие), с указанием того, что субъекта было проинформировано обо всех соответствующих аспектах исследования перед включением, и он должны соблюдаться требований протокола.

Критерии исключения

1. Прогрессирующий РС, первичный или вторичный, если вторичный без подтверждения рецидива.

2. Продолжительность болезни > 15 лет (субъект обозначался как соответствующий при отсутствии письменной медицинской документации) у субъектов с показателем по шкале EDSS 2 или меньше.

3. Лечение с применением ритуксимаба, окрелизумаба, митоксантрона или антилимфоцитарной терапии (например, алемтузумаба, анти-CD4, кладрибина, циклофосфамида, тотального облучения организма, трансплантации костного мозга) не применяли на протяжении 48 недель до рандомизации.

4. Применение блокаторов миграции лимфоцитов (например, натализумаба, финголимода) на протяжении 24 недель до рандомизации.

5. Применение внутривенных (IV) иммуноглобулинов (Ig), плазмафереза и иммуносупрессивной терапии на протяжении 4 недель до рандомизации.

6. Лечение с применением В-интерферонов или глатирамера ацетата на протяжении 4 недель до рандомизации.

7. Системные глюкокортикоиды на протяжении 4 недель до рандомизации.
8. Лечение с применением терифлуномида на протяжении 12 недель до рандомизации.
- 5 9. Лечение с применением даклизумаба на протяжении 12 недель до рандомизации.
- 10 10. Влияние препарата Tecfidera на протяжении 6 месяцев до рандомизации.
11. Любая аллергия, противопоказание или непереносимость Tecfidera.
- 10 12. Лечение с применением дальфампридина (фампридина, Ампиры), если не в стабильной дозе на протяжении ≥ 30 дней до рандомизации.
13. Невозможность соблюдения условий МРТ-сканирование, включая противопоказание к МРТ, такие, как известная аллергия к гадолиниевому контрастному средству, клаустрофобия, наличие кардиостимулятора, кохлеарные имплантаты, ферромагнитные устройства или зажимы, внутрочерепные сосудистые зажимы, инсулиновые насосы, нейростимуляторы.
- 15 14. Иммунологические нарушения, отличающиеся от РС, за исключением вторичного надлежащим образом контролируемого диабета или нарушения щитовидной железы, или любое состояние, которое требует пероральной, внутривенной, внутримышечной или внутрисуставной кортикостероидной терапии.
- 20 15. Вакцинация живой или живой ослабленной вирусной вакциной на протяжении 1 месяца до отбора.
- 25 16. Сильная аллергия на лекарство или анафилаксия в анамнезе, или аллергия на исследуемый препарат или любой из его формообразователей.
- 30 17. Активная, клинически значащая вирусная, бактериальная или грибковая инфекция или любой значительный эпизод инфекции, который требовал госпитализации или лечения с применением парентеральных противоинфекционных средств на протяжении 4 недель отбора, или курс приема пероральных противоинфекционных средств на протяжении 2 недель до или во время отбора, или история повторных инфекций (то есть, 3 или больше инфекций одинакового типа за 12-месячный отчетный период). Вагинальный кандидоз, опистхорхоз и симплексный вирус половых органов или ротовой

полости, которые считаются Исследователем достаточно контролируемыми, не должны быть ограничительными.

18. Анамнез или наличие положительного теста на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антитела к гепатиту С (HCV) и/или полимеразная цепная реакция, поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) (+) и/или коровой антиген гепатита В, и/или антитело IgM (+) при отборе. Тест на ВИЧ выполняют лишь в случае, если это требуется согласно местным правилам.

19. Субъект:

- Имел в анамнезе или имеет текущий диагноз активного туберкулеза (ТБ) или
- В данное время подвергается лечению от латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) или
- Имел нелеченную ЛТИ, как определено задокументированными результатами на протяжении 3 месяцев от Скринингового визита с положительным кожным тестом на ТБ с очищенными белковым дериватом с индурацией ≥ 5 мм или
- Имел положительный тест Quantiferon®-ТВ при отборе.

Субъекты с задокументированным полным курсом лечения от ЛТИ не исключались, и тестирование от них не требовалось.

20. Неопределенные тесты Quantiferon-ТВ могли быть повторены однократно, и их считали положительными, если результаты тестов были положительными или неопределенными.

21. Субъекты с текущими бытовыми контактами с активным ТБ исключались.

22. История спленэктомии в любое время или любая серьезная хирургическая операция в пределах 2 месяцев до отбора.

23. Инфаркт миокарда или цереброваскулярное нарушение в анамнезе в пределах 6 месяцев до отбора или текущая активная стенокардия, симптоматичная сердечная недостаточность, неконтролируемые судороги, нелеченная гипертензия, желудочно-кишечное кровотечение или любое другое значительное активное медицинское состояние по мнению Исследователя.

24. История попыток суицида в пределах 6 месяцев до отбора или утвердительный ответ на пункты 4 или 5 Шкалы Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS).

25. Эпизод глубокой депрессии на протяжении последних 6 месяцев перед отбором (клинически стабильная малая депрессия не является причиной исключения).

26. Прохождение антикоагуляционной терапии, прием пищевых добавок с рыбьим жиром или антитромбоцитарная терапия, отличающаяся от ежедневного приема аспирина для кардиопротекции и лечение вызванных препаратом Tescfidera приливов.

27. История рака, за исключением базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи, которое поддается надлежащему лечению (не больше 3-х поражений, которые требуют прижизненного лечения), или карцинома *in situ* /интраэпителиальная неоплазия шейки матки, если не считается вылеченной ≥ 5 лет.

28. Грудное вскармливание / лактация или беременность.

29. Участие в любом исследовании лекарственного препарата на протяжении 1 месяца или 5 периодов полувыведения исследуемого лекарственного препарата, в зависимости от более продолжительного, перед отбором.

30. Субъекты, которые в данное время получают (или не могут прекратить применение до приема первой дозы исследуемого лекарственного продукта (ИЛП)) медикаменты или растительные добавки, известные как сильные ингибиторы цитохрома P450 3A (CYP3A) (их применение должно быть прекращено по меньшей мере за 1 неделю), сильные индукторы CYP3A (их применение должно быть прекращено по меньшей мере за 3 недели) или медикаменты, которые большей частью метаболизируются CYP3A с узким терапевтическим индексом (их применение должно быть прекращено по меньшей мере за 1 день).

31. Анамнез или текущее злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами

- Чрезмерное употребление алкоголя определяли как злоупотребления алкоголем и/или наркотическими веществами или зависимостью (как определено в Диагностическом и статистическом пособии из

психических расладов, 5-ое издание) за последний год или история злоупотребления алкоголем или наркотическими веществами, как определяется Исследователем.

32. Клинически значимое отклонение в электрокардиограмме (ЭКГ) или активный инфекционный процесс или любое другое клинически значимое отклонение на рентгенограмме грудной клетки (CXR), выполненной в пределах 4 недель от приема первой дозы, по мнению Исследователя. Если на протяжении предыдущих 3 месяцев выполняли CXR, и результаты в наличии и нормальные, необходимости в осуществлении CXR нет.

33. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) с помощью уравнения для Модификации диеты при болезни почек с 4 переменными < 45 мл/мин/1,73 м² или любое почечное состояние, которое исключает введение гадолиния (например, острая почечная недостаточность).

34. Аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST), амилаза или липаза $> 2\times$ выше за верхний предел нормы (ULN) лабораторного диапазона референсных значений, общий билирубин $> 1,5\times$ ULN, и любое другое клинически значимое лабораторное отклонение.

35. Число В-клеток (CD19) < 50 % нижней границы нормы при отборе

36. Значительная цитопения, включая количество нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$, количество тромбоцитов $< 75000/\text{мм}^3$, абсолютное количество лимфоцитов $< 800/\text{мм}^3$, или количество лейкоцитов $< 3500/\text{мм}^3$.

[00158] Для субъектов, которые принимают участие в периоде ОРИ после приема Tecfidera во время 48-часового главного исследования, абсолютное количество лимфоцитов $< 800/\text{мм}^3$ полагала критерием исключения.

Лекарственное вещество, доза и введения

[00159] Лекарственное вещество эвобрутиниб, химическое название 1-(4-{[6-амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон, представляет собой порошок, который имеет цвет от белого до желтого. Эвобрутиниб вводили в виде белых таблеток, готовых для перорального введения, которые содержали 25 мг лекарственного вещества, рецептированного с формообразователями. Плацебо вводили в виде белых таблеток, готовых для перорального введения, которые отвечали активному препарату за цветом и размером.

[00160] Группа активного контроля получала Tecfidera. На протяжении первых 7 дней Tecfidera вводили 120 мг два раза в сутки перорально. После этого на протяжении всего периода лечения этот препарат вводили 240 мг два раза в сутки перорально. В странах Европейского Союза (ЕС) препарат Tecfidera централизованно поставлялся Спонсором. В США Tecfidera поставляли из местных источников в каждом исследовательском центре согласно местным правилам. Tecfidera вводили согласно местным инструкциям по применению и действующими правилами.

[00161] В протоколе указывалось, что субъекты получали 25 мг раз в сутки, 75 мг раз в сутки или 75 мг два раза в сутки эвобрутиниб или плацебо, которые вводили в форме таблеток на протяжении 168 дней. Для поддержания маскировки относительно плацебо и эвобрутиниба субъекты самостоятельно принимали исследуемый препарат по графику, подобный графику дозирования 75 мг эвобрутиниба два раза в сутки (то есть, 3 таблетки два раза в сутки). В конце 24- недельного периода лечения группу плацебо переводили на эвобрутиниб в дозе 25 мг раз в сутки; однако при этом сохраняли гибкий подход, который позволял регулировать дозу на основании данных первичного анализа.

[00162] В протоколе указывалось, что субъекты, которые выбрали участие в исследовании в период ОРИ, открыто получали эвобрутиниб, 75 мг раз в сутки, или возможную дозу III фазы по их решению. Субъекты, которые не принимали участие в периоде ОРИ, прекращали прием эвобрутиниба или Tecfidera.

[00163] В протоколе указывалось, что субъекты, которые самостоятельно принимали ИЛП в заданное время каждый день (каждое 12 часов $\pm$ 2 часов). Субъекты должны были принимать свою суточную дозу более чем за 1 час до приема пищи или перекуса и более чем через 2 часа после приема пищи или перекуса. Прозрачные жидкости разрешалось употреблять в любое время. В дне визитов исследования ИЛП должны были вводиться во время визита исследования, по завершению запланированных процедур визита исследования (к которым не принадлежит взятия ФК/ФД образцов после лечения).

[00164] В протоколе указывалось, что в случае пропуска дозы субъект может принять пропущенную дозу на протяжении времени до 6 часов после запланированного времени. Если прошло свыше 6 часов после пропуска дозы, субъект должен был пропустить дозу за тот период, сделать заметку о

пропущенной дозе и принять следующую дозу в соответствующее запланированное время.

[00165] В протоколе указывалось, что случаях, когда должны происходить запланированные визиты для взятия ФК образцов, субъект должен удержаться от приема запланированной утренней дозы и принять свою дозу ИЛП согласно инструкции, полученной во время визита. Субъектов просили записывать в своем дневнике дату и время приема дозы и пищи относительно времени приема дозы. Субъекты, в которых возникали желудочно-кишечные расстройства или притоки при приеме Tecfidera, могли снизить дозу исследовательского лечения, принимая 120 мг два раза в сутки на протяжении 1 месяца на усмотрение Исследователя. После 1 месяца приема сниженной дозы субъекты возвращались к дозе 240 мг два раза в сутки. Если субъект все равно не переносил исследовательское лечение, этот субъект окончательно прекратить исследовательское лечение.

15 Распределение по экспериментальным группам

[00166] Допущенных к исследованию субъектов рандомизировали 1:1:1:1:1 для лечения с применением плацебо, низкой дозы эвобрутиниба (25 мг раз в сутки), средней дозы эвобрутиниба (75 мг раз в сутки), высокой дозы эвобрутиниба (75 мг два раза в сутки) или Tecfidera (с введением два раза в сутки в конечной дозе 240 мг) через централизованный процесс рандомизации с помощью IWRS перед введением дозы в 1-й день. Стратификацию осуществляли за регионом (США или Западная Европа, Восточная Европа и ВТКО-способные, Восточная Европа и не ТКО-способные, и остальной мир). В первые 7 дней Tecfidera вводили перорально в дозе 120 мг два раза в сутки. После этого и на протяжении всего периода лечения Tecfidera вводили перорально в дозе 240 мг два раза в сутки. Все субъекты, которые выбрали участие в исследовании в период ОРИ, должны были открыто получать эвобрутиниб, 75 мг раз в сутки, или возможную дозу III фазы.

Оценка эффективности

30 [00167] Осуществляли оценки эффективности. Во время лечения, то есть, с 1-го дня по 48-ая неделя (или 96-ая неделя для периода ОРИ), все оценки должны были быть выполнены перед введением исследуемого препарата.

Магнитно-резонансное сканирование головного мозга

[00168] В протоколе указывалось, что МРТ-сканирование должно выполняться при отборе, с 4-недельными интервалами с 12-ой по 24-ю неделю и во время визита завершения лечения на 48-й недели (включая субъектов, которые принимали Tecfidera, которые выбрали участие в исследовании в период ОРИ). Для субъектов, исследуемых в период ОРИ, МРТ также осуществляли в 1-й день (за исключением субъектов, которые принимали Tecfidera на протяжении 48-недельного начального исследования имели МРТ во время визита завершения лечения на 48-й недели), на 48-й недели и во время визит завершения лечения ОРИ на 96-й недели. Если субъект прекращал участие в исследовании больше, чем через 4 недели после последнего сеанса МРТ, в протоколе указывалось, что МРТ можно получить во время визита 4-недельного дальнейшего наблюдения для контроля безопасности. Скрининговый снимок МРТ должен был быть получен перед рандомизацией и введением дозы для того, чтобы показания могли быть централизованно считанные считывателем МРТ (приблизительно 7 дней).

[00169] Гадолиний использовали для усиления контраста T1- взвешенных повреждений и для оптимизации понятности и точности сообщений. Поскольку гадолиний выводится почками, субъекты с острой почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) должны исключаться из исследования.

[00170] В протоколе указывалось, что МРТ-сканирование головного мозга выполняли согласно стандартизированному протоколу визуализации до и после введения однократной дозы гадолиния. Изображения оценивала и сообщала независимая, непредубежденная, централизованная служба со считывания МРТ, предоставленная NeuroRx Research. Оценку выполняли при отсутствии клинической информации. Дополнительные детали, включая необходимые сканированные изображения и оптимальный процесс МРТ, были представлены в отдельном Пособии из визуализации, который каждый исследовательский центр получает от NeuroRx Research. Все МРТ-изображения рассматривались на месте рентгенологом, который сообщал оценку безопасности. Местный отчет должен был содержать лишь не связанную с РС патологию и должен был быть предоставлен исследователю, который осуществлял лечение.

[00171] В протоколе указывалось, что в случае возможности применения высокой дозы кортикостероидов нужно избегать на протяжении 3- недельного периода к запланированному МРТ-сканированию. Для субъектов, которые

принимали кортикостероиды при рецидиве РС, было предусмотрено 3-недельный интервал между последней дозой кортикостероидов и запланированным МРТ-сканированием.

5 [00172] Кроме того, если запланированное МРТ-сканирование откладывалось, или было показано незапланированное МРТ-сканирование, принимались меры для избежания подвергания субъекта действия гадолиния чаще, чем раз на 4-недельный период, то есть, в протоколе отмечали, что может возникнуть необходимость в отмене МРТ-сканирования при следующем запланированном визите (все другие оценки имеют быть выполнены во время визита при нормальных условиях). Если следующий запланированный визит был визитом завершения лечения (48-ая неделя), МРТ-сканирование на 48-й недели выполняли сразу по окончании 4- недельного периода после предыдущего влияния гадолиния.

Расширенная шкала статуса инвалидности

15 [00173] В протоколе указывалось, что стандартное неврологическое исследование должно быть выполнено неврологом, который осуществляет оценку, и уровень инвалидности субъекта должны оцениваться с применением EDSS. EDSS представляет собой порядковую клиническую шкалу оценки от 0 (нормальный неврологический осмотр) до 10 (смерть вследствие РС) с шагом в 20 полбалла и должны применяться к субъекту неврологом, который имеет надлежащую подготовку для ее использования. Шкалу EDSS рассчитывали после неврологического испытания и исследования нижеприведенных восьми функциональных систем, участков центральной нервной системы, которые регулируют функции организма:

- 25 • Пирамидальной (способность к хождению)
- Церебеллярной (координация)
- Ствола головного мозга (речь и глотание)
- Сенсорной (прикосновение и боль)
- Функций тазовых органов
- 30 • Зрительной
- Психической
- Других (включая любые другие неврологические данные, связанные с РС).

[00174] Принимали меры из устранения межэкспертной и интраэкспертной победальности в применении и оценке EDSS во время исследования. В протоколе указывалось, что EDSS должны применяться неврологом, который осуществляет оценку, который прошел специально разработанную для исследования

5 подготовку с EDSS к началу исследования, и одна и та же человек должен оценивать данного субъекта на протяжении всего курса исследования. Оценка с применением EDSS должна была происходить приблизительно в одно время времени с соблюдением стандартизированного протокола для неврологического обследования.

10 Оценка рецидивов

[00175] Оценку рецидивов РС у субъектов осуществляли во время визитов, начиная с 4-й недели. Рецидивы также оценивали при любом Внеочередном визите для оценки ухудшения неврологического состояния и рецидивов. Для субъектов в период ОРИ рецидив РС оценивали при всех визитах.

15 Установленный рецидив определяли как наличие новых, ухудшенных или повторных неврологических симптомов, обусловленных РС, которые длятся по меньшей мере 24 часа без повышения температуры или инфекции, или нежелательная реакция на предназначенное медикаментозное лечение, которым предшествовала стабилизация или улучшение неврологического статуса на
20 протяжении по меньшей мере 30 дней. Рецидив должен был сопровождаться новыми клиническими признаками (то есть, изменениями при неврологическом исследовании или повышением балла по шкале EDSS).

[00176] В протоколе указывалось, что все случаи потенциального рецидива должны были быть объективно подтвержденными Исследователем, независимо
25 от того, или были они распознаны во время запланированного или внеочередного визита. Любые оценки, которые требовались для подтверждения рецидива, должны были быть выполненными, и детали рецидива должны были быть задокументированы в соответствующем(их) разделе(ах) eIPK. Критерии определенного протоколом рецидива должны были быть четкими, и должно
30 было быть задокументировано, каким способом потенциальный рецидив отвечал или не отвечал критериям. Субъект, которые имели задокументированный рецидив во время лечения, не должны были прекращать лечение, если они не отвечали любым из критериев для изъятия из терапии в рамках исследования

или исключения из исследования, включая потребность в лечении с применением неразрешенных медикаментов.

[00177] Неустановленный рецидив – любой другой рецидив, как определено Исследователем, который не отвечает определению установленного рецидива.

5 **Оценка безопасности**

[00178] Профиль безопасности ИЛП оценивали через фиксацию, сообщение и анализ исходных медицинских состояний; НЯ; результаты медицинского осмотра, включая показатели жизненно важных функций, ЭКГ и лабораторные тесты (включая концентрацию Ig и подклассов и количество В-, НК- и Т-клеток).

10 Комплексную оценку любой очевидной токсичности, которой испытывал каждый субъект, выполняли от времени предоставления информированного согласия и на протяжении всего исследование. Исследователь должен был сообщать о любые НЯ, которые наблюдались самым Исследователем или сообщались субъектом.

15 **Неблагоприятные явления**

Определение неблагоприятного явления

[00179] Неблагоприятное явление: НЯ – это любое нежелательное медицинское явление у субъекта клинического исследования, которому вводят фармацевтический продукт, независимо от причинной связи с этим лечением.

20 Таким способом. НЯ может быть любым неблагоприятным и непредвиденным проявлением (включая отклонение в данных лабораторного исследования), симптомом или болезнью, связанными во времени с применением лекарственного средства, независимо от того, считаются ли они связанными с действием это лекарственного средства.

25 **[00180]** Для хирургических или диагностических процедур как НЯ рассматривается состояние / болезнь, которая приводит к применению такой процедуры, а не самая процедура.

[00181] От Исследователя требуется определения степени тяжести или токсичности каждого НЯ. Исследователи ссылались на Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии США для НЯ (NCI-CTCAE), версия 4.03 (дата публикации: 14 июня 2010 г.) и описательную терминологию, представленную в Методическом пособии из процедур, которая может применяться для сообщения о НЯ.

30

[00182] Шкалу для общей классификации (тяжести / интенсивности; дальше указывается как тяжесть) было представлено в начале вышеупомянутого документа, а также были представлены степени конкретных явлений. Лишь в случае, если тяжесть конкретного НЯ не было специально классифицировано в методическом документе, Исследователь должен был использовать общие определения NCI-CTCAE для степеней с 1-го по 5-й согласно своей профессиональной медицинской мысли. 5 общих степеней являются такими:

- Степень 1 или легкая
- Степень 2 или умеренная
- Степень 3 или трудная
- Степень 4 или опасная для жизни
- Степень 5 или смерть.

[00183] Согласно договоренности со Спонсором, любое клиническое НЯ со степенью тяжести 4 или 5 должно было указываться как СНЯ. Однако отклонение лабораторного показателя от нормы, которое принадлежит к 4-ой степени, такое, как анемия или нейтропения, рассматривалось как серьезное лишь в случае, если состояние отвечает одному из описанных ниже серьезных критериев.

[00184] В протоколе указывалось, что в случае наступления смерти первичная причина смерти или явление, которое привело к смерти, должно быть записано и сообщено как СНЯ. “Смертельный” записывали как результат этого конкретного явления, и смерть не записывали как частное явление. Лишь в случае, если причина смерти не могла быть сообщена (например, внезапная смерть, невыясненная смерть), сама смерть может быть указана как СНЯ.

[00185] Исследователи должны были систематически оценивать причинную связь НЯ с ИЛП, применяя нижеприведенные определения. К решающим факторам оценки причинной связи НЯ с ИЛП принадлежат, кроме других, временная зависимость между НЯ и ИЛП, известные побочные эффекты ИЛП, анамнез, сопутствующие лекарственные препараты, течение основной болезни, процедуры исследования.

[00186] Не связанное: объективно не связанное с ИЛП. НЯ не может быть медицински (фармакологически / клинически) отнесенное ИЛП, которое

исследуется согласно протоколу этого клинического исследования. Должно быть обеспечено обоснованное альтернативное объяснение.

[00187] Связанное: объективно связанное с ИЛП. НЯ может быть медицински (фармакологически / клинически) отнесенное ИЛП, которое исследуется согласно протоколу этого клинического исследования.

[00188] Отклонение в данных лабораторных исследований и другие отклонения данных исследований:

В протоколе указывалось, что отклонение в данных лабораторных исследований и другие отклонения данных исследований (например, на ленте ЭКГ) не должны сообщаться как НЯ, если они не являются связанными с клиническими признаками и симптомами, не приводят к прекращению лечения или не рассматриваются Исследователем как медицински значащие в других отношениях. Если отклонение лабораторного показателя от нормы отвечало этим критериям, как НЯ должен был быть указанное выявленное медицинское состояние (например, анемия, повышенная АЛТ), а не самое отклонение показателя.

[00189] Серьезные неблагоприятные явления: СНЯ обозначает любое нежелательное медицинское явление, которое при любой дозе:

- Приводит к смерти.

- Является опасным для жизни (примечание: термин “опасный для жизни” касается любого явления, при котором субъект подвергается риску смерти во время этого явления, а не явления, которое гипотетически могло бы послужить причиной смерти, если бы было более трудным).

- Требует госпитализации в стационар или удлинение текущей госпитализации, за исключением случаев госпитализации через определенные протоколом рецидивы.

- Приводит к постоянной или значительной инвалидности или недееспособности.

- Является врожденной аномалией или родовой патологией.

- Из других соображений считается медицински важным (примечание: важные медицинские явления, которые могут не приводить к смерти, не быть опасными для жизни или не требовать госпитализации, могут рассматриваться как СНЯ, если, согласно соответствующему мнению врачей, они могут

подвергать субъекта риску или могут требовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше результатов. Примерами таких явлений могут быть аллергический бронхоспазм, который требует интенсивного лечения в реанимационном отделении или дома, стойкие патологии компонентов крови или конвульсии, которые не приводят к госпитализации в стационаре, или развитие наркотической зависимости или злоупотребления наркотиками).

[00190] С точки зрения сообщения любое подозрение на передачу возбудителя инфекции через ИЛП также рассматривалась как СНЯ.

Явления, которые не отвечают определению СНЯ

[00191] Случаи необязательной госпитализации для применения или для упрощения исследовательского лечения или процедуры исследования (например, оставление на ночь для облегчения внутривенной терапии) не рассматривались как СНЯ. Однако все события, которые приводили к внеочередной госпитализации или незапланированному удлинению необязательной госпитализации (например, нежелательные эффекты любого введенного медикамента) должны были быть задокументированы и сообщены как СНЯ, за исключением внеочередной госпитализации через рецидив РС.

Явления, которые не рассматриваются как НЯ / СНЯ

[00192] Медицинские состояния, имеющиеся при начальном визите исследования, которые не ухудшали тяжесть или частоту во время исследования, определяли как исходные медицинские состояния и не рассматривали как НЯ.

[00193] Ухудшение основной болезни обычно рассматривали не как НЯ или СНЯ, а как конечную точку эффективности, если оно не полагает вызванным ИЛП. Однако в случаях, когда значительные неблагоприятные признаки или симптомы случаются в связи с осложнениями или удлинением госпитализации, первоначальной причиной которой был рецидив или прогрессирование болезни, эти конкретные осложнения или удлинения госпитализации должны были быть указаны в записях как НЯ.

Способы записывания и оценки неблагоприятных явлений

[00194] В протоколе указывалось, что при каждом визите исследования субъекту задавали вопрос об изменениях в его состоянии. На протяжении отчетного периода любые неблагоприятные изменения в состоянии субъекта

должны были записываться как НЯ, независимо от того, или сообщались они субъектом, или наблюдались Исследователем.

[00195] Полные, точные и непротиворечивые данные обо всех НЯ, которые наблюдались на протяжении отчетного периода (как определено ниже), должны были сообщаться в оперативном порядке в соответствующем разделе ePRK. Кроме того, все СНЯ должны были быть задокументированы и сообщены с использованием соответствующей формы отчета.

[00196] В протоколе указывалась важность включения в каждое сообщение о НЯ описания этого явления, его продолжительности (даты и время возникновения и устранение, если имеет значение оценка времени возникновения НЯ относительно записанного времени введения лекарственного средства), его тяжести, его причинной связи с исследовательским лечением и других возможных причинных факторов, любого лечения или принятых мер, включая изменение или прекращение введения дозы ИЛП, и его результата. Кроме того, должны были быть распознаны серьезные случаи и задокументированные соответствующие критерии их серьезности.

Определение периода отчетности о неблагоприятных явлениях

[00197] В протоколе указывалось, что период отчетности о НЯ для контроля безопасности начинается тогда, когда субъекта было изначально включено к исследованию (дата первой подписи об информированном согласии / дата первой подписи о первом информированном согласии), и длится до 4-недельного дальнейшего наблюдения для контроля безопасности / завершающего визита исследования. Любое СНЯ, оцененное как связанное с ИЛП, должно было сообщаться в любое время, когда оно случалось, независимо от времени, которое прошло после последнего введения ИЛП.

Процедура отчетности о серьезных неблагоприятных явлениях

[00198] В протоколе указывалось, что в случае любого нового СНЯ, которое случается на протяжении отчетного периода, Исследователь должен немедленно (скорее всего на протяжении 24 часов после того, как узнал о явлении) поинформировать Спонсора или предназначенного им лица, используя форму отчета о СНЯ, которая должна быть заполнена Исследователем с соблюдением специальных инструкций по заполнению.

[00199] Относительно имен, адреса, номеров телефонов и факсов для рапортирования о СНЯ данные отвечают информации, указанной в Форме отчета

о неблагоприятных явлениях для контроля безопасности. При исключительных обстоятельствах в протоколе указывалось, что СНЯ (или информация дальнейшего наблюдения) должны сообщаться по телефону; в этих случаях необходимо заполнять eIPK.

5 **[00200]** Соответствующие страницы с eIPK могли быть представлены параллельно (например, анамнез, сопутствующая лекарственная терапия). В случае наличия Исследователь может предоставить дополнительные документы (например, лабораторные результаты, выписку из истории более, отчет о вскрытии). Во всех случаях информация, предоставленная в форме отчета о
10 СНЯ, должна была отвечать данным о явлении, указанном в eIPK.

[00201] От Исследователя требуется ответ на любой запрос относительно информации дальнейшего наблюдения (например, дополнительной информации, результата, окончательной оценки, других записей в случае необходимости) или на любой вопрос, который Спонсор / предназначенная им лицо имели
15 относительно НЯ, в такие же сроки, как те, что указано выше для первоначальных отчетов. Это было необходимо для обеспечения немедленной оценки явления Спонсором или предназначенной им лицом (в соответствующем случае) для того, чтобы Спонсор имел возможность четко соблюдать
20 нормативных сроков, связанных с обязательствами относительно ускоренного рапортования о безопасности.

[00202] Запросы для дальнейшего наблюдения должны осуществляться через ответственного Медицинского наблюдателя, хотя при исключительных обстоятельствах Департаменту глобальной безопасности медицинских препаратов было разрешено контактировать с Исследователем непосредственно
25 для получения дополнительной информации или для обсуждения явления.

Конечные точки

Первичные конечные точки

[00203] Первичной конечной точкой было общее количество контрастированных гадолинием повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях.
30 Первичный анализ состоял из сравнения каждой группы, которая получала дозу эвобрутиниба, с группой плацебо на основании этой конечной точки, с подтверждающим тестом на дозу-эффект.

Вторичные конечные точки

[00204] Основными вторичными конечными точками для оценки эффективности и безопасности эвобрутиниба по сравнению с плацебо были:

- Среднегодовая частота рецидивов (СЧР) на основании определенных протоколом классифицированных рецидивов на 24-й недели
- Классифицированный безрецидивирующий статус на 24-й недели
- Изменение относительно исходного уровня показателя по шкале EDSS на 24-й недели
- Безопасность согласно оценке по характеру, тяжести и частотой случаев НЯ; показатели жизненно важных функций; ЭКГ; абсолютные значения концентрации и изменение уровня иммуноглобулина относительно исходного уровня; абсолютное количество В-клеток и изменение относительно исходного уровня; и клинические лабораторные параметры безопасности (продолжительность исследования экспериментальной группы плацебо ограничена до 24 недель).

Дополнительные вторичные конечные точки

[00205] Для оценки эффективности эвобрутиниба по сравнению с плацебо оценивали такие показатели:

- Общее количество новых Gd⁺ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях
- Среднее на скан количество Gd⁺ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях
- Общее количество новых или нарастающих повреждений T2 на 12, 16, 20 и 24-й неделях
- Изменение относительно исходного уровня в объеме Gd⁺ повреждений T1 на 24-й недели
- Изменение относительно исходного уровня в объеме повреждений T2 на 24-й недели.

[00206] Для оценки эффективности в пределах группы, которая получала дозу эвобрутиниба, оценивали такие показатели:

- Количество Gd⁺ повреждений T1 на 48-й недели
- Количество новых Gd⁺ повреждений T1 на 48-й недели

- Среднегодовую частоту рецидивов на основании определенных протоколом классифицированных рецидивов на 48-й недели
- Классифицированный безрецидивующий статус на 48-й недели
- Изменение относительно исходного уровня показателя по шкале EDSS на 48-й недели
- Количество новых или нарастающих повреждений T2 на 48-й недели
- Изменение относительно исходного уровня в объеме Gd+ повреждений T1 на 48-й недели

•Изменение относительно исходного уровня в объеме повреждений T2 на 48-й недели.

[00207] Для оценки эффективности и безопасности Tecfidera оценивали такие показатели:

•Общее количество контрастированных гадолинием повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях

•Среднегодовую частоту рецидивов на основании определенных протоколом классифицированных рецидивов на 24-й недели

•Классифицированный безрецидивующий статус на 24-й недели

•Изменение относительно исходного уровня показателя по шкале EDSS на 24-й недели

•Безопасность согласно оценке по характеру, тяжестью и частотой случаев НЯ; показатели жизненно важных функций; ЭКГ; абсолютные значения концентрации и изменение уровня иммуноглобулина относительно исходного уровня; абсолютное количество В-клеток и изменение относительно исходного уровня; и клинические лабораторные параметры безопасности

•Общее количество новых Gd+ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях

•Среднее на скан количество Gd+ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях

•Общее количество новых или нарастающих повреждений T2 на 12, 16, 20 и 24-й неделях

•Изменение относительно исходного уровня в объеме Gd+ повреждений T1 на 24-й недели

- Изменение относительно исходного уровня в объеме повреждений T2 на 24-й недели
- Количество Gd+ повреждений T1 на 48-й недели
- Количество новых Gd+ повреждений T1 на 48-й недели
- 5 •Среднегодовую частоту рецидивов на основании определенных протоколом классифицированных рецидивов до 48-й недели
- Классифицированный безрецидивирующий статус на 48-й недели
- Изменение относительно исходного уровня показателя по шкале EDSS на 48-й недели
- 10 •Количество новых или нарастающих повреждений T2 на 48-й недели
- Изменение относительно исходного уровня в объеме Gd+ повреждений T1 на 48-й недели
- Изменение относительно исходного уровня в объеме повреждений T2 на 48-й недели.
- 15 Эксплоративные конечные точки
 [00208] Эксплоративными конечными точками были:
 - Абсолютное количество и изменение относительно исходного уровня В-клеток и субпопуляций В-клеток, Т-клеток и субпопуляций Т-клеток и NK-клеток в периферической крови
- 20 •Анализ экспрессии генов у субъектов, которых лечили эвобрутинибом или которым вводили плацебо
- Абсолютные значения и изменение относительно исходного уровня растворимых факторов в плазме в случае измерения
- Фармакокинетическое / фармакодинамическое моделирование и имитация эвобрутиниба.
- 25 •Изменение в HRQoL согласно измерению с помощью SF-36v2 (показатель физического компонента [ПФК] / индекс психического компонента [ППК] и субдомены) со временем (площадь под кривой) у всех субъектов.
- Изменение в HRQoL согласно измерению с помощью SF-36v2 (ПФК/ППК и субдомены) относительно исходного уровня до 24-й недели и относительно исходного уровня до 48-й недели у всех субъектов.
- 30 •Метаболизирующий лекарственное средство фермент, генотипы транспортеров лекарственного средства и другие варианты, связанные с

безопасностью и/или эффективностью, в случае измерения, от субъектов, которые дали согласие на прием эвобрутиниба или плацебо.

Анализ первичной конечной точки

[00209] В протоколе указывалось, что первичный анализ общего количества Gd+ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях, должен быть оценкой относительного риска повреждения, вместе с ассоциированным 95 % CI и р-величиной, по сравнению с каждой группой, которая получала дозу эвобрутиниба, с группой плацебо, на основании отрицательной биномиальной (NB) модели, в которой в основе сдвига лежит логарифм количества сканов, с группой дозы эвобрутиниба или плацебо в качестве коэффициента и корректирование на ковариаты на основании рандомизационных страт и исходной активности МРТ. Разрешалось рассмотрение других ковариат. В протоколе было указано, что в случае, если модель не совпадает, первичный анализ должен быть оценкой сдвига в месте распределения числа повреждений Gd+T1 через оценку Ходжеса-Лемана, вместе с ассоциированным 95 % CI и р-величиной на основании стратифицированного рангового критерия Вилкоксона, по сравнению с каждой группой, которая получала дозу эвобрутиниба, с группой плацебо. Описательную статистику для общего количества Gd+ повреждений T1, на 12, 16, 20 и 24-й неделях представлено для каждой экспериментальной группы.

[00210] В протоколе указывалось, что первичный анализ первичной конечной точки должен основываться на выборке mITT, с дополнительными анализами на основании аналитических выборок ITT и PP. Если первичный анализ состоял с отрицательного биномиального моделирования, сообщали вычисленную р-величину для проверки нулевой гипотезы $H_0: RR = 1,0$ для каждой группы, которая получала дозу эвобрутиниба, где RR означает относительный риск повреждения, которое сравнивает данную группу, получавшую дозу эвобрутиниба, с группой плацебо. Если первичный анализ должен быть непараметрическим через несовпадение модели, сообщали вычисленную р-величину для проверки нулевой гипотезы $H_0: P(X < Y) + 0,5 \times P(X = Y) = 0,5$, через стратифицированный ранговый критерий Вилкоксона, для каждой экспериментальной группы эвобрутиниба, где X означает первичную конечную точку, оцененную для субъекта в данной экспериментальной группе эвобрутиниба, а Y означает первичную конечную точку, оцененную для

субъекта в группе плацебо. FWER, то есть, общий показатель ошибки первого рода для первичного анализа, контролировали на уровне 0,05 путем проверки 3-х гипотез эвобрутиниба для групп, которые получали низкую, среднюю и высокую дозу, с применением процедуры Хохберга. Тест на монотонность зависимости реакции от дозы между назначенной дозой эвобрутиниба (низкой, средней, высокой) и первичной конечной точкой эффективности выполняли как дополнительный анализ.

[00211] Для первичной конечной точки не выполняли никаких формальных сравнений между группой, которая получала Tecfidera, и любой другой экспериментальной группой.

Анализ вторичных конечных точек

[00212] Анализ вторичных конечных точек основывался на аналитической выборке mITT. Описательную статистику для МРТ и клинических вторичных конечных точек было представлено для групп, которые получали дозу эвобрутиниба, группы, которая получала плацебо (ограничивалась 24-недельными конечными точками) и группы, которая получала Tecfidera. Для 48-недельных конечных точек описательная статистика представлена для группы плацебо / эвобрутиниба. Описательную статистику для СЧР рассчитывали для каждой экспериментальной группы как общее количество классифицированных рецидивов, разделенное на количество субъекто- лет в наблюдении.

[00213] Процедуру вторичных сравнений для проверки основных вторичных конечных точек эффективности было представлено в IAR. Другие вторичные конечные точки эффективности анализировали для исследовательских целей. Для вторичных конечных точек эффективности никаких формальных сравнений между группой, которая получала Tecfidera, и любой другой экспериментальной группой, не выполняли.

Вторичные конечные точки эффективности: от исходного уровня до 24-й недели

[00214] Сравнение экспериментальной группы эвобрутиниба с группой плацебо с применением СЧР на 24-й недели основывалось на соотношении показателей, которое оценивали по NB модели для количества классифицированных рецидивов, со сдвигом, который равен логарифмическому показателю лет исследования, с группой, которая получала дозу эвобрутиниба, или группой плацебо в качестве коэффициента и корректированием на

ковариаты на основании рандомизационных страт и активности рецидивов к исходному уровню. Сравнение экспериментальной группы эвобрутиниба с группой плацебо с использованием пропорции, классифицированной как безрецидивирующая на 24-й недели, основывалось на отношении рисков, которое оценивали по логистической модели для шансов субъекта, классифицированного как безрецидивирующий на 24-й недели, причем субъекты, которые прекратили участие в исследовании до 24-й недели без классифицированного рецидива учитывались как такие, что не были классифицированные как безрецидивирующие на 24-й недели, с группой, которая получала дозу эвобрутиниба, или группой плацебо в качестве коэффициента и корректированием на ковариаты на основании рандомизационных страт.

[00215] Сравнение экспериментальной группы эвобрутиниба с группой плацебо с использованием изменения относительно исходного уровня показателя по шкале EDSS на 24-й недели основывалось на стратифицированном ранговом критерии Вилкоксона, со стратами, которые определяются исходным EDSS, и рандомизационными стратами и активностью рецидивов к исходному уровню. Анализ изменения относительно исходного уровня в объеме Gd+ повреждений T1 на 24-й недели и изменения относительно исходного уровня в объеме повреждений T2 на 24-й недели основывался на модели анализа ковариаций (ANCOVA) надлежащим способом трансформированной переменной, с группой, которая получала дозу эвобрутиниба, или группой плацебо в качестве коэффициента, рандомизационными стратами в качестве коэффициента и исходной активностью MPT в качестве ковариаты. Сравнение экспериментальной группы эвобрутиниба с группой плацебо с использованием общего количества новых Gd+ повреждений T1 или общего количества новых или нарастающих повреждений T2, на 12, 16, 20 и 24-й неделях основывалось на NB модели, подобной применяемой для первичного анализа. Оценка среднего на скан количества Gd+ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях для каждой экспериментальной группы основывалась на NB модели. В анализе каждой вторичной конечной точки разрешалось включение в модель других ковариат.

[00216] Тест на монотонность зависимости реакции от дозы между назначенной дозой эвобрутиниба (низкой, средней, высокой) и каждой из

основных вторичных конечных точек эффективности выполняли как дополнительные анализы.

Вторичные конечные точки эффективности: от исходного уровня до 48-й недели

5 **[00217]** Описательную статистику для МРТ и клинических конечных точек, от исходного уровня до 48-й недели, представлено для групп, которые получали дозу эвобрутиниба, группы плацебо / эвобрутиниба и группы, которая получала Tecfidera.

10 **[00218]** Количество Gd⁺ повреждений T1, количество новых Gd⁺ повреждений T1, количество новых и нарастающих повреждений T2, наблюдаемые значения и изменение относительно исходного уровня в значениях объема Gd⁺ повреждений T1 и наблюдаемые значения и изменение относительно исходного уровня в значениях объема повреждений T2 сводили по экспериментальным группам (плацебо, 3 группы, которые получали дозу
15 эвобрутиниба, и группа Tecfidera) и моментом времени на протяжении периода лечения.

20 **[00219]** Среднегодовую частоту рецидивов относительно исходного уровня до 24-й недели, от 24-го до 48-й недели и относительно исходного уровня до 48-й недели сводили по экспериментальным группам. Установленный
20 безрецидивирующий статус на 24-й недели и на 48-й недели сводили по экспериментальным группам. Наблюдаемые значения и изменение относительно исходного уровня в значениях EDSS сводили по экспериментальным группам и моментом времени на протяжении периода лечения.

Статистический анализ

25 **[00220]** Погрупповой размер выборки с 44 пригодных для оценки пациентов оценивали для обеспечения 85 % статистической мощности для выявления снижения на 90 % в общем количестве Gd⁺ повреждений T1 (по оценкам с применением МРТ на 12, 16, 20 и 24-й неделях) между данной группой эвобрутиниба и группой плацебо с применением рангового критерия
30 Вилкоксона, при уровне двусторонней значимости 5 %, исходя из отрицательного биномиального (NB) распределения для общего количества повреждений в каждой группе. Предположение относительно среднего количества повреждений по четверым сканам (5,5 для группы, которая получала плацебо) и NB параметров формы основывалось на результатах последних

исследований РС 2-й фазы. Исходя из 12 % показателя отсева за один ч, целевой набор на группу составлял 50 пациентов.

[00221] Первичные и вторичные конечные точки эффективности анализировали на основании модифицированной выборки для анализа в зависимости от предназначенного лечения (mITT), которая составлялась со всех рандомизированных пациентов с по меньшей мере одной имеющейся MPT оценкой на исходном уровне и одной после исходного уровня. Каждую группу, которая получала дозу эвобрутиниба, сравнивали с группой плацебо на основании относительного риска Gd+ повреждение T1 (первичная конечная точка) или соотношение рисков классифицированного рецидива (основная вторичная конечная точка), согласно оценке на основании NB модели для количества повреждений с 12-ой по 24-ю неделю (offset log количества сканов) или количества классифицированных рецидивов на протяжении первых 24 недель (offset log лет исследования). Для каждой конечной точки относительного риска (RR; нулевая гипотеза $RR=1,0$) с поправкой на активность болезни на исходном уровне сообщали вместе с ассоциированным 95 % CI и p-величиной. Конечную точку повреждения T2 анализировали подобным способом. Показатели зависимости реакции от дозы между лечебной дозой эвобрутиниба и первичной и основной вторичной конечными точками оценивали для линейного и монотонного тренда. Анализ CFB в кубическом корне объема повреждений T2 на 24-й недели основывался на модели со смешанными эффектами для повторяемых измерений, с фиксированными эффектами для лечения, недели визита и взаимозависимости лечения и недели, случайным эффектом для субъекта и поправкой на кубический корень объема повреждения на исходном уровне. Подобным способом анализировали CFB по шкале SF-36 на 24-й недели. Описательную статистику применяли для дополнительного описания результатов исследования.

Результаты

Пациенты

[00222] В целом 267 пациентов было рандомизировано для лечения, и 261 было включено к популяции mITT (6 пациентов было исключено из анализа из-за отсутствия MPT-оценок после исходного уровня). В целом 243 (91 %) пациенты завершили 24-недельное лечение. Исходные характеристики были сбалансированы между группами, как показано в Таблице 6, все пациенты

принадлежали к европеоидной расе (100 %), большинство составляли женщины (69 %) и имели РРС (87 %), и средний возраст (стандартное отклонение [SD]) составлял 42 года ($\pm 10,7$). Среднее время от возникновения РС составлял 8,5 лет по всем экспериментальным группам.

5 **Таблица 6. Исходные демографические данные и характеристики болезни.**

	Плацибо N=53	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки N=50	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки N=51	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки N=53	Диметил- фумарат N=54	В целом N=261
Возраст (годы), средн. $\pm$ SD	41,6 $\pm 10,77$	42,4 $\pm 9,37$	42,9 $\pm 10,07$	42,2 $\pm 11,50$	42,8 $\pm 11,70$	42,4 $\pm 10,67$
Женщины, к-во (%)	39 (73,6)	32 (64,0)	35 (68,6)	36 (67,9)	39 (72,2)	181 (69,3)
Европ., к-во (%)*	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,0)	261 (100,0)
Тип РС, к-во (%)						
РРРС	47 (88,7)	42 (84,0)	43 (84,3)	47 (88,7)	49 (90,7)	228 (87,4)
ВПРС	6 (11,3)	8 (16,0)	8 (15,7)	6 (11,3)	5 (9,3)	33 (12,6)
Время от возникновения РС (годы), медиан. (мин.- макс.)	7,5 (0,1- 39,4)	8,4 (0,2-26,4)	11,4 (0,4- 24,6)	10,1 (0,2- 39,4)	7,3 (0,3-32,5)	8,5 (0,1- 39,4)
Рецидивы за последние 2 года, к-во (%)						
≤ 1 рецидива	26 (49,1)	27 (54,0)	18 (35,3)	25 (47,2)	20 (37,0)	116 (44,4)
> 1 рецидива	27 (40,9)	23 (46,0)	33 (64,7)	28 (52,8)	34 (53,0)	145 (45,6)
Шкала EDSS, средн. $\pm$ SD	3,2 $\pm 1,66$	3,3 $\pm 1,50$	3,5 $\pm 1,36$	3,4 $\pm 1,63$	3,0 $\pm 1,67$	3,3 $\pm 1,57$
Шкала EDSS, медиан. (мин.-макс.)	3,0 (0- 6,0)	3,0 (0-6,0)	3,5 (1,5-6,0)	3,0 (1,0- 6,0)	2,5 (0-6,0)	3,0 (0,0- 6,0)
Наличие Gd+ повреждений T1 [†] , к-во (%)	25 (47,2)	19 (38,0)	17 (33,3)	23 (43,4)	19 (35,2)	103 (39,5)
Количество Gd+ повреждений T1, ср. $\pm$ SD	1,3 $\pm 1,94$	0,9 $\pm 2,02$	1,6 $\pm 5,43$	1,7 $\pm 3,40$	2,2 $\pm 6,79$	1,5 $\pm 4,37$
Объем повреждений T2 (сс), ср. $\pm$ SD	16,5 $\pm 13,41$	13,8 $\pm 11,67$	13,4 $\pm 11,20$	19,0 $\pm 13,54$	18,8 $\pm 17,66$	16,37 $\pm 13,85$
ПФК по шкале SF-36, медиан. (мин.-макс.)	45,8 (30,2- 70,8)	42,3 (27,1- 64,6)	41,2 (30,2- 64,6)	42,5 (20,9- 61,5)	42,7 (20,9- 70,8)	42,5 (20,9- 70,8)

BID – два раза в сутки; **EDSS** – расширенная шкала статуса инвалидности;
Gd+ – гадолиний-положительное; **MS** – рассеянный склероз; **QD** – раз в сутки;

PPPC – рецидивирующе-ремитирующий рассеянный склероз; **SD** – стандартное отклонение; **ВПРС** – вторичный прогрессирующий рассеянный склероз.

* >96 % не были латиноамериканцами; >98 % пациентов были с Восточной Европы (<2 % из Западной Европы).

5 † Использовали как ковариату в отрицательной биномиальной модели для количества Gd+ повреждений T1.

Результаты эффективности

10 [00223] Среднее (SD) количество Gd+ повреждений T1 на скан (12 – 24 недели) была значительно снижена для эвобрутиниба, 75 мг раз в сутки ($0,42 \pm 1,17$; $p=0,01$) и 75 мг два раза в сутки ($0,35 \pm 0,96$; $p=0,05$), но не для эвобрутиниба, 25 мг раз в сутки ($1,31 \pm 3,13$; $p=0,22$) против плацебо ($1,02 \pm 1,44$; p -величина для относительного риска повреждения с поправкой на активность повреждения на исходном уровне), как показано в Таблице 7. Наблюдали значительный дозозависимый эффект ($p<0,01$). Средняя ($\pm$ SD) общее количество Gd+ повреждений T1 (12 – 24 недели) при применении диметилфумарата составляла $5,78 (\pm 29,17)$. Среднее количество Gd+ повреждений T1 по визитам (от исходного уровня до 24-й недели) показано на Фигуре 6. Данные, собранные об общем количестве новых или нарастающих повреждений T2 на 24-й недели представлены в Таблице 7A.

20 **Таблица 7. MPT (Gd+ повреждений T1), клинические результаты (СЧР) и Результаты HRQOL на 24-й недели.**

	Плацебо (n=53)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки (n=50)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки (n=51)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (n=53)	Диметилфумарат (n=54)
Общее количество Gd+ повреждений T1 на 12, 16, 20 и 24-й неделях (a)					
к-во (%)	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,00)
Ср. $\pm$ SD	4,07 $\pm 5,76$	5,23 $\pm 12,52$	1,69 $\pm 4,69$	1,39 $\pm 3,85$	5,78 $\pm 29,17$
Медиан. (мин.-макс.)	2 (0-24)	1 (0-76)	0 (0-27)	0 (0-25)	0 (0-213)
Показатель Gd+ повреждений T1 (на уровне субъекта)					
к-во (%)	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,00)
Ср. $\pm$ SD	1,02 $\pm 1,44$	1,31 $\pm 3,13$	0,42 $\pm 1,17$	0,35 $\pm 0,96$	1,45 $\pm 7,29$
Медиан. (мин.-макс.)	0,50 (0,00- 6,00)	0,25 (0,00-19,00)	0,0 (0,00-6,75)	0,0 (0,00-6,25)	0,0 (0,00, 53,33)
Относительный риск повреждения (b) [95 % CI]	-	1,54 [0,77, 3,08]	0,38 [0,19, 0,79]	0,48 [0,23, 1,00]	-

	Плацебо (n=53)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки (n=50)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки (n=51)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (n=53)	Диметилфумарат (n=54)
Р-величина (эвобрутиниб относ. плацебо) (b)	-	0,2205	0,0096	0,0499	-
Показатель повреждений, скоррект. (b) [95 % CI]	0,71 [0,44, 1,15]	1,09 [0,67, 1,79]	0,27 [0,16, 0,47]	0,34 [0,20, 0,59]	-
Тест лин. тренда Р- величина (с)	0,003				
Изменение объема повреждений Т2 относительно исходного уровня до 24-й недели					
к-во (%)	44 (83,0)	46 (92,0)	48 (94,1)	47 (88,7)	50 (92,6)
Ср. ±SD (сс)	0,39 ±1,02	0,93 ±1,85	0,01 ±0,57	0,06 ±0,50	0,46 ±2,97
Медиан. (МКР) (сс)	0,09 (-0,05, 1,02)	0,05 (-0,05, 0,94)	-0,01 (-0,09, 0,06)	-0,02 (-0,12, 0,13)	-0,02 (-0,08, 0,18)
Различие среднеквадрат. средних значений CFB в кубическом корне объема (см) (d) [95 % CI]	-	0,05 [-0,21, 0,31]	-0,35 [-0,61, -0,09]	-0,35 [-0,61, -0,09]	-
Р-величина (эвобрутиниб относ. плацебо)	-	0,7118	0,0087	0,0085	-
Показатель новых или нарастающих повреждений Т2 (на уровне субъекта)					
к-во (%)	53 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)	54 (100,0)
Ср. ±SD	1,58 ±1,88	2,08 ±4,19	0,89 ±2,71	0,73 ±1,57	1,54 ±5,46
Р-величина (эвобрутиниб относ. плацебо) (b)	-	0,4430	0,0863	0,0251	-
Классифицированные рецидивы					
Количество рецидивов, n	8	12	3	2	-
Нескоррект. СЧР [95 % CI]	0,33 [0,14, 0,64]	0,52 [0,27, 0,91]	0,13 [0,03, 0,38]	0,08 [0,01, 0,30]	-
Р-величина (эвобрутиниб относ. плацебо)	-	0,264	0,149	0,099	-
Относительный риск классифицированного рецидива на основании NB модели (с) [95 % CI]	-	1,75 [0,66, 4,64]	0,36 [0,09, 1,44]	0,26 [0,05, 1,29]	-
Частота классифиц. рецидивов, скоррект. [95 % CI]	0,27 [0,12, 0,59]	0,47 [0,24, 0,90]	0,10 [0,03, 0,32]	0,07 [0,02, 0,29]	-
Тест лин. Тренда, Р- величина (d)	0,027	-	-	-	-
Пропорция безрецидивирующих, % [95 % CI]	79,2 [65,9, 89,2]	76,0 [61,8, 86,9]	88,2 [76,1, 95,6]	86,8 [74,7, 94,5]	-

	Плацебо (n=53)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки (n=50)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки (n=51)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (n=53)	Диметилфумарат (n=54)
соотнош. шансов на основании логист. модели [95 % CI]	-	0,76 [0,29, 2,00]	2,43 [0,80, 7,38]	1,83 [0,63, 5,31]	-
Тест лин. Тренда, р- величина (e)	0,082	-	-	-	-
Изменение показателя физического компонента (ПФК) по шкале SF-36 относительно исходного уровня до 24-й недели					
к-во (%)	49 (92,5)	47 (94,0)	48 (94,1)	48 (90,6)	52 (96,3)
Ср. $\pm$ SD	-1,0 $\pm$ 6,43	0,8 $\pm$ 5,93	1,5 $\pm$ 7,09	1,1 $\pm$ 5,22	1,6 $\pm$ 5,17
Медиан. (МКР)	0,3 (-4,4, 2,5)	0,3 (-3,4, 3,5)	0,6 (-2,1, 3,5)	1,3 (-2,4, 5,3)	1,7 (-0,4, 3,9)
Различие средне- квадрат. средних значений CFB в показателе ПФК (f) [95 % CI]	-	1,73 [-0,48, 3,95]	1,95 [-0,26, 4,16]	1,93 [-0,27, 4,13]	-
Р-величина (эвобрутиниб относ. плацебо)		0,124	0,084	0,086	-
(а) После отбраковки сканов через применение высокой дозы кортикостероида субъект, для которого не хватает 1-3 сканов, имеет недостаток количества повреждений, что заменено на среднее количество повреждений, выявленных на имеющихся сканах на протяжении первых 24 недель. (б) Отрицательная биномиальная модель для общего количества повреждений (сумма по имеющимся сканам до 24-й недели) включает лечение и ковариатное наличие / отсутствие Gd+ повреждений T1 на исходном уровне (или ≤ 13сс, > 13сс для объема повреждений T2 на исходном уровне), со сдвигом, который равен логарифму количества выполненных сканов. Сканы, собранные за 3 недели применения высокой дозы кортикостероида, которое считали пропущенным. Р- величины без поправки на множественность. (с) Отрицательная биномиальная модель для количества рецидивов включает лечение и ковариатное количество рецидивов за 2 года до включения в исследование (≤ 1, > 1), со сдвигом, который равен логарифмическому показателю лет дальнейшего наблюдения. (d) Тест линейного тренда оценивает линейно уменьшаемый тренд логарифмического показателя повреждений (рецидивов) с увеличением порядка доз. (е) Тест линейного тренда оценивает линейно нарастающий тренд логарифму отношения шансов на безрецидивность при увеличении доз. (f) модель для CFB в кубическом корне объема повреждения (или CFB в ПФК по шкале SF-36) включает фиксированные эффекты лечения, визита (12, 16, 20 и 24-й недели), взаимное влияние лечения и визита, ковариатный кубический корень объема повреждения на исходном уровне (или показатель ПФК на исходном уровне) и ковариационную структуру AR(1) для повторяемых измерений. Превращение кубического корня применяли к данным объему повреждения T2 для исправления положительной асимметрии. ПФК по шкале SF-36 составляет от 0 до 100, причем высший показатель указывает на лучшее здоровье.					

СЧР – среднегодовая частота рецидивов; **ВІD** - два раза в сутки; **CFB** – изменение относительно исходного уровня; **CI** – доверительный интервал; **Gd+** – гадолиний-положительное; **МКР** – межквартильный размах; **ЗМПВ** – смешанная модель повторных измерений; **МРТ** – магнитно-резонансная томография; **РС** –

рассеянный склероз; **ПФК** – показатель физического компонента; **NB** – отрицательный биномиальный; **QD** – раз в сутки.

Таблица 7А. Общее количество новых или нарастающих повреждений Т2 на 24-й недели.

	Плацебо (n=53)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки (n=50)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки (n=51)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (n=53)	Диметилфумарат (n=54)
Средн. $\pm$ SD	5,81 $\pm$ 6,95	6,52 $\pm$ 11,57	3,57 $\pm$ 10,82	2,26 $\pm$ 4,72	5,35 $\pm$ 16,67
Относительный риск повреждения (a) [95 % CI]	-	1,32 [0,65, 2,70]	0,53 [0,26, 1,09]	0,44 [0,21, 0,90]	-
P-величина (эвобрутиниб относ. плацебо) (a)	-	0,443	0,086	0,025	-
(a) на основании отрицательной биномиальной модели для общего количества повреждений (сумма по имеющимся сканам до 24-й недели).					

5

[00224] Тенденцию к снижению СЧР (нескорректированной [95 % доверительный интервал (CI)] наблюдали для эвобрутиниба, 75 мг раз в сутки (0,13 [0,03 – 0,38]; $p=0,149$) и эвобрутиниба, 75 мг два раза в сутки (0,08 [95 % CI 0,01 – 0,30]; $p=0,099$) по сравнению с плацебо (0,33 [0,14 – 0,64]), что свидетельствовало о дозозависимом эффекте ($p=0,027$; NB модель).

10

Скорректированную частоту классифицированные рецидивы показаны в Таблице 7. Нескорректированная СЧР [95 % CI] для диметилфумарата составляла 0,20 [0,07, 0,47].

[00225] Пропорция пациентов, классифицированных как безрецидивирующие на 24-й недели, составляла 76 % среди принимающих эвобрутиниб 25 мг раз в сутки, 88 % среди принимающих эвобрутиниб 75 мг раз в сутки, 87 % среди принимающих эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки, 79 % среди принимающих плацебо и 89 % среди принимающих диметилфумарат; соотношение шансов [95 % CI] по сравнению с плацебо у пациентов, которые были безрецидивирующими на 24-й недели, составляли 0,76 [0,29 – 2,00] ($p=0,577$) среди принимающих эвобрутиниб 25 мг раз в сутки, 2,43 [0,80 – 7,38] ($p=0,118$) среди принимающих эвобрутиниб 75 мг раз в сутки и 1,83 [0,63 – 5,31] ($p=0,269$) среди принимающих эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки.

15

20

[00226] Объем повреждений Т2 на 24-й недели уменьшился среди принимающих эвобрутиниб 75 мг раз в сутки и два раза в сутки (медианная CFB,

25

-0,01 сс [межквартильный размах (МКР): -0,09, 0,06], $p=0,009$, и -0,02 сс [-0,12, 0,13], $p=0,009$, соответственно), а также диметилфумарат (-0,02 сс [-0,08, 0,18]), но увеличился среди принимающих плацебо и эвобрутиниб в дозе 25 мг, как показано в Таблице 7. Средний ($\pm SD$) показатель повреждений Т2 (12-24 недели) был значительно снижен среди принимающих эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки ($0,73 \pm 1,57$; $p=0,025$), но не 75 мг раз в сутки или 25 мг раз в сутки, по сравнению с плацебо ($1,58 \pm 1,88$).

HRQoL

[00227] ПФК по шкале SF-36 на 24-й недели увеличился во всех экспериментальных группах относительно исходного уровня (медианное изменение), отображая тенденцию к улучшению. Средняя СФВ в ПФК по шкале SF-36 ($\pm SD$) была самой большой среди принимающих эвобрутиниб 75 мг раз в сутки ($1,5 \pm 7,09$) и диметилфумарат ($1,6 \pm 5,17$), но номинально значащего различия между эвобрутинибом и плацебо не наблюдалось, как показано в Таблице 7.

Результаты безопасности

[00228] Данные безопасности за 24 недели лечение представлено в Таблицах с 8 по 10. Показатели вызванных лечением НЯ (НЯВЛ) и серьезных НЯВЛ были сравнимыми с показателями среди принимающих эвобрутиниб 25 мг раз в сутки, 75 мг раз в сутки и плацебо (46 % и 4 %, 44 % и 2 % и 42 % и 2 %, соответственно), но высшими среди принимающих эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (57 % и 7 %; через асимптоматическое повышение трансаминаз и липазы печени). Показатели НЯВЛ и серьезных НЯВЛ среди принимающих диметилфумарат составляли 57 % и 4 %, соответственно. Наиболее частыми НЯВЛ (преобладающий срок) среди субъектов, которые получали лечение с применением эвобрутиниба, были назофарингит, повышение аланинаминотрансферазы и повышение липазы, как показано в Таблице 8. НЯВЛ 3-ой степени случались чаще в группе принимающих эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо (14,8 % против 11,1 %), но реже среди принимающих эвобрутиниб 25 мг и 75 мг раз в сутки. Чаще всего это было бессимптомное, обратимое повышение трансаминазы без случаев закона Хая. Повышение аланинаминотрансферазы (ALT) 3-ой степени чаще случалось среди принимающих эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (5,6 %) по сравнению с другими группами эвобрутиниба и группой плацебо (1,9 % в каждой). НЯВЛ 4-

го и 5-ой степени не наблюдалось. Инфекции и инвазии и нарушение нервной системы случались реже среди принимающих эвобрутиниб 75 мг раз в сутки (7,5 % и 9,6 %) и 75 мг два раза в сутки (14,8 % и 7,4 %) по сравнению с плацебо (20,4 % и 18,5 %); среди наиболее частых инфекций были назофарингит и

5 инфекции мочевых путей, как показано в Таблице 8.

[00229] Несколько субъектов полностью прекратили лечение; показатели прекращения через НЯ были наивысшими среди принимающих плацебо (7,4 % [n=4]) и эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки (13,0 % [n=7]). Наиболее частыми причинами связанного с НЯВЛ прекращения лечения было повышение ALT и

10 амилазы среди принимающих плацебо и повышение ALT и аспартатаминотрансферазы (AST) во всех трех группах, которые принимали эвобрутиниб, как показано в Таблице 8. Смертные случаи или дополнительные сигналы опасности отсутствовали.

Таблица 8. Результаты безопасности за 24 недели.

Количество (%)	Плацебо N=54 (100 %)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки N=52 (100 %)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки N=53 (100 %)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки N=54 (100 %)	Диметилфумарат N=54 (100 %)
Любое ВАНЯ	25 (46,3)	23 (44,2)	22 (41,5)	31 (57,4)	31 (57,4)
Любые НЯВЛ 3-ой степени*	6 (11,1)	2 (3,8)	2 (3,8)	8 (14,8)	4 (7,4)
Серьезные ВАНЯ	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	4 (7,4)	2 (3,7)
НЯВЛ, которые приводят к исключению	4 (7,4)	2 (3,8)	2 (3,8)	7 (13,0)	2 (3,7)
НЯВЛ, связанные с исследовательским лечением	10 (18,5)	7 (13,5)	11 (20,8)	17 (31,5)	24 (44,4)
Наиболее частые НЯВЛ (≥5 % в любой группе) по первичным СОК					
Желудочно-кишечные нарушения	2 (3,7)	4 (7,7)	2 (3,8)	4 (7,4)	9 (16,7)
Тошнота	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	3 (5,6)
Диарея	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,4)
Общие нарушения и состояния в месте введения	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	3 (5,6)
Инфекции и инвазии	11 (20,4)	11 (21,2)	4 (7,5)	8 (14,8)	7 (13,0)
Назофарингит	5 (9,3)	5 (9,6)	0 (0,0)	4 (7,4)	1 (1,9)
Инфекция мочевых путей	3 (5,6)	2 (3,8)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Травмирование, отравление и процедурные осложнения	3 (5,6)	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)
Исследование	12 (22,2)	5 (9,6)	9 (17,0)	14 (25,9)	7 (13,0)
Повышение аланинаминотрансферазы	3 (5,6)	1 (1,9)	2 (3,8)	5 (9,3)	3 (5,6)
Повышение липазы	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	5 (9,3)	2 (3,7)
Повышение аспартатаминотрансферазы	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	3 (5,6)	2 (3,7)
Повышение амилазы	3 (5,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,7)	1 (1,9)
Нарушение со стороны скелетных мышц и соединительной ткани	6 (11,1)	5 (9,6)	3 (5,7)	4 (7,4)	6 (11,1)
Артралгия	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)	4 (7,4)
Нарушение со стороны нервной системы	10 (18,5)	5 (9,6)	2 (3,8)	4 (7,4)	6 (11,1)
Головная боль	1 (1,9)	3 (5,8)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)

Количество (%)	Плацебо N=54 (100 %)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки N=52 (100 %)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки N=53 (100 %)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки N=54 (100 %)	Диметилфумарат N=54 (100 %)
Рецидив рассеянного склероза	3 (5,6)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нарушение со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)	3 (5,6)
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)	3 (5,6)	7 (13,0)
Эритема	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (13,0)
Сосудистые нарушения	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (24,1)
Приливы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (22,2)
Наиболее распространенные НЯВЛ, которые приводят к исключению (≥ 2 % в любой группе) по первичным СОК					
Любое исключение	4 (7,4)	2 (3,8)	2 (3,8)	7 (13,0)	2 (3,7)
Исследование	2 (3,7)	1 (1,9)	1 (1,9)	6 (11,1)	0 (0,0)
Повышение аланинаминотрансферазы	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	4 (7,4)	0 (0,0)
Повышение аспартатаминотрансферазы	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,7)	0 (0,0)

СОК – системно-органный класс; **НЯВЛ** – вызванное лечением неблагоприятное явление.

* НЯВЛ 4-ой степени, случаи доброкачественных опухолей,

5 злокачественности и смерти отсутствовали

Таблица 9. Дополнительные результаты безопасности за 24 недели.

Результаты безопасности	Плацебо N=54 (100 %)	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки N=52 (100 %)	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки N=53 (100 %)	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки N=54 (100 %)	Диметилфумарат N=54 (100 %)
Инфекции и инвазии, классифицированные как серьезные	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
Новообразование (доброкачественные / злокачественные / неопределенные)	1 (1,9)*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)**
Сниженное число лимфоцитов	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (3,7)

* Легочное новообразование; ** рак желудка и желудочное новообразование

Таблица 10. Лимфопения на 24-й недели (лабораторная оценка).

Динамика лимфопении от нормальной (0-й степени) до наивысшей степени (0 - 24-й недели)					
Наиболее плохая степень, n (%)	Плацебо N=52	Эвобрутиниб 25 мг раз в сутки N=49	Эвобрутиниб 75 мг раз в сутки N=52	Эвобрутиниб 75 мг два раза в сутки N=53	Диметилфумарат N=51
Степень 1	3 (5,8)	1 (2,0)	2 (3,8)	3 (5,7)	10 (19,6)
Степень 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	7 (13,7)
Степень 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Степень 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Анализ результатов

[00230] После 24 недель лечения общее количество Gd⁺ повреждений T1, вымеренных на 12, 16, 20 и 24-й неделях, была значительно снижена среди принимающих эвобрутиниб 75 мг раз в сутки и 75 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо. В обеих дозах также наблюдали тенденцию к снижению СЧР за 24 недели по сравнению с плацебо, и для обеих конечных точек было продемонстрировано номинально значащий дозозависимый эффект эвобрутиниба. Эвобрутиниб, который вводили в количестве 75 мг два раза в сутки, был связан с общим увеличением случаев НЯВЛ (включая 3-й степень) и серьезных НЯВЛ по сравнению с группой плацебо и группами, которые получали меньшую дозу эвобрутиниба, но в целом был хорошо переносимым. Улучшение ПФК по шкале SF-36 относительно исходного уровня за 24 недели наблюдали во всех группах эвобрутиниба и группе диметилфумарата, но сравнение между эвобрутинибом и плацебо не было номинально значащим.

[00231] В- и Т- клетки есть хорошо известными мишенями в лечении РС, и, с учетом ключевой роли aberrantных функций В- и Т-клеток и их взаимодействия при аутоиммунных патологиях, включая РС, ингибирование ВТК становится перспективным терапевтическим режимом при этих состояниях. Доклинические исследования показали, что эвобрутиниб ингибирует активацию и мутацию В-клеток от интактных до антиген-активированных В-клеток *in vitro* и *ex vivo* и имеет потенциал относительно снижения воспаления и демиелинизации ЦНС и послабление тяжести болезни (согласно клинической оценке) в мышечных моделях опосредованного В- и Т-клетками ЕАЕ (Torke 2018; Boschert 2017). Кроме того, эвобрутиниб продемонстрировал потенциал в ингибировании BCR- и FcR- опосредованного сигнала в разных анализах человеческих клеток и предотвращении активации В-клеток *in vivo*, со стойкой активностью в моделях РА и СЧВ (Haselmayer 2018). Доклинические модели ЕАЕ продемонстрировали, что истощение неактивированных В-клеток, задействованных в регуляции антиген-презентирующих клеток (АПК) может переходить у обострения, связанные со снижением частоты регуляторных Т-клеток и выраженной провоспалительной дифференциацией миелоидных CD11b⁺ АПК (Lehmann-Horn et al. 2011). Таким способом, предотвращение активации В-клеток без истощения интактных В-клеток может быть особенно интересным для терапии РС. Важным есть то, что механизм действия (МД) эвобрутиниба не

только нацеливается на В- клетки, и, следовательно, взаимодействие В-Т-клеток (адаптивную иммунную система), но он также продемонстрировал влияние на врожденную иммунную систему через ингибирование активации, дифференциации и поляризации М1 макрофагов и стимуляцию М2 фенотипа макрофагов *in vitro* (Alankus 2018). Макрофаги является наиболее многочисленным типом клеток в воспалительных, демиелинизирующих повреждениях при РС, и М1 макрофага являются ключевым медиатором воспаления, тогда как М2 макрофага имеют противовоспалительные свойства (Vogel et al. 2013; Mikita et al. 2011). Результаты этого исследования II фазы указывают на то, что МД эвобрутиниба, который влияет на адаптивную, а также врожденную иммунную систему, может переходить в эффективность у пациентов с РРС или ВПРС с наложенными рецидивами.

[00232] Профиль безопасности эвобрутиниба в пределах этого исследования II фазы в целом был сравнимым с тем, который наблюдался в исследованиях II фазы других нацеленных на В- клетки и иммуномодулирующих агентов (Kappos et al. 2008; Cohen et al. 2016; Olsson et al. 2014; Sorensen et al. 2014; Selmaj et al. 2013; Kappos et al. 2011; Coles et al. 2008; Comi et al. 2008; Hauser et al. 2008; O'connor et al. 2006), некоторые с их являются утвержденными как средства лечения рецидивирующего РС (Guarnera, Bramanti, and Mazzon 2017; O'connor et al. 2016; Vomprezzi 2015). Показатели инфицирования при применении эвобрутиниба были ниже, чем при применении плацебо, а также те, что наблюдались при применении истощающих В- клетки агентов в подобных исследованиях РС II фазы (Sorensen et al. 2014; Kappos et al. 2011; Hauser et al. 2008).

[00233] Наивысшая (75 мг два раза в сутки) доза эвобрутиниба, которую применяли в исследовании, приводила к увеличению частоты повышения ALT 3-ой степени при отсутствии случаев закона Хая или печеночной недостаточности. Хотя статистические сравнения с эвобрутинибом или плацебо не осуществляли, группу, которая в открытом режиме принимала диметилфумарат, было включено как контрольную группу, которая принимала высокоэффективное пероральное соединение, и результаты позволяют сделать ценные выводы относительно плана будущих исследований РС.

[00234] Исследование имело определенные ограничения. Например, в это исследование были включены пациенты с ВПРС с рецидивами дополнительно к

пациентам с РРРС, чьи результаты еще не являются известными. В целом популяция исследования была старшей, с более длительной продолжительностью болезни и меньшим количеством рецидивов по сравнению с другими исследованиями РС 2-й фазы (Karpos 2011), а это могло привести к недооценке влияния лечения на радиологические и клинические показатели активности болезни. Кроме того, количество пациентов в каждой группе лечения была меньшей, а показатели двух пациентов относительно T1 Gd+ рассматривались как выбросы, а это могло существенно повлиять на анализы, несмотря на применение надежных статистических способов: один пациент, которого лечили диметилфумаратом, в целом имел 230 Gd+ повреждений T1 на 4 сканах, а другой пациент, которого лечили эвобрутинибом, 25 мг раз в сутки, имел 76 Gd+ повреждений T1 на 4 сканах (все другие пациенты в целом имели ≤ 29 Gd+ повреждений T1 на 4 сканах). Дополнительным ограничением исследования было то, что оно полагалось на МРТ как на показатель результата. Эти ограничения могут дополнительно оцениваться в ретроспективных анализах и дальнейших более масштабных исследованиях.

[00235] Таким способом, было продемонстрировано, что две из исследованных доз эвобрутиниба в значительной мере уменьшают Gd+ повреждение T1 по сравнению с плацебо, и лечение с применением эвобрутиниба в целом хорошо переносилось. Ни одна из трех доз эвобрутиниба не была связана с гематологическими отклонениями, такими, как лимфопения.

[00236] Библиография:

[00237] Alankus, Y. B. 2018. 'BTK inhibition prevents inflammatory macrophage differentiation: a potential role in MS',ECTRIMS.

[00238] Bompreszi, R. 2015. 'Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remITting multiple sclerosis: an overview', Ther Adv Neurol Disord, 8: 20-30.

[00239] Boschert, U.; Crandall, T.; Pereira, A.; Higginbotham, G.; Wu, Y.; Grenningloh, R.; Savinainen, A.; Bender, A. 2017. 'T cell mediated experimental CNS autoimmunity induced by PLP in SJL mice is modulated by Evobrutinib (M2951) a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor',ECTRIMS Online Library.

[00240] Cohen, J. A., D. L. Arnold, G. Comi, A. Bar-Or, S. Gujrathi, J. P. Hartung, M. Cravets, A. Olson, P. A. Frohna, K. W. Selmaj, and Radiance Study Group. 2016. 'Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor

modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial', *Lancet Neurol*, 15: 373-81.

[00241] Coles, A. J., D. A. Compston, K. W. Selmaj, S. L. Lake, S. Moran, D. H. Margolin, K. Norris, and P. K. Tandon. 2008. 'Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis', *N Engl J Med*, 359: 1786-801.

[00242] Comi, G., A. Pulizzi, M. Rovaris, O. Abramsky, T. Arbizu, A. Boiko, R. Gold, E. Havrdova, S. Komoly, K. Selmaj, B. Sharrack, M. Filippi, and L. A. Q. Study Group. 2008. 'Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remITTING multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB study', *Lancet*, 371: 2085-92.

[00243] Haselmayer, P. 2018. 'Efficacy and Pharmacodynamic Modeling of the BTK Inhibitor Evobrutinib in Autoimmune Disease Models', *The Journal of Immunology*.

[00244] Hauser, S. L., E. Waubant, D. L. Arnold, T. Vollmer, J. Antel, R. J. Fox, A. Bar-Or, M. Panzara, N. Sarkar, S. Agarwal, A. Langer-Gould, C. H. Smith, and Hermes Trial Group. 2008. 'B-cell depletion with rituximab in relapsing-remITTING multiple sclerosis', *N Engl J Med*, 358: 676-88.

[00245] Kappos, L., R. Gold, D. H. Miller, D. G. Macmanus, E. Havrdova, V. Limmroth, C. H. Polman, K. Schmierer, T. A. Yousry, M. Yang, M. Eraksoy, E. Meluzinova, I. Rektor, K. T. Dawson, A. W. Sandrock, G. N. O'Neill, and B. G. Phase IIB Study Investigators. 2008. 'Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB study', *Lancet*, 372: 1463-72.

[00246] Lehmann-Horn, K., E. Schleich, D. Hertenberg, A. Hapfelmeier, T. Kumpf, N. von Bubnoff, R. Hohlfeld, A. Berthele, B. Hemmer, and M. S. Weber. 2011. 'Anti-CD20 B-cell depletion enhances monocyte reactivity in neuroimmunological disorders', *J Neuroinflammation*, 8: 146.

[00247] Mikita, J., N. Dubourdieu-Cassagno, M. S. Deloire, A. Vekris, M. Biran, G. Raffard, B. Brochet, M. H. Canron, J. M. Franconi, C. Boiziau, and K. G. Petry. 2011. 'Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration', *Mult Scler*, 17: 2-15.

[00248] O'Connor, P., G. Comi, M. S. Freedman, A. E. Miller, L. Kappos, J. P. Bouchard, C. Lebrun-Frenay, J. Mares, M. Benamor, K. Thangavelu, J. Liang, P.

Truffinet, V. J. Lawson, J. S. Wolinsky, Group Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral Trial, and Texas the Mri-Ac in Houston. 2016. 'Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study', *Neurology*, 86: 920-30.

5 [00249] Olsson, T., A. Boster, O. Fernandez, M. S. Freedman, C. Pozzilli, D. Bach, O. Berkani, M. S. Mueller, T. Sidorenko, E. W. Radue, and M. Melanson. 2014. 'Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85: 1198-208.

10 [00250] Selmaj, K., D. K. Li, H. P. Hartung, B. Hemmer, L. Kappos, M. S. Freedman, O. Stuve, P. Rieckmann, X. Montalban, T. Ziemssen, L. Z. Auberson, H. Pohlmann, F. Mercier, F. Dahlke, and E. Wallstrom. 2013. 'Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study', *Lancet Neurol*, 12: 756-67.

15 [00251] Sorensen, P. S., S. Lisby, R. Grove, F. Derosier, S. Shackelford, E. Havrdova, J. Drulovic, and M. Filippi. 2014. 'Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study', *Neurology*, 82: 573-81.

[00252] Torke, S. 2018. 'Inhibition of Bruton's tyrosine kinase selectively prevents antigen-activation of B cells and ameliorates B cell-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis', *ECTRIMS*.

20 [00253] Vogel, D. Y., E. J. Vereyken, J. E. Glim, P. D. Heijnen, M. Moeton, P. van der Valk, S. Amor, C. E. Teunissen, J. van Horssen, and C. D. Dijkstra. 2013. 'Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status', *J Neuroinflammation*, 10: 35.

ПРИМЕР 3: ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ,
 25 **ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПУТЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ**
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭВОБРУТИНИБА ЛЮДЯМ С
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

[00254] Компьютерное моделирование выполняли для определения фармакокинетических параметров эвобрутиниба, который перорально вводят человеку. Оценивали разные дозы эвобрутиниба согласно протоколу
 30 перорального введения эвобрутиниба раз в сутки (QD) и протоколом перорального введения эвобрутиниба два раза в сутки (BID). Компьютерное моделирование включало анализ введения эвобрутиниба в состояниях натощак и после приема пищи. Моделировали фармакокинетические параметры тысячи

пациентов на каждый режим дозирования. К анализируемым фармакокинетическим параметрам относились $C_{\max}$, площадь под кривой и C_{ave} за 24 часов в равновесном состоянии. Модель реакции на экспозицию, которая касалась площади под кривой для эвобрутиниба за 24 часов в равновесном состоянии и среднегодовой частоты рецидивов (ARR) применяли для моделирования СЧР в альтернативных режимах дозирования эвобрутиниба. Моделированное распределение СЧР (показанный графически как сглаженная плотность) отвечал 100 средним значением (то есть, 100 клиническим испытаниям), каждое из которых отвечает 650 пациентам. Моделирование предусматривает одногодичное дальнейшее наблюдение для всех пациентов. Результаты представлены ниже.

[00255] Моделирование в этом примере основывается на результатах клинического исследования для изучения относительной биодоступности композиции таблетки по сравнению с порошком эвобрутиниба в капсуле, включая эффект приема пищи, у здоровых добровольцев. Определенные средние значения концентрации в плазме для эвобрутиниба (нг/мл) представлено на графике на Фигуре 7 для введения эвобрутиниба в виде (I) порошка в капсуле человеку натощак, (II) таблетки человеку натощак и (III) таблетки человеку после приема пищи. Ниже в Таблице 11 представлены показатели площади под кривой и результаты $C_{\max}$, определенные для перорального введения эвобрутиниба как (I) порошка в капсуле человеку натощак, (II) таблетки человеку натощак и (III) таблетки человеку после приема пищи.

Таблица 11. Фармакокинетические параметры

Лечение ^b статистика	$AUC_{0-\infty}$ (нг*ч/мл)	AUC_{0-t} (нг*ч/мл)	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-24h} (нг*ч/мл)
PiC/натощак				
К-во	16	18	18	18
Ср. геом.	297,2	281,8	149,44	282,1
Геом. KB %	40,8	40,2	48,5	40,2
Таблетка / натощак				
К-во	15	18	18	18
Ср. геом.	252,9	269,8	160,53	274,3
Геом. KB %	39,9	41,5	44,5	41,1
Таблетка / после приема пищи				
К-во	17	18	18	18
Ср. геом.	438,7	449,2	203,64	454,3
Геом. KB %	31,2	33,1	46,4	33,0

КВ % = коэффициент вариаций; Геом. = геометрический; PiC = порошок в капсуле, ФК = фармакокинетика; Rsq = коэффициент детерминации (R-квадрат)

а: для нескольких субъектов / режимов лечения ФК параметры, выведенные с использованием λ_z , то есть, $t_{1/2}$, $CL_{f/f}$, $V_{z/f}$ и $AUC_{0-\infty}$, классифицировали как
 5 недействительные через $Rsq < 0,800$ или интервал $\lambda_z < \text{двух периодов}$ полувыведения, и, следовательно, исключали из описательных и логически выведенных.

б: PiC/натошак: однократное пероральное введение 75 мг (3 x 25 мг) эвобрутиниба, который вводили как композицию порошка в капсуле в состоянии
 10 натошак. Таблетка / натошак: однократное пероральное введение 75 мг (3 x 25 мг) эвобрутиниба, который вводили как композицию таблетки в состоянии натошак. Таблетка / после приема пищи: однократное пероральное введение 75 мг (3 x 25 мг) эвобрутиниба, который вводили как композицию таблетки после приема пищи.

15 [00256] Ниже в Таблицах 12 и 13 представлены показатели площади под кривой, результаты C_{max} и C_{ave} , рассчитанные для перорального введения эвобрутиниба человеку в условиях, указанных в таблице.

Таблица 12. Сводный фармакокинетический профиль в равновесном состоянии

Режим ведения дозы эвобрутиниба (мг)	10 мг два раза в сутки после приема пищи	20 мг раз в сутки после приема пищи	45 мг два раза в сутки после приема пищи	100 мг два раза в сутки после приема пищи	200 мг раз в сутки после приема пищи
Сводная статистика	C_{max} (нг/мл) в равновесном состоянии				
Средн. (SD)	33 (16,7)	63 (32,7)	147 (75,2)	327 (167)	632 (326,9)
Медиан.	30	57	133	295	573
КВ %	51	52	51	51	52
Ср. геом.	29	55	128	285	550
Геом. КВ %	58	59	58	58	59
Q1; Q3	21;42	40;81	94;187	209;416	401;806
Мин.; макс.	3;124	6;246	13;558	28;1240	57;2456
Сводная статистика	AUC_{0-24h} (нг/мл · ч) в равновесном состоянии				
Средн. (SD)	213 (116,6)	213 (116,6)	959 (524,6)	2132 (1165,9)	2132 (1165,9)
Медиан.	186	186	836	1858	1858
КВ %	55	55	55	55	55
Ср. геом.	187	187	840	1867	1867
Геом. КВ %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	134;267	134;267	603;1200	1340;2666	1340;2666
Мин.; макс.	35;998	35;998	156;4492	346;9982	346;9982
Сводная статистика	C_{ave} (нг/мл) на протяжении 24 ч в равновесном состоянии				

Средн. (SD)	9 (4,9)	9 (4,9)	40 (21,9)	89 (48,6)	89 (48,6)
Медианн.	8	8	35	77	77
КВ %	55	55	55	55	55
Ср. геом.	8	8	35	78	78
Геом. КВ %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	6;11	6;11	25;50	56;111	56;111
Минн.; макс.	1;42	1;42	6;187	14;416	14;416

Таблица 13. Сводный фармакокинетический профиль в равновесном состоянии

Режим ведения дозы эвобрутиниба (мг)	15 мг два раза в сутки натощак	30 мг раз в сутки натощак	45 мг два раза в сутки после приема пищи	150 мг два раза в сутки натощак	300 мг раз в сутки натощак
Сводная статистика	C_{max} (нг/мл) в равновесном состоянии				
Средн. (SD)	41 (17,5)	79 (34,3)	147 (75,2)	405 (175,3)	789 (343,1)
Медианн.	37	73	133	374	729
КВ %	43	43	51	43	43
Ср. геом.	37	72	128	371	720
Геом. КВ %	45	45	58	45	45
Q1; Q3	28;49	54;97	94;187	280;493	542;967
Минн.; макс.	7;133	13;263	13;558	67;1325	131;2627
Сводная статистика	AUC_{0-24h} (нг/мл · ч) в равновесном состоянии				
Средн. (SD)	215 (117,4)	215 (117,4)	959 (524,6)	2146 (1173,7)	2146 (1173,7)
Медианн.	187	187	836	1870	1870
КВ %	55	55	55	55	55
Ср. геом.	188	188	840	1879	1879
Геом. КВ %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	135;268	135;268	603;1200	1349;2684	1349;2684
Минн.; макс.	35;1005	35;1005	156;4492	348;10049	348;10049
Сводная статистика	C_{ave} (нг/мл) в равновесном состоянии				
Средн. (SD)	9 (4,9)	9 (4,9)	40 (21,9)	89 (48,9)	89 (48,9)
Медианн.	8	8	35	78	78
КВ %	55	55	55	55	55
Ср. геом.	8	8	35	78	78
Геом. КВ %	55	55	55	55	55
Q1; Q3	6;11	6;11	25;50	56;112	56;112
Минн.; макс.	9 (4,9)	9 (4,9)	40 (21,9)	89 (48,9)	89 (48,9)

5 [00257] Среднегодовую частоту рецидивов (СЧР), полученную на основании моделирования, графически показано на Фигуре 8. Результаты, показанные на Фигуре 8, отвечают общему размеру выборки с 154 пациентов.

[00258] Результаты моделированного распределения среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили при разных условиях, графически показано на Фигурах 9 - 13. В частности, на Фигуре 9 представлен график, который показывает моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 75 мг

10

два раза в сутки в состоянии натошак или (II) 45 мг два раза в сутки после приема пищи. Фигура 10 представляет график, который показывает моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 10 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 45 мг два раза в сутки после приема пищи или (III) 100 мг два раза в сутки после приема пищи. Фигура 11 представляет график, который показывает моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 20 мг раз в сутки после приема пищи или (III) 200 мг раз в сутки после приема пищи. Фигура 12 представляет график, который показывает моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 15 мг два раза в сутки в состоянии натошак или (III) 150 мг два раза в сутки в состоянии натошак. Фигура 13 представляет график, который показывает моделированное распределение среднегодовой частоты рецидивов для эвобрутиниба, который вводили в количестве (I) 45 мг два раза в сутки после приема пищи, (II) 30 мг раз в сутки в состоянии натошак или (III) 300 мг раз в сутки в состоянии натошак. Для результатов на каждой из Фигур 9 - 13 данные представляют распределение (графически показанный как сглаженная плотность) 100 средних значений, каждое с которых отвечает 650 субъектам, причем общее среднее значение (вертикальная штриховая линия) отвечает 100 x 650 пациентам, и моделирование, которое генерирует результаты, предусматривает одногодичное дальнейшее наблюдение для всех пациентов.

ПРИМЕР 4: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ АКТИВНО КОНТРОЛИРУЕМОЕ ДВУМЯ ПЛАЦЕБО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ЛЮДЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭВОБРУТИНИБА

[00259] Это исследование было спланировано для изучения эффекта эвобрутиниба у людей, которые страдают от рецидивирующего рассеянного склероза (РРС), в клиническом исследовании III фазы. Исследование сконфигурировано как рандомизированное двойное слепое активно контролируемое двумя плацебо исследования в параллельных группах субъектов с РРС для оценки эвобрутиниба в сравнении с группой активного контроля,

которая получает интерферон бета-1a (реализуется на рынке под торговым названием AVONEX®).

План исследования

[00260] Люди, которые отвечают всем критериям включения и не
 5 подпадают под ни один из критериев исключения, должны быть зачислены в
 исследование как участники, которые отвечают требованиям. Участники,
 которые отвечают требованиям, должны быть рандомизированы 1:1 для лечения
 с применением эвобрутиниба или интерферона бета-1a (AVONEX®),
 стратифицированные за регионом и EDSS. Для пациентов, которые получают
 10 эвобрутиниб, дозу 45 мг эвобрутиниба перорально вводят два раза в сутки с
 пищей. Для пациентов, которые получают интерферон бета-1a, интерферон бета-
 1a (AVONEX®) вводят внутримышечно в наивысшей допустимой дозе 30 мкг
 раз в неделю. Маскировка должна обеспечиваться через план двойного плацебо-
 контроля.

[00261] 96-недельному периоду лечения предшествует 4-недельный
 15 отборочный период, а после прекращения лечение предусмотрено 4-недельное
 следующее наблюдение безопасности, если участник не продолжает принимать
 участие в запланированном необязательном открытом долгосрочном
 дополнительном исследовании. В конце главного 96- недельного исследования
 20 участники, которые решили приобщиться к запланированному открытому
 дополнительному исследованию (ОРИ), переходят на лечение с применением
 эвобрутиниба. Долгосрочное открытое дополнительное исследование может
 быть проведено по отдельному протоколу (или включенное с поправкой в
 протокол) для тех, кто завершил 96-недельное лечение. Участникам, которые
 25 испытали начального клинического прогрессирования между 84-м и 96-м
 неделями, предоставляются дополнительные 12 недель лечения, которые
 позволяют подтвердить прогрессирование инвалидности.

[00262] Необязательный промежуточный анализ на повторную оценку
 размера выборки на основании данных 12-недельного ПКД, собранных в данном
 30 исследовании и дублирующем исследовании, возможен тогда, когда наблюдают
 50 % явлений запланированного 12-недельного ПКД. В промежуточном анализе
 оценивают условную статистическую мощность (CP; вероятность отбрасывания
 нулевой гипотезы во время окончательного анализа, в зависимости от данных,
 которые наблюдаются), связанную с конечной точкой 12-недельного ПКД на

основании собранных данных. IDMC применяет предварительно указанное правило, указанное в Уставе IDMC или связанному с ним документе, для того, чтобы определить, или находится CP в перспективной зоне $CP_{min} \leq CP < CP_{max}$, и если так, то насколько нужно увеличить набор к максимальным 35 % (в данном случае $CP < CP_{min}$ представляет неблагоприятную / неэффективную зону, тогда как $CP \geq CP_{max}$ представляет благоприятную / эффективную зону).

[00263] Критерии отбора пациентов подробнее описываются ниже, вместе с примерами целей исследования, показателями результатов и оценками и процедурами оценки эффективности и безопасности.

Критерии отбора пациентов

[00264] В исследование могут быть зачислены лишь субъекты, которые отвечают всем критериям включения и не подпадают под критерии исключения.

Критерии включения

1. Возраст приблизительно от 18 до 55 лет на время подписания информированного согласия
2. Диагностированный РРС (ремитирующий рассеянный склероз [РРРС] или вторичный прогрессирующий рассеянный склероз [ВПРС] с рецидивами) согласно критериям Макдональда в редакции 2017 года.
3. Клиническая активность, определенная как:
 - а. По меньшей мере 2 задокументированные клинические приступы на протяжении последних 2 лет перед отбором или
 - б. Один задокументированный клинический приступ в течение года перед отбором или
 - в. Одно контрастированное гадолинием повреждение или 2 новые повреждения T2 в ч перед отбором
4. Показатель от 0 до 5,5 по шкале EDSS на исходном уровне
 - а. Участники с показателем ≤ 2 по шкале EDSS при отборе имеют право на участие лишь в случаях, если продолжительность их болезни (время от выявления симптомов) не превышает 10 лет
5. Неврологическая стойкость на протяжении ≥ 30 дней перед отбором и исходным уровнем
6. Если участник является женщиной:
 - Отсутствие беременности или грудного кормления и наличие по меньшей мере одной из таких условий:

- Не является женщиной репродуктивного возраста

или

- Если является женщиной репродуктивного возраста, применяет высокоэффективный способ контрацепции (то есть, с частотой неэффективности $< 1\%$ на ч), в оптимальном варианте с низкой зависимостью от пользователя, на такие периоды времени:

5

- Перед первой дозой исследуемого(их) препарата(ов), если применяется гормональная контрацепция:

10

- По завершению по меньшей мере одного 4- недельного цикла приема пероральных контрацептивных пилюль начинался или начался регулярный цикл

или

- Применяла депо-контрацептив или пероральный контрацептив с пролонгированным циклом на протяжении по меньшей мере 28 дней и имеет задокументированный отрицательный тест на беременность с применением высокочувствительного анализа.

15

- На протяжении периода лечения

20

- После периода применения исследуемого препарата (то есть, после введения последней дозы исследуемого препарата) по меньшей мере после введения последней дозы исследуемого препарата

25

- Для тератогенных лекарств, когда существует возможность межлекарственного взаимодействия с гормональным контрацептивом, таким способом, что контрацепция может быть ненадежной, должны быть применен альтернативный способ с частотой неэффективности $< 1\%$ на год.

- Исследователь оценивает эффективность способа контрацепции в связи с первой дозой исследуемого препарата.

30

- Имеет отрицательный тест на беременность, если требуется местными правилами, перед введением первой дозы исследуемого препарата.

7. Может предоставить подписанное информированное согласие.

Критерии исключения

1. Участники с диагностированным прогрессирующим РС, согласно таким критериям Макдональда в редакции 2017 года:

- а. Участники с первичным прогрессирующим РС или
- б. Участники со вторичным прогрессирующим РС без признаков рецидива.

2. Продолжительность болезни > 10 лет у участников, которые при отборе имеют $EDSS \leq 2,0$.

3. Иммунологические нарушения, отличающиеся от РС, или любое другое состояние, которое требует пероральной, внутривенной, внутримышечной или внутрисуставной кортикостероидной терапии, за исключением надлежащим образом контролируемого сахарного диабета 2-го типа или надлежащим образом контролируемой болезни щитовидной железы.

4. Анамнез или текущий диагноз других неврологических нарушений, которые могут имитировать РС, включая, кроме других: нейромиелит зрительного нерва, поперечный миелит, одновременно возникающий двусторонний неврит зрительного нерва, болезнь Лайма, HTLV-1-ассоциированная миелопатия, нелеченный дефицит витамина B12, нейросаркоидоз и нарушение мозгового кровообращения.

5. Анамнез или текущий диагноз прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).

6. Активная, клинически значащая вирусная, бактериальная или грибковая инфекция или любой значительный эпизод инфекции, которая требует госпитализации или лечения с применением парентеральных противoinфекционных средств на протяжении 4 недель отбора, или курса приема пероральных противoinфекционных средств на протяжении 2 недель до или во время отбора, или история повторных инфекций (то есть, 3 или больше инфекций одинакового типа за 12-месячный отчетный период). Вагинальный кандидоз, онихомикоз и симплексный вирус половых органов или ротовой полости, которые считаются Исследователем достаточно контролируемыми, не должны быть ограничительными.

7. Участник:

- Имеет в анамнезе или текущий диагноз активного туберкулеза (ТБ) или

- В данный момент подвергается лечению от латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) или
- Имеет нелеченную ЛТИ, как определено на протяжении 3 месяцев от скринингового визита задокументированными результатами положительной туберкулиновой пробы или T.SPOT теста с очищенными белковым дериватом с индурацией ≥ 5 мм, или
- Имеет текущие бытовые контакты с активным ТБ или
- Имеет положительный Quantiferon®-TB тест при отборе. Участники с задокументированным полным курсом лечения от ЛТИ не должны исключаться, и от них не требуется тестирования.

8. Субъекты с неопределенными или положительными результатами теста Quantiferon®-TB, в которых, по мнению Исследователя, положительный результат был ошибочным, без клинических особенностей, которые отвечают активному ТБ, должны оцениваться с помощью T-SPOT.TB по требованию Исследователя. В этом случае если результат T-SPOT.TB является отрицательным, субъект может быть зачислен после принятия со стороны медицинского наблюдателя.

9. Субъекты с диагнозом гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина или с любой другой хронической болезнью печени, включая Болезнь Жильбера, имеют противопоказание для участия в исследовании.

10. Субъекты, которые отвечают лабораторным критериям для подозрения на гемохроматоз с использованием показателей ферритина и насыщение трансферрина, всегда должны исключаться. Повышенный ферритин (> 300 мкг/л ферритину и > 50 % насыщение трансферрина у мужчин; > 200 мкг/л ферритину и > 40 % насыщение трансферрина у женщин) или насыщение трансферрина согласно диагностическим критериям должны быть исключены из исследования. Если ферритин есть повышенным без насыщения трансферрина, субъекты исключаются, если уровень представляет > 500 мкг/л.

11. Субъекты с серповидноклеточной анемией, таласемией и/или любым хроническим нарушением крови, которые нуждаются в переливании крови, должны быть исключены из исследования.

12. История спленэктомии в любое время или любая серьезная хирургическая операция в пределах 2 месяцев до отбора.

13. Инфаркт миокарда или цереброваскулярное нарушение в анамнезе в пределах 6 месяцев до отбора или текущая активная стенокардия, анамнез или текущая застойная сердечная недостаточность III или IV класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), судороги (отдаленные инфантильные фебрильные судороги не дают оснований для исключения), нелеченная гипертония, желудочно-кишечное кровотечение или любое другое значительное активное медицинское состояние по мнению Исследователя.

14. История попыток суицида в пределах 6 месяцев до отбора или утвердительный ответ на пункты 4 или 5 Шкалы Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS).

15. Эпизод глубокой депрессии на протяжении последних 6 месяцев перед отбором (клинически стабильная малая депрессия не дает оснований для исключения).

16. История рака с такими исключениями:

- а) История немеланомного рака кожи 0-й стадии (*in situ*) или 1-й стадии, который полагал вылеченным > пять лет назад, не дает оснований для исключения.
- б) История *in situ* рака шейки матки, который считается вылеченным > пять лет назад, не дает оснований для исключения.

17. Клинически значимое отклонение в ЭКГ.

18. Активный инфекционный процесс или любое другое клинически значимое отклонение на рентгенограмме грудной клетки (CXR), выполненной в пределах 4 недель от приема первой дозы, по мнению Исследователя. Если CXR было выполнено в пределах предыдущих 3 месяцев, и результаты являются наличными и нормальными, потребности в осуществлении CXR нет.

19. Противопоказание к интерферону бета-1a (AVONEX®) или несовместимость с применением интерферона бета-1a (AVONEX®), включая;

- а) Гиперчувствительность к естественному или рекомбинантного интерферона-β или к любым формообразователям;
- б) Прекращение интерфероновой терапии из-за низкой переносимости или субоптимальный ответ.

20. Внутривенные или пероральные глюкокортикоиды на протяжении 4 недель до рандомизации (ингаляционные кортикостероиды допускаются).

21. Лечение с ежемесячным внутривенным введением метилпреднизолону.

22. Лечение с применением β -интерферонов или глатирамера ацетата на протяжении 4 недель до рандомизации.

5 23. Лечение с применением диметилфумарата на протяжении 4 недель, при условии, что число лимфоцитов представляет > 1000 клеток/мкл до рандомизации.

24. Лечение с применением терифлуномида на протяжении 12 недель или после ускоренной процедуры вывода до рандомизации.

10 25. Применение блокаторов миграции лимфоцитов (натализумаба или финголимода) на протяжении 48 недель до рандомизации.

26. Применение внутривенного (IV) иммуноглобулина или плазмаферез на протяжении 12 недель до рандомизации.

15 27. Лечение с применением ритуксимаба, окрелизумаба и любой другой Анти-В-клеточной терапии, ингибиторов ВТК (включая эвобрутиниб), митоксантрона или антилимфоцитарной терапии (например, алемтузумаба, анти-CD4, кладрибина, циклофосфамид, тотального облучения организма, трансплантации костного мозга).

20 28. Лечение с применением дальфампридина (фампридина, Ампиры), если не в стабильной дозе на протяжении ≥ 30 дней до рандомизации.

29. Прохождение антикоагуляционной терапии, прием пищевых добавок с рыбьим жиром или антитромбоцитарная терапия, отличающаяся от ежедневного приема аспирина для кардиопротекции.

25 30. Участники, которые на данный момент получают (или не могут прекратить применение до приема первой дозы исследуемого препарата) эффективные (от сильных до умеренных) индукторы CYP3A (их применение должно быть прекращено по меньшей мере за 3 недели), медикаменты или растительные добавки, известные как эффективные (от сильных до умеренных) ингибиторы цитохрома P450 3A (CYP3A) (их применение должно быть
30 прекращено по меньшей мере за 1 неделю) или медикаменты, которые большей частью метаболизируются CYP3A с узким терапевтическим индексом (их применение должно быть прекращено по меньшей мере за 1 день)

31. Участие в любом исследовании лекарственного препарата на протяжении 6 месяцев или 5 периодов полувыведения исследуемого

лекарственного препарата, в зависимости от более продолжительного, перед отбором.

32. Любое из нижеприведенных обстоятельств:

- а) Анамнез или наличие положительного теста на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) при отборе.
- б) Анамнез или наличие положительного теста на антитело к гепатиту С и/или РНК гепатита С путем полимеразной цепной реакции (ПЛР) при отборе.
- в) Положительный тест на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) при отборе.
- г) Для участников, которые являются отрицательными на HBsAg при отборе, но являются положительными на антитело к поверхностному антигену гепатита В и/или положительными на антитело к коровому антигену гепатита В при отборе должно быть выполнено рефлексное тестирование на ДНК вируса гепатита В (ДНК ВГВ) путем ПЛР:

1. Положительные на антитела против гепатита В участники, которые имеют обнаруживаемые ДНК ВГВ ≥ 20 МЕ/мл, исключаются.
2. Положительные на антитела против гепатита В участники, которые являются отрицательными на ДНК ВГВ или имеют ДНК ВГВ < 20 МЕ/мл, что подвергается выявлению, не исключаются из исследования. Однако у этих участников во время визитов должны измеряться ДНК ВГВ путем ПЛР.

Участники, которые раньше вакцинировались против гепатита В, не проходят тест на антитела к поверхностному антигену гепатита В, поскольку их положительный ответ на антитела к поверхностному антигену гепатита В является защитным следствием вакцинации.

33. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) за уравнением с 4 переменными для модификации диеты при болезни почек < 45 мл/мин/1,73 м² или любое почечное состояние, которое исключает введение гадолиния (например, острое поражение почек).

34. ALT, AST, амилаза или липаза $> 2 \times$ выше за верхний предел нормы (ULN) лабораторного диапазона референсных значений, общий билирубин $> 1,5 \times$ ULN и любое другое клинически значимое лабораторное отклонение.

5 35. Значительная цитопения, включая количество нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$, количество тромбоцитов $< 75000/\text{мм}^3$, абсолютное количество лимфоцитов $< 1000/\text{мм}^3$ или количество лейкоцитов $< 3500/\text{мм}^3$.

36. Любая аллергия, противопоказание, или непереносимость Avonex или эвобрутиниба или любых из их формообразователей.

10 37. Невозможность соблюдения условий МРТ-сканирование, включая противопоказание к МРТ, такие, как известная аллергия или другие противопоказания к гадолиниевому контрастному средству, клаустрофобия, наличие кардиостимулятора, кохлеарные имплантаты, ферромагнитные устройства или зажимы, внутричерепные сосудистые зажимы, инсулиновые насосы, нейростимуляторы.

15 38. Вакцинация живой или живой ослабленной вирусной вакциной на протяжении 1 месяца до отбора.

20 39. Регулярное употребление алкоголя на протяжении приблизительно 6 месяцев к исследованию, определенное как: для среднего недельного потребления $>$ приблизительно 14 единиц для мужчин или $>$ приблизительно 7 единиц для женщин. Одна единица является эквивалентной 8 г алкоголя: половине пинты (~ 240 мл) пива, 1 стакану (125 мл) вина или 1 (25 мл) мере крепких напитков.

Типичные цели исследования и показатели результатов

25 [00265] Типичные цели исследования и показатели результаты представлены ниже в Таблице 14.

Таблица 14.

<u>Цели</u>	<u>Конечные точки (показатели результатов)</u>
<u>Первичные</u>	
Продemonстрировать лучшую эффективность эвобрутиниба по сравнению с интерфероном бета-1a (AVONEX®)	Среднегодовая частота рецидивов (ARR) на основании классифицированных рецидивов на 96-й недели у участников с PPC
<u>Вторичные</u>	
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно прогрессирования инвалидизации	Время до первого случая 12-недельного подтвержденного прогрессирования EDSS за 96 недель
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно MPT-параметров повреждения	Общее количество новых и/или нарастающих повреждений T2 на основании оценок на 24, 48 и 96-й неделях
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно MPT-параметров повреждения	Общее количество Gd+ повреждений T1 на основании оценок на 24, 48 и 96-й неделях.
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно прогрессирования инвалидизации	Время до первого случая 24-недельного подтвержденного прогрессирования EDSS за 96 недель
Охарактеризовать безопасность и переносимость эвобрутиниба.	Безопасность согласно оценке по характеру, тяжести и частотой случаев неблагоприятных явлений (НЯ); показатели жизненно важных функций; электрокардиограммы (ЭКГ); абсолютные значения концентрации и изменение относительно исходного уровня иммуноглобулина (Ig); абсолютное количество В-клеток; и клинические лабораторные параметры безопасности до 100-й недели
<u>Дополнительные возможные цели</u>	<u>Дополнительные возможные конечные точки (показатели результатов)</u>
Продemonстрировать влияние эвобрутиниба по сравнению с интерфероном бета-1a (AVONEX®) на клинические параметры	- состояние улучшения 24-недельной подтвержденной инвалидности на протяжении 96 недель, который оценивали на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели - состояние улучшения 12-недельной подтвержденной инвалидности на протяжении 96 недель, который оценивали на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели

Цели	Конечные точки (показатели результатов)
Продemonстрировать дополнительную клиническую эффективность эвобрутиниба по сравнению с интерфероном бета-1a (AVONEX®)	СЧР на основании классифицированных рецидивов от первого лечения до 48-й недели.
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно активности рецидива.	• Время до первого классифицированного рецидива до 96-й недели • Безрецидивирующий статус на 96-й недели
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно активности болезни	Статус без активности болезни на 96-й недели, вымеренный через: • Установленный безрецидивирующий статус • 12- и 24-недельное отсутствие подтвержденного прогрессирования EDSS
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно MPT параметров	• Среднее количество Gd+ повреждений T1 на скан на основании оценок до 96-й недели • Изменение объема Gd+ повреждений T1 от исходного уровня до 96-й недели на основании оценок на исходном уровне, 24, 48 и 96-й неделях • Среднее количество активных повреждений T2 на скан на основании оценок до 96-й недели • Изменение объема повреждений T2 от исходного уровня до 96-й недели на основании оценок на исходном уровне, 24, 48 и 96-й неделях • Статус отсутствия новых или нарастающих повреждений T2 • Статус отсутствия новых Gd+ повреждений T1 • Процентное изменение объема головного мозга (BV) с 24-го по 96-й недели, которое оценивали на исходном уровне, 24, 48 и 96-й неделях • Среднее количество комбинированных уникальных активных (КУА) повреждений на скан на основании оценок до 96-й недели • Общее количество КУА повреждений на основании оценок на 24, 48 и 96-й неделях • Общее количество новых гипоинтенсивных повреждений T1 на основании оценок на 24, 48 и 96-й неделях • Статус отсутствия КУА повреждений на 96-й недели на основании оценок на исходном уровне, 24, 48 и 96-й неделях

<u>Цели</u>	<u>Конечные точки (показатели результатов)</u>
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно указанных пациентом симптомов и функционального состояния	• Изменение относительно исходного уровня по шкале физического функционального статуса PROMIS на 48-й недели и на 96-й недели на основании оценок на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели • Изменение относительно исходного уровня по шкале утомляемости PROMIS на 48-й недели и на 96-й недели на основании оценок на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели • Изменение в результатах, которые сообщаются пациентом на основании оценок на исходном уровне, каждое 24 недели до 96-й недели: ○ Краткая оценка состояния здоровья по 36-и пунктам на основании исследования течения болезни (SF-36v2) ○ Показатель по Европейской анкете для оценки качества жизни по 5 направлениям по 5-уровневой шкале (EQ 5D-5L)
Оценить эффективность эвобрутиниба относительно эффективности интерферона бета-1a (AVONEX®) относительно когнитивной функции	Показатель изменения относительно исходного уровня в тесте на сопоставление символов и цифр (SDMT) на 48-й недели и на 96-й недели на основании оценок до 96-й недели
Продemonстрировать влияние эвобрутиниба по сравнению с интерферон бета-1a (AVONEX®) на функциональные и когнитивные показатели	• Время до ≥ 20 % стойкого повышения T25-FW на протяжении 96 недель, который оценивали на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели • Время до ≥ 20 % стойкого повышения 9-NPT на протяжении 96 недель, который оценивали на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели • Изменение SDMT от исходного уровня до 96-й недели на основании оценок на исходном уровне, каждое 12 недель до 96-й недели • Время до первого случая 12-недельного подтвержденного прогрессирования инвалидизации на основании комплексного показателя, определенного за: ○ 12-недельным подтвержденным прогрессированием по шкале EDSS (по меньшей мере 0,5- или 1,0-балльное изменение, в зависимости от показателя EDSS на исходном уровне) или; ○ 12-недельным подтвержденным ухудшением (≥ 20 %) за тестом "25-футовая пешеходная прогулка с учетом времени" (T25-FW) относительно исходного показателя или; ○ 12-недельным подтвержденным ухудшением (≥ 20 %) в тесте с девятью отверстиями и колышками (9-NPT) относительно исходного показателя.
Охарактеризовать ФК профиль эвобрутиниба у участников с РС	ФК параметры: $CL_{/F}$, $V_{z/F}$, C_{max} , площадь под кривой в 1-й день, на 2, 4, 8, 12, 24, 48 и 72-й недели

Цели	Конечные точки (показатели результатов)
Описать зависимость экспозиции-реакции между эвобрутинибом и конечными точками эффективности в поперечном или продольном разрезе	ФК параметры эвобрутиниба Конечные точки эффективности: СЧР, EDSS, MPT повреждений (Gd+ повреждение T1 и количество активных повреждений T1) и другие конечные точки эффективности
Описать зависимость экспозиции-реакции между эвобрутинибом и конечными точками безопасности	• Эвобрутиниб ФК параметры на исходном уровне, на 4, 8, 12, 24, 48 и 72-й неделях • Конечные точки безопасности: аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) на исходном уровне, на 4, 8, 12, 24, 48 и 72-й неделях
Описать зависимость экспозиции-реакции между эвобрутинибом и биомаркерами	ФК параметры эвобрутиниба и конечные точки биомаркеров: • Заполнение ВТК на исходном уровне, на 4, 8, 12 и 24-й неделях • В, Т и NK- клетки и субпопуляции на исходном уровне, на 4, 24 и 48-й недели
Оценить зависимость между потенциальным биомаркером болезни и активностью болезни или реакцией на лечение	Уровень биомаркеров болезни с активностью болезни / реакцией на лечение на исходном уровне, на 12, 24, 48, 72 и 96-й неделях; и после рецидива / прогрессирование болезни (незапланированного)
Оценить связь новых биомаркеров печеночной функции по сравнению со стандартными конечными точками клинической химии (ALT).	Уровень новых биомаркеров печеночной функции по сравнению с ALT на исходном уровне, на 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92 и 96-й неделях
Оценить влияние эвобрутиниба на экспрессию генов в сплошной крови	Экспрессия генов на исходном уровне, на 4, 8, 12, 24, 48 и 96-й неделях

Типичные оценки и процедуры для оценки эффективности

[00266] К типичным оценкам и процедурам оценки эффективности

относятся такие:

5 **Неврологическая оценка**

[00267] Исследователь, который осуществляет оценку, должны выполнить неврологическое исследование, задокументировать показатели функциональной системы (ПФС) и оценить показатели по шкале EDSS. Исследователь, который осуществляет оценку, также должен отвечать за получение и документацию

10 результатов.

Классифицированный рецидив

[00268] Установленный рецидив обозначает возникновение новых или ухудшенных неврологических симптомов, которые связывают с РС (на протяжении > 24 часов, без повышения температуры, инфекции, травмирования,

НЯ, и с предыдущим стойким или улучшенным неврологическим состоянием на протяжении ≥ 30 дней). Рецидив должен сопровождаться повышением $\geq 0,5$ EDSS или 2-пунктовым повышением одного из ПФС или 1-пунктовым повышением ≥ 2 ПФС. Изменение должно влиять на выбранный показатель функциональной системы (то есть, пирамидальной, способности к хождению, 5 церебеллярной, ствола головного мозга, сенсорной или зрительной, за исключением функций тазовых органов).

[00269] Эпизодичные спазмы, половая дисфункция, усталость и изменение настроения являются недостаточными для установления рецидива.

10 [00270] Подтверждение классифицированных рецидивов (независимо от того, или было ли их распознано во время запланированного, или во время внеочередного визита) должны выполняться Подтверждающей комиссией на основании предварительно установленных критериев, которые применяют для 15 данных, собранных Исследователем, в слепом режиме. Должны быть выполнены любые оценки, которые требуются для подтверждения рецидива, и детали рецидива должны быть задокументированные в соответствующем(их) разделе(ах) eIPK. Критерии классифицированного рецидива должны быть понятными, и должны быть задокументировано, каким способом каждый 20 потенциальный рецидив отвечает или не отвечает критериям. От участников, которые имеют задокументированный рецидив во время лечения, не требуется прекращения приема исследуемого препарата, если они не подпадают под любые критерии для прекращения приема исследуемого препарата.

[00271] Среднегодовую частоту рецидивов за 96 недель рассчитывают на основании классифицированных рецидивов.

25 **Прогрессирование инвалидизации и расширенная шкала статуса инвалидности**

[00272] Прогрессирование инвалидизации определяют как увеличения на $\geq 1,0$ пункт относительно исходного показателя по шкале EDSS, которое не может 30 быть объяснено другой этиологией (например, лихорадкой, сопутствующим заболеванием или сопутствующими лекарственными препаратами), если исходный показатель есть меньшим за 5,5 и $\geq 0,5$, если исходный показатель составляет 5,5. Прогрессирование инвалидизации считается стойким, если начальное повышение EDSS подтверждается при регулярных запланированных

визитах по меньшей мере через 12 недель или 24 недель после того, как впервые было задокументировано неврологическое ухудшение.

[00273] Стойкое прогрессирование инвалидизации, подтвержденное через 12 и 24 недель после того, как впервые было задокументировано

5 неврологическое ухудшение, должны анализироваться как вторичные конечные точки.

Прохождение расстояния 25 футов на время

[00274] Прохождение расстояния 25 футов на время (T25-FW) представляет собой количественный тест на подвижность и функционирование нижних
10 конечностей с прохождением 25-футового расстояния на время. Участника направляют до одного конца четко обозначенной 25-футовой дистанции и дают указание пройти 25 как можно скорее, но безопасно. Время отсчитывают от отдачи команды на старт к моменту, когда участник достигает 25-футовой отметки. Задача ставится повторно сразу по возвращению участника на
15 исходную позицию. Участники могут пользоваться вспомогательными устройствами при выполнении этой задачи. Тестом T25-FW руководит Исследователь или предназначенный квалифицированный специалист.

[00275] Ухудшение на ≥ 20 % при выполнении этой задачи считается существующим, когда время, которое требуется для выполнения задачи, длиннее
20 на 20 или больше процентов по сравнению с результатом на исходном уровне. Ухудшение считается подтвержденным через 12 недель, если следующая оценка при запланированном визите через 12 или больше недель после того, как ухудшение было отмечено впервые) подтверждает его.

Тест с девятью отверстиями и колышками

[00276] 9-НРТ представляет собой короткий стандартизированный количественный тест на функционирование верхних конечностей. Два раза тестируют как доминантную, так и недоминантную руку. Участник садится за стол с небольшим мелким контейнером, в котором находятся девять колышек, и
деревянным или пластмассовым блоком, в котором сделано девять пустых
30 отверстий. По команде “старт”, когда запускается секундомер, участник собирает девять колышек одно за одним как можно скорее, вставляет их в девять отверстий и сразу после их вставки в отверстия вынимает их снова одно за одним как можно скорее, убирая их в мелкий контейнер. Записывают общее время для выполнения задачи. Сразу после двух последовательных исследований

по доминантной руке осуществляют два последовательных исследования по недоминантной руке. Тестом 9-НРТ руководит Исследователь или назначенный квалифицированный специалист.

[00277] Ухудшение на ≥ 20 % при выполнении этой задачи считается существующим, когда время, которое требуется для выполнения задачи, длиннее на 20 или больше процентов по сравнению с результатом на исходном уровне. Ухудшение считается подтвержденным через 12 недель, если следующая оценка (при запланированном визите через 12 или больше недель после того, как ухудшение было отмечено впервые) подтверждает его.

Магнитно-резонансное сканирование головного мозга

[00278] Если участник прекращает участие в исследовании больше, чем через 4 недели после его последней МРТ, во время двойной слепой фазы периода лечения, МРТ можно получить во время визита прекращения. Отборочный МРТ-скан должен быть получен перед рандомизацией и применением дозы для того, чтобы показания могли быть централизованно считанные считывателем МРТ (приблизительно 14 дней).

[00279] Магнитно-резонансная томография является полезным инструментом для отслеживания повреждений центральной нервной системы (ЦНС) при РС.

[00280] Разные полученные с помощью МРТ параметры были связаны с клинической активностью и T1-взвешенных контрастированных гадолинием (T1 Gd+) повреждений, или новые и/или увеличенные гиперинтенсивные T2 (активные T2) повреждение были связаны с рецидивами. Другие считанные с помощью МРТ показы, такие, как гипоинтенсивные повреждение T1, отображают долгосрочное повреждение головного мозга (черные дыры). Комбинированные уникальные активные повреждения определяют как новые Gd+ повреждение T1 или активные повреждения T2 (без двойного подсчета). Существует предположение, что изменения в объеме головного мозга могут отображать атрофию головного мозга в результате связанной с РС потерей ткани, и, следовательно, могут коррелировать с долгосрочным клиническим результатом у этих участников.

[00281] МРТ-сканирование головного мозга должно быть выполнено согласно стандартизированным протоколу визуализации до и после введения однократной дозы гадолиния.

[00282] Изображения должны оцениваться, и результаты оценки должны сообщаться независимой, непредубежденной централизованной службе считывания МРТ. Оценка должна выполняться при отсутствии клинической информации. Все изображения МРТ должны рассматриваться, и результаты рассмотрения должны сообщаться по месту рентгенологом на предмет безопасности. Если запланированное МРТ-сканирование откладывается, или показано внеочередное МРТ-сканирование, нужно позаботиться о том, чтобы участник избежал воздействия гадолиния чаще, чем раз на 4 недели, то есть, необходимо отменить МРТ-сканирование при следующем запланированном визите (все другие оценки должны быть выполнены во время визита при нормальных условиях). Если следующий запланированный визит предусмотрен на 96-й недели, МРТ-сканирование 96-й недели должно быть выполнено сразу после того, как истечет 4-недельный период после предыдущего влияния гадолиния.

[00283] Гадолиний должен применяться для усиления контраста T1-взвешенных повреждений и для оптимизации понятности и точности сообщений. Поскольку гадолиний выводится почками, участники с острой почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) должны быть исключены из исследования.

Результаты, которые сообщаются пациентом (РСП)

[00284] Данные РСП должны собираться во время визита исследования с помощью планшета для электронного введения данных. Планшет с документами РСП распределяется персоналом Исследователя, и данные полностью вводятся участником.

[00285] РСП должны применяться к введению исследуемого препарата и к любым другим оценкам в рамках исследования для исключения нарушения действительности документов и соответствия качества данных требованиям "Отраслевой инструкции относительно показателей результатов, которые сообщаются клиентами: Применение в разработке медицинских продуктов на подтверждение информации о препарате".

[00286] Данные РСП должны быть полученные от участников этого исследования для лучшей характеристики клинического профиля эвобрутиниба.

Система информации об измерении результатов, которые сообщаются пациентом

[00287] Система информации об измерении результатов, которые сообщаются пациентом Национального института здравоохранения (NIH PROMIS) включает широкий набор банков данных и коротких анкет, созданных из банков данных, которые оценивают физические, психические и социальные аспекты здоровья взрослых и детей, включая симптомы, такие, как боль, усталость и нарушения сна, и вопрос здоровья, такие, как функциональный статус.

[00288] Банк данных PROMIS PF было определено как такой, что имеет большой потенциал для программы эвобрутиниба благодаря нескольким факторам, несмотря на ограничение предыдущего применения при РС и отсутствие короткой анкеты специально составленной для РС. Во-первых, содержание включает все ключевые аспекты сферы функционального статуса, например, функциональности IADL, нижних конечностей (подвижности), спины и шеи (центральные) и верхних конечностей. Во-вторых, процесс разработки данных PROMIS включал интенсивный процесс разработки и калибрования, обеспечивая техническое качество данных. Кроме того, данные охватывают полный спектр функционального статуса, от низкого до высокого уровней, что является полезной характеристикой для фиксации изменений во времени.

[00289] Банк данных PROMIS, которые касаются усталости, включает 95 пунктов, которые оценивают ощущение (частота, продолжительность и интенсивность), а также влияние усталости на физическую, психическую и социальную активность. Психометрические свойства этого банка были установлены по разным клиническим популяциям. Существует 8-пунктовая короткая анкета, специально разработанная для РС на основании входных данных от клиницистов ($n = 36$) и участников с РС ($n = 48$).

[00290] Подход PROMIS обеспечивает гибкость в выборе пунктов и в том, каким способом их применять, включая употребление специальных мер, фиксированных коротких анкет или компьютеризированного адаптивного тестирования. Короткие анкеты на основании PROMIS для определения функционального статуса и усталости сейчас проходят квалификацию в FDA как инструмент разработки лекарства (DDT) для РС.

Краткая оценка состояния здоровья по 36-и пунктам на основании исследования течения болезни

[00291] Краткая оценка состояния здоровья по 36-и пунктам на основании исследования течения болезни (SF-36v2) представляет собой 36-пунктовую анкету, которая измеряет 8 аспектов сообщенного участником состояния здоровья от 0 до 100, с общим показателем от 0 до 800. Этими аспектами являются:

- Функциональный статус
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
- Боль в теле
- Социальное функционирование
- Общее психическое здоровье
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Энергия / усталость
- Общее состояние здоровья

[00292] Этот инструмент должен применяться для расчетов нормализованного значения для каждого с 8 аспектов здоровья за соответствующей шкалой, показателя физического компонента (ПФК) и индекса психического компонента (ППК), причем высший показатель означает лучшее здоровье.

Показатель по Европейской анкете для оценки качества жизни по 5 направлениям по 5-уровневой шкале

[00293] Показатель по Европейской анкете для оценки качества жизни по 5 направлениям (EQ-5D) представляет собой стандартизированный инструмент, разработанный для измерения связанного со здоровьем качества жизни, который может применяться для разных состояний здоровья и режимов лечения. Версию Показателя по Европейской анкете для оценки качества жизни по 5 направлениям по 5-уровневой шкале (EQ-5D-5L) было внедрено в 2009 г. для улучшения чувствительности инструмента и для уменьшения эффектов насыщения по сравнению с Показателем по Европейской анкете для оценки качества жизни по 5 направлениям за 3-уровневой шкалой (EQ-5D-3L). EQ-5D-5L фактически составляется с 2 страниц: описательной системы EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ (EQ VAS).

[00294] Описательная система включает пять измерений: подвижность, самообслуживание, обычную деятельность, боль / дискомфорт и тревогу / депрессию. Каждое измерение имеет 5 уровней: отсутствие проблем, легкие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и чрезвычайные проблемы. Уровни этих пяти измерений комбинируют в пятизначные числа, которые описывают состояние здоровья пациента.

[00295] Состояния здоровья EQ-5D-5L, которые определяются описательной системой EQ-5D-5L, могут быть преобразованы на однократное значение индекса полезности для здоровья с использованием специфических для стран наборов значений. Значение полезности для здоровья облегчают расчеты лет жизни с учетом его качества, которые используют для сообщения фармакоэкономических оценок медицинского вмешательства.

[00296] Записи EQ VAS, которые касаются самостоятельно определенного респондентами состояния здоровья по 20-сантиметровой вертикальной визуальной аналоговой шкале с конечными точками, обозначенными "наилучшее здоровье, которое можно представить" и "наихудшее здоровье, которое можно представить". Эта информация может быть использована как количественная мера здоровья по мнению отдельных респондентов.

[00297] Высшие показатели значения полезности для здоровья EQ-5D-5L и EQ VAS представляют лучшую обусловленную по состоянию здоровья качество жизни.

Тест на сопоставление символов и цифр

[00298] SDMT продемонстрировал чувствительность в выявлении не только наличия когнитивного нарушения, но и изменений в когнитивном функционировании во времени и в ответ на лечение. SDMT есть коротким, легким в применении и включает простую задачу относительно замены, которую могут легко выполнить дети и взрослые. С помощью условного кодового обозначения исследуемый пациент должен за 90 секунд подобрать конкретные числа к данным геометрическим фигурам. Ответы могут быть письменными или устными, и для любого режима ответа время применения составляет лишь 5 минут. Тестом SDMT должен руководить Исследователь или квалифицированное уполномоченное лицо.

Типичные оценки и процедуры оценки безопасности

[00299] Типичные оценки и процедурами оценки безопасности есть:

Медицинские осмотры

5 •Полный медицинский осмотр должен включать по меньшей мере оценку сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и неврологической систем. Также измеряют и записывают рост (при отборе) и вес. Вес измеряют и записывают при каждом визите, при котором записывают показатели жизненно важных функций.

10 •Короткий медицинский осмотр включает по меньшей мере оценку состояния кожи, легких, сердечно-сосудистой системы и брюшной пустоты.

•Исследователи должны обращать особое внимание на клинические признаки, связанные с предыдущими серьезными болезнями.

15 •Любые выявленные при медицинском осмотре отклонения, которые есть клинически значащими, перед подписанием формы информированного согласия должны быть зафиксированы в ePRK истории болезни. После подписания формы информированного согласия новое выявленное при медицинском осмотре отклонения должны быть зафиксировано в форме для указания неблагоприятных явлений.

Показатели жизненно важных функций

20 •Измеряют температуру, частоту пульса, частоту дыхания и кровяное давление.

•Показатели кровяного давления и пульса должны измеряться полностью автоматизированным устройством. Ручные технологии применяют лишь при отсутствии автоматизированного устройства.

25 •Перед измерением кровяного давления и пульса участник должен получить по меньшей мере 5 минут покоя в спокойных условиях без раздражителей (например, телевизора, мобильных телефонов).

30 •Показатели жизненно важных функций измеряют в полулежащем состоянии после 5 минут покоя, и к ним принадлежат температура, систолическое и диастолическое кровяное давление и пульс.

Электрокардиограммы

•ЭКГ в 12 отведениях получают с помощью электрокардиографа, который автоматически рассчитывает частоту сердечных сокращений и измеряет интервалы PR, QRS, QT и QTc.

5 •В каждый момент времени, в которое требуется ЭКГ в трех экземплярах, должны быть полученные 3 отдельные последовательные электрокардиограммы с по возможности меньшими интервалами, но не большими за 2 минуты. Полный набор с трех экземпляров должны быть готов менее чем за 4 минуты.

10 •Записи ЭКГ в 12 отведениях должны быть полученные после 10 минут покоя в полулежащей позиции.

Лабораторные оценки клинической безопасности

•Для клинических лабораторных анализов берут образцы крови и мочи.

15 •Дополнительные анализы могут выполняться в любое время на протяжении исследования, если это Исследователь будет считать необходимым или будет требоваться местными правилами.

•Тесты должны выполняться центральной или местной лабораторией.

20 •Результаты местной лаборатории требуются лишь тогда, когда результаты центральной лаборатории являются недоступными на время введения исследуемого препарата и/или оценки реакции. Если требуется местный образец, важно одновременно взять образец для централизованного анализа. Кроме того, если результаты местной лаборатории используют для принятия решения об исследуемом препарате или оценки реакции, результаты должны быть внесены в ИРК.

25 • Исследователь должен рассмотреть каждый лабораторный отчет, задокументировать свое рассмотрение и записать любые клинически значащие изменения, которые случаются во время исследования, в разделе НЯ ИРК. Лабораторные отчеты должны подаваться с первоначальными документами.

30 •Лабораторные / аналитические результаты, которые могут демаскировать исследование, не сообщаются в исследовательские центры или другому персоналу, который работает в слепом режиме, пока исследование не будет демаскировано.

•Тестирование на беременность (высокочувствительные анализы сыворотки или мочи, как требуется местными правилами) должны проводиться с месячными интервалами во время введения исследуемого препарата.

5 •Тестирование на беременность (высокочувствительные анализы сыворотки или мочи, как требуется местными правилами) могут осуществляться в конце соответствующее системного влияния исследуемого препарата и отвечать временным границам, предусмотренным для контрацепции участниц.

Уровень иммуноглобулина

10 **[00300]** Должны быть взяты образцы крови для анализа на уровень Ig (IgM, IgA, IgG и IgE). Образцы анализируют в центральной лаборатории, выбранной Спонсором. Образцы собирают, маркируют, обрабатывают, сохраняют и транспортируют согласно инструкциям, которые содержатся в Лабораторном пособии. Результаты не сообщают местным центрам, Спонсору или представителю для избежания демаскировки. Однако IDMC должен иметь

15 доступ к этим данным в соответствующих случаях.

Рентгенограмма грудной клетки (CXR)

[00301] Выполняют заднепередние рентгенограммы грудной клетки. Для участников в период ОРИ рентгенограмму грудной клетки выполняют в 1-й день ОРИ. Участники, которые имели CXR, выполненную по клиническим причинам

20 на протяжении 3 месяцев до 1-го дня, не нуждаются в повторной. CXR должны продемонстрировать отсутствие признаков активного инфекционного процесса или любых других клинически значимых отклонений. Общая оценка (нормальная / аномальная) записывается в eIPK, и если она аномальная, записывают конкретное отклонение. Решение о клинической значимости

25 аномальных оценок принимает Исследователь. CXR выполняют и считают на местном уровне.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[00302] Полное содержание раскрытия каждого с приведенных авторами патентных документов и научных статей, включено путем ссылки с любой точки

30 зрения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

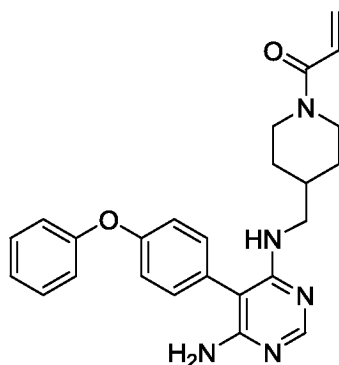
[00303] Изобретение может быть воплощено в другой конкретной форме без отклонения от его сущности и существенных характеристик. Таким способом, представленные выше варианты воплощения во всех отношениях должны

рассматриваться как объяснительные, а не ограничительные для описанного авторами изобретения. Таким способом, объем изобретения определяется приложенной формулой изобретения, а не представленным выше описанием, и все изменения, которые отвечают значению и диапазону эквивалентности

5 формулы изобретения, охватываются объемом изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики рассеянного склероза, включающий пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, соединения Формулы I в суточном количестве, которое составляет от
5 приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем Формула I представлена:



10 2. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

15 3. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

20 4. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

25 5. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 85 мг до приблизительно 95 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 75 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 125 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве, которое составляет от приблизительно 125 мг до приблизительно 150 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве 90 мг, или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве приблизительно 90 мг.

5 14. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту перорально вводят соединение Формулы I в суточном количестве 90 мг.

10 15. Способ по одному из пунктов 1 - 14, который отличается тем, что соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят только раз в сутки.

16. Способ по одному из пунктов 1 - 14, который отличается тем, что соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

15 17. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль.

20 18. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль.

25 19. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг.

30 20. Способ по п. 1, который отличается тем, что пациенту два раза в сутки перорально вводят единичную дозу, причем каждая единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 45 мг.

21. Способ по одному из пунктов 1 - 20, который отличается тем, что пациент недавно принимал пищу перед получением вышеупомянутого соединения.

5 22. Способ по одному из пунктов 1 - 20, который отличается тем, что пациент принимал пищу на протяжении 1 часа до получения вышеупомянутого соединения.

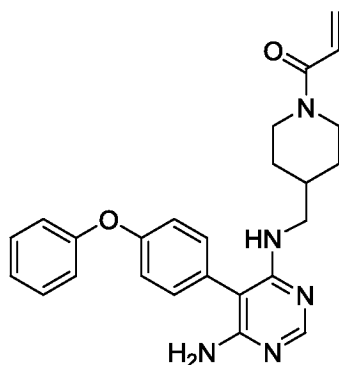
10 23. Способ по одному из пунктов 1 - 20, который отличается тем, что пациент не принимал пищу незадолго до получения вышеупомянутого соединения.

15 24. Способ по одному из пунктов 1 - 20, который отличается тем, что пациент не принимал пищу на протяжении 1 часа до получения вышеупомянутого соединения.

20 25. Способ по одному из пунктов 1 - 20, который отличается тем, что пациент принимает пищу на протяжении 1 часа после получения вышеупомянутого соединения.

26. Способ по одному из пунктов 1 - 20, который отличается тем, что введения выполняют во время, когда пациент принимает пищу.

25 27. Способ лечения или профилактики рассеянного склероза, который включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, однократной суточной дозы соединения Формулы I в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, или его фармацевтически приемлемой соли, причем Формула I представлена:



28. Способ по п. 27, который отличается тем, что пациенту вводят
однократную суточную дозу в форме стандартной единичной дозированной
5 композиции, которая содержит соединение Формулы I или его фармацевтически
приемлемую соль.

29. Способ по п. 27, который отличается тем, что пациенту вводят
однократную суточную дозу в форме двух или большего количества
10 дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его
фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по п. 27, который отличается тем, что пациенту вводят
однократную суточную дозу в форме трех дозированных композиций, которые
15 содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ по п. 27, который отличается тем, что пациенту вводят
однократную суточную дозу в форме трех дозированных композиций, каждая с
которых содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 25 мг.

32. Способ по одному из пунктов 28 - 31, который отличается тем, что
дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами.

33. Способ по одному из пунктов 27 - 32, который отличается тем, что
25 однократная суточная доза составляет приблизительно 75 мг соединения
Формулы I.

34. Способ по одному из пунктов 27 - 32, который отличается тем, что однократная суточная доза составляет 75 мг соединения Формулы I.

5 35. Способ по одному из пунктов 27 - 34, который отличается тем, что пациенту вводят однократную суточную дозу утром.

10 36. Способ по одному из пунктов 27 - 35, который отличается тем, что пациент принимал пищу в пределах 2 часов до получения однократной суточной дозы.

37. Способ по одному из пунктов 27 - 35, который отличается тем, что пациент принимал пищу на протяжении 1 часа до получения однократной суточной дозы.

15 38. Способ по одному из пунктов 27 - 35, который отличается тем, что пациент принимает пищу на протяжении 30 минут от времени получения однократной суточной дозы.

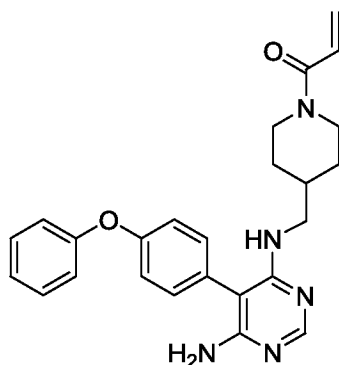
20 39. Способ по одному из пунктов 27 - 38, который отличается тем, что пациент принимает однократную суточную дозу на протяжении периода по меньшей мере 2 недели.

25 40. Способ по одному из пунктов 27 - 38, который отличается тем, что пациент принимает однократную суточную дозу на протяжении периода по меньшей мере 1 месяц.

30 41. Способ по одному из пунктов 27 - 38, который отличается тем, что пациент принимает однократную суточную дозу на протяжении периода по меньшей мере 6 месяцев.

42. Способ лечения или профилактики рассеянного склероза, который включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве от

приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем Формула I представлена:



5 43. Способ по п. 42, который отличается тем, что единичную дозу вводят пациенту в форме двух или большего количества дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

10 44. Способ по п. 42, который отличается тем, что единичную дозу вводят пациенту в форме двух дозированных композиций, которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

15 45. Способ по п. 42, который отличается тем, что единичную дозу вводят пациенту в форме стандартной единичной дозированной композиции, которая содержит соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

20 46. Способ по одному из пунктов 43 - 45, который отличается тем, что дозированная(ые) композиция(и) являются таблетками или капсулами.

25 47. Способ по одному из пунктов 42 - 46, который отличается тем, что единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 35 мг.

48. Способ по одному из пунктов 42 - 46, который отличается тем, что единичная доза содержит соединение Формулы I в количестве 35 мг.

49. Способ по одному из пунктов 42 - 48, который отличается тем, что предполагается по меньшей мере 8 часов между введением пациенту первой единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день.

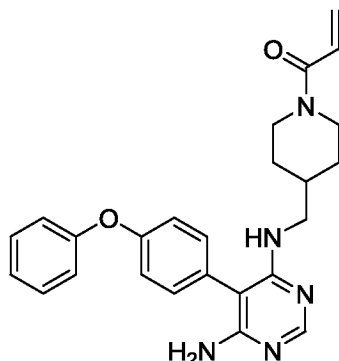
5 50. Способ по одному из пунктов 42 - 49, который отличается тем, что первую единичную дозу вводят пациенту утром, а вторую единичную дозу вводят пациенту вечером.

10 51. Способ по одному из пунктов 42 - 50, который отличается тем, что пациент принимал пищу в пределах 2 часов до приема единичной дозы.

52. Способ по одному из пунктов 42 - 50, который отличается тем, что пациент принимал пищу в пределах 1 часа до приема единичной дозы.

15 53. Способ по одному из пунктов 42 - 50, который отличается тем, что пациент принимает пищу на протяжении 30 минут от времени приема единичной дозы.

20 54. Способ лечения или профилактики рассеянного склероза, который включает пероральное введение пациенту, который в этом нуждается, два раза в сутки единичной дозы, которая содержит соединение Формулы I в количестве приблизительно 45 мг или его фармацевтически приемлемую соль, причем пациент принимает пищу в пределах приблизительно 1 часа от вышеупомянутого введения, и Формула I представлена:



25 55. Способ по п. 54, который отличается тем, что единичную дозу вводят пациенту в форме одной или нескольких дозированных композиций,

которые содержат соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Способ по п. 55, который отличается тем, что дозированная(ые)
5 композиция(и) являются таблетками или капсулами.

57. Способ по одному из пунктов 54 - 56, который отличается тем, что
единичная доза содержит приблизительно 45 мг соединения Формулы I.

10 58. Способ по одному из пунктов 54 - 56, который отличается тем, что
единичная доза содержит 45 мг соединения Формулы I.

59. Способ по одному из пунктов 54 - 58, который отличается тем, что
вышеупомянутое введение осуществляют во время приема пациентом пищи.

15 60. Способ по одному из пунктов 54 - 59, который отличается тем, что
предполагается по меньшей мере 8 часов между введением пациенту первой
единичной дозы и второй единичной дозы в тот самый день.

20 61. Способ по одному из пунктов 54 - 60, который отличается тем, что
первую единичную дозу вводят пациенту утром, а вторую единичную дозу
вводят пациенту вечером.

25 62. Способ по одному из пунктов 54 - 58, который отличается тем, что
первую единичную дозу вводят пациенту во время приема пациентом завтрака
утром, а вторую единичную дозу вводят пациенту тогда, когда пациент ужинает
вечером.

30 63. Способ по одному из пунктов 42 - 62, который отличается тем, что
пациент принимает единичную дозу два раза в сутки на протяжении периода по
меньшей мере 2 недели.

64. Способ по одному из пунктов 42 - 62, который отличается тем, что пациент принимает единичную дозу два раза в сутки на протяжении периода по меньшей мере 1 месяц.

5 65. Способ по одному из пунктов 42 - 62, который отличается тем, что пациент принимает единичную дозу два раза в сутки на протяжении периода по меньшей мере 6 месяцев.

10 66. Способ по одному из пунктов 1 - 65, который отличается тем, что способ предназначен для лечения рассеянного склероза.

67. Способ по одному из пунктов 1 - 65, который отличается тем, что способ предназначен для профилактики рассеянного склероза.

15 68. Способ по одному из пунктов 1 - 67, который отличается тем, что рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз, ремитирующий рассеянный склероз, прогрессирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз или прогрессирующий-рецидивирующий рассеянный
20 склероз.

69. Способ по одному из пунктов 1 - 67, который отличается тем, что рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

25 70. Способ по одному из пунктов 1 - 69, который отличается тем, что пациент является взрослым человеком.

71. Способ по одному из пунктов 1 - 70, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 5 % уменьшение количества
30 визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

72. Способ по одному из пунктов 1 - 70, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 15 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

73. Способ по одному из пунктов 1 - 70, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 30 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

74. Способ по одному из пунктов 1 - 70, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 50 % уменьшение количества визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

75. Способ по одному из пунктов 1 - 74, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 5 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

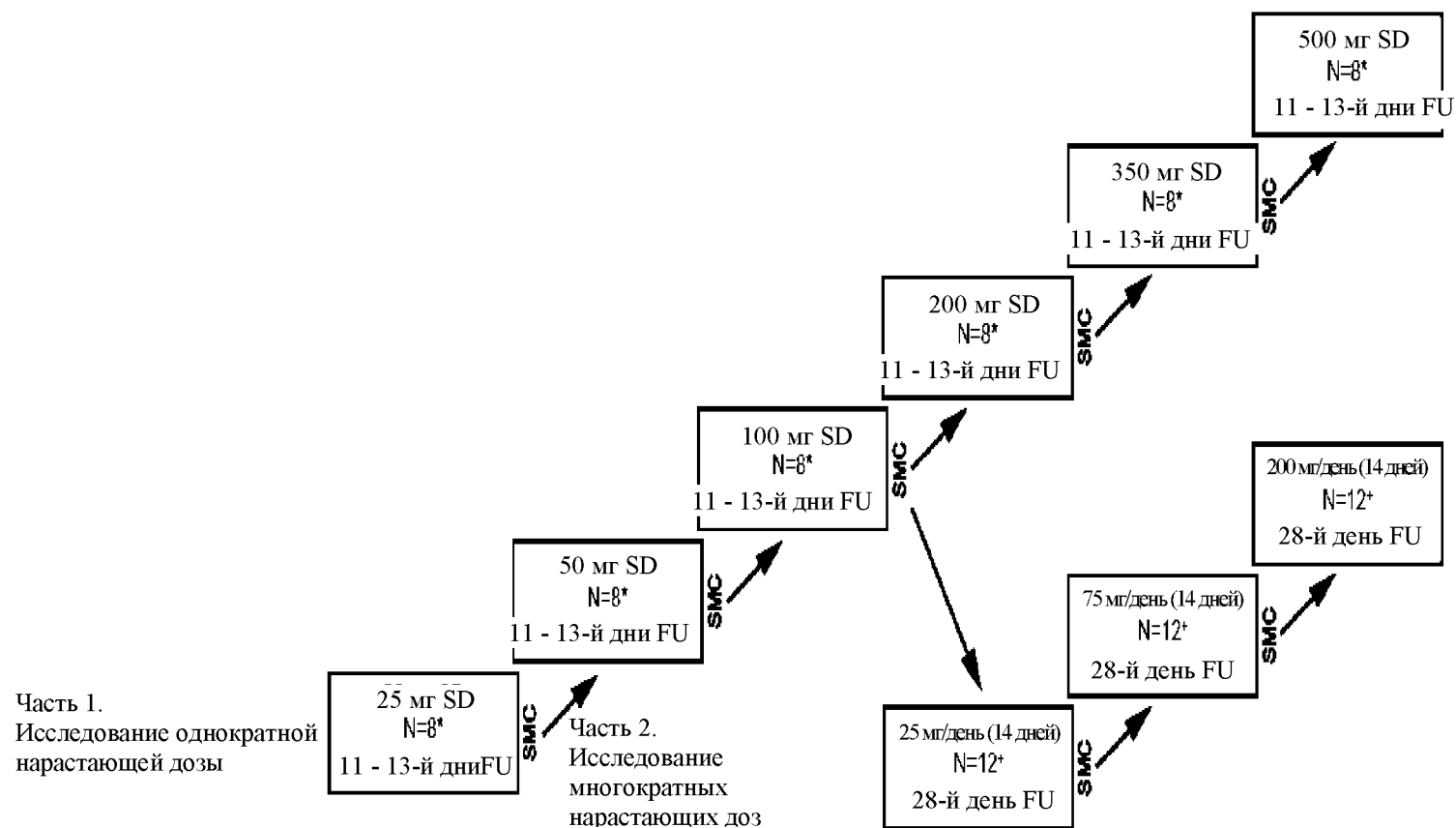
76. Способ по одному из пунктов 1 - 74, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 15 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

77. Способ по одному из пунктов 1 - 74, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 30 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного

магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

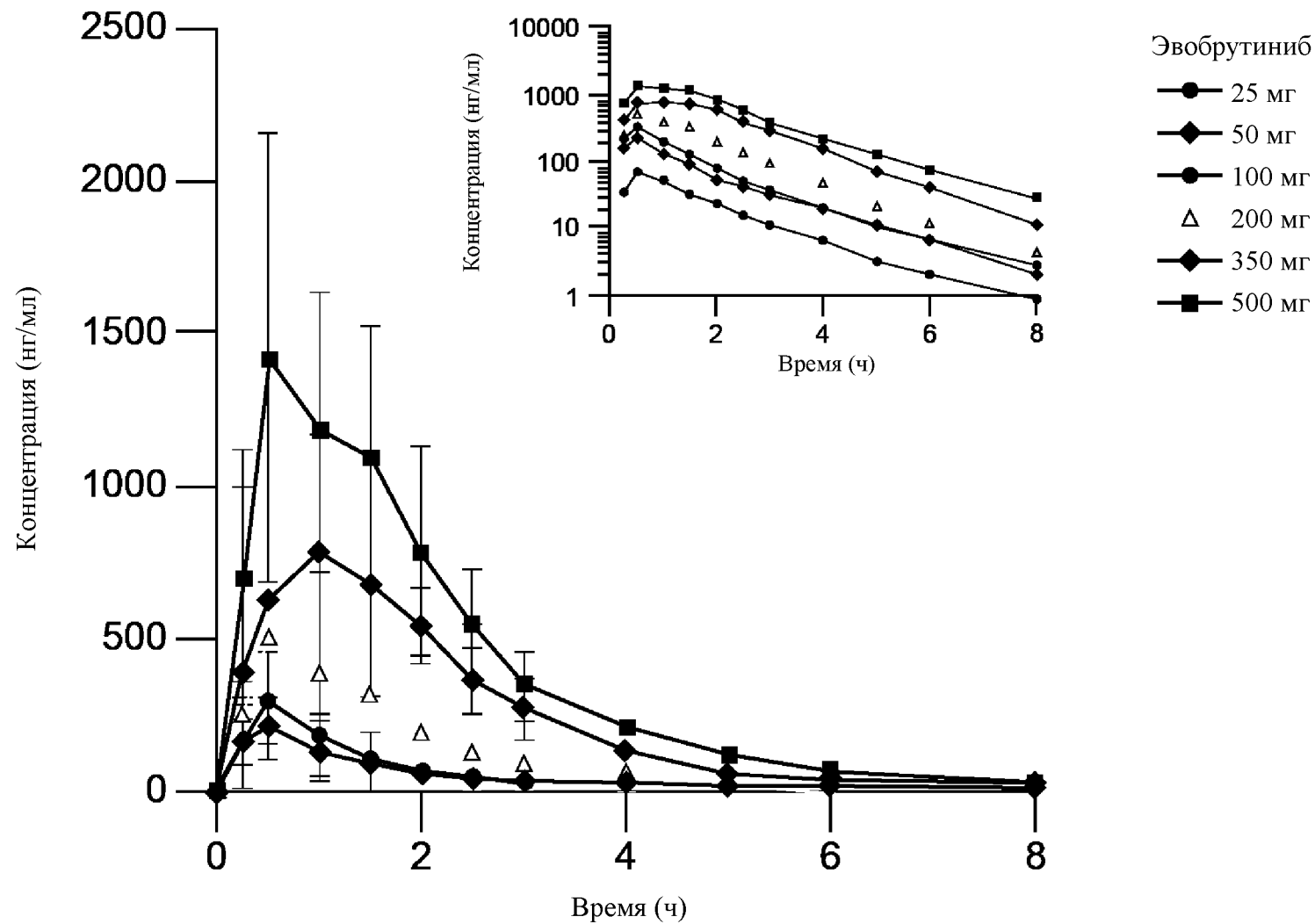
- 5 78. Способ по одному из пунктов 1 - 74, который отличается тем, что у пациента наблюдается по меньшей мере 50 % уменьшение общего размера визуализированных с помощью гадолиний-положительного T1-взвешенного магнитного резонанса повреждений после приема на протяжении 24 недель соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА



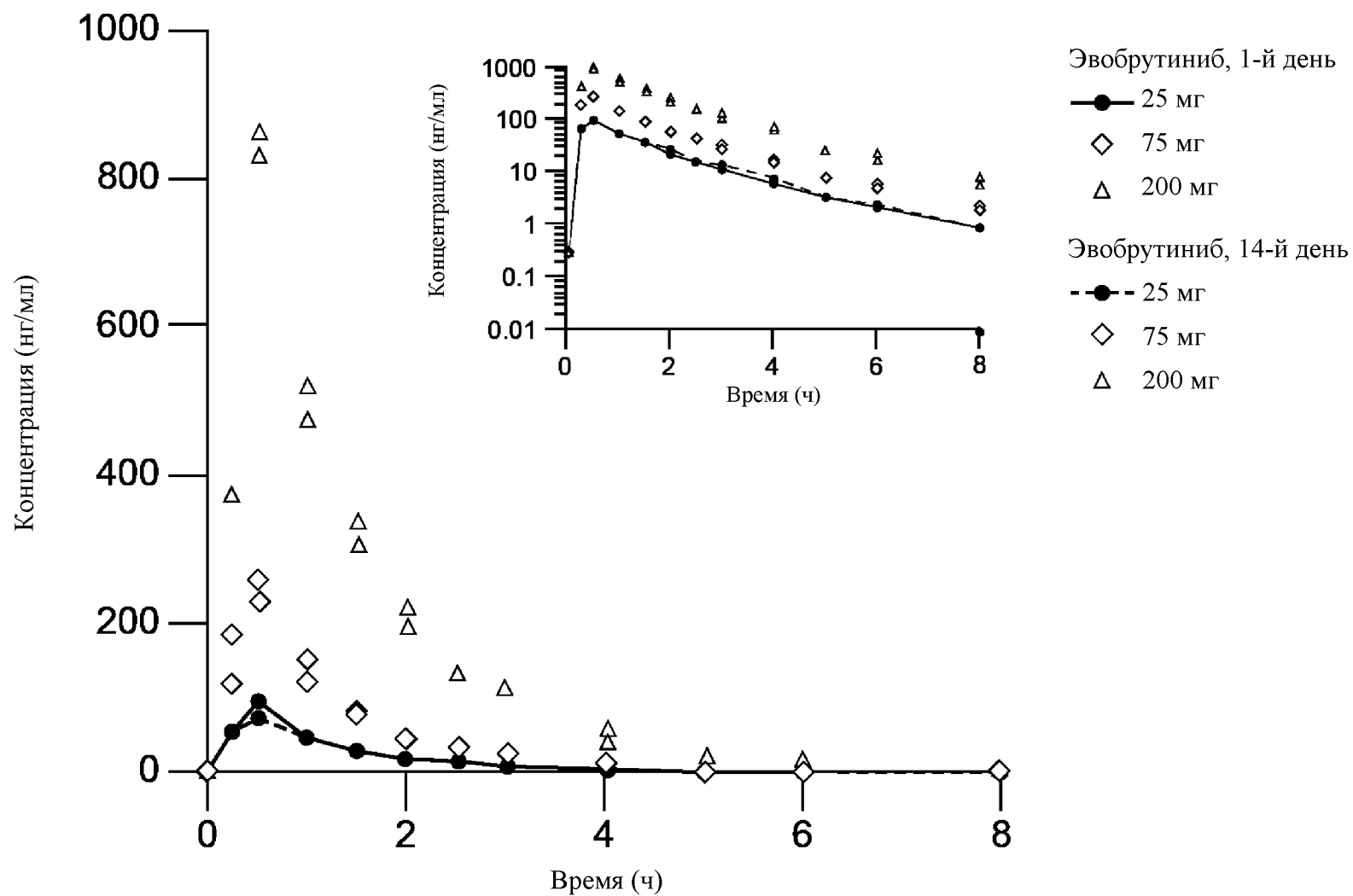
ФИГ. 1

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



ФИГ. 2А

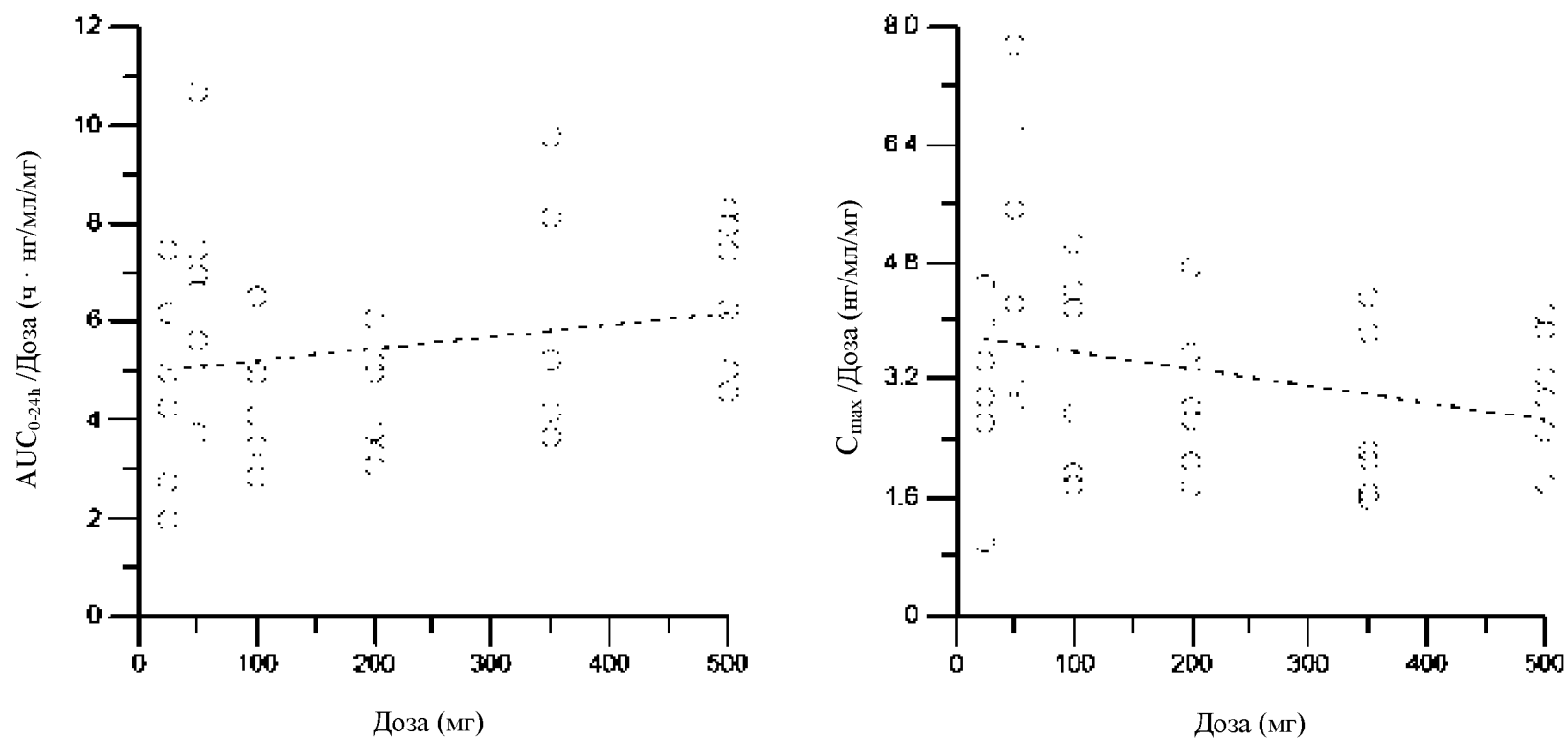
**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



ФИГ. 2В

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**

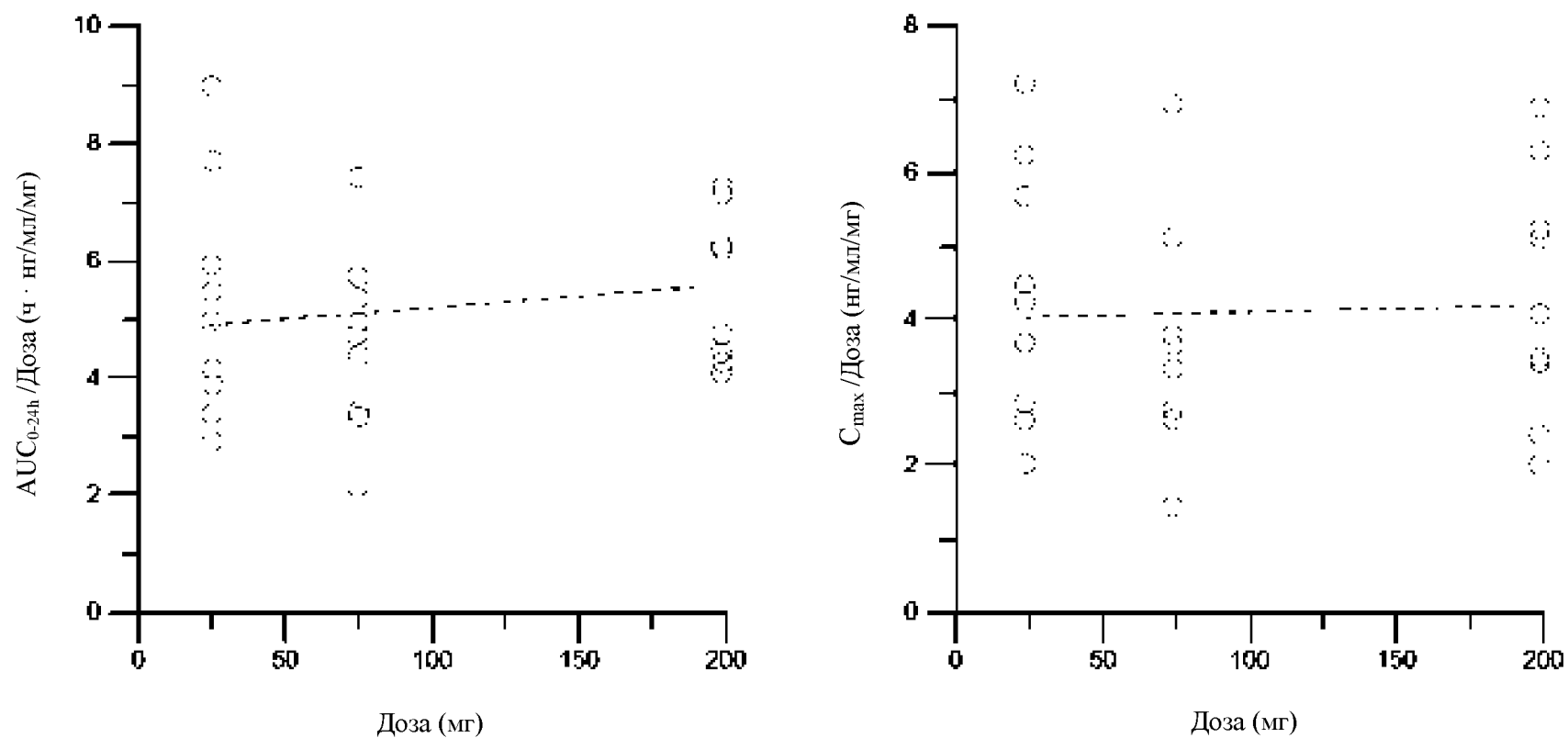
А. Однократная доза (25 - 500 мг). День 1 Части 1 (исследование однократной нарастающей дозы)



ФИГ. 3А

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**

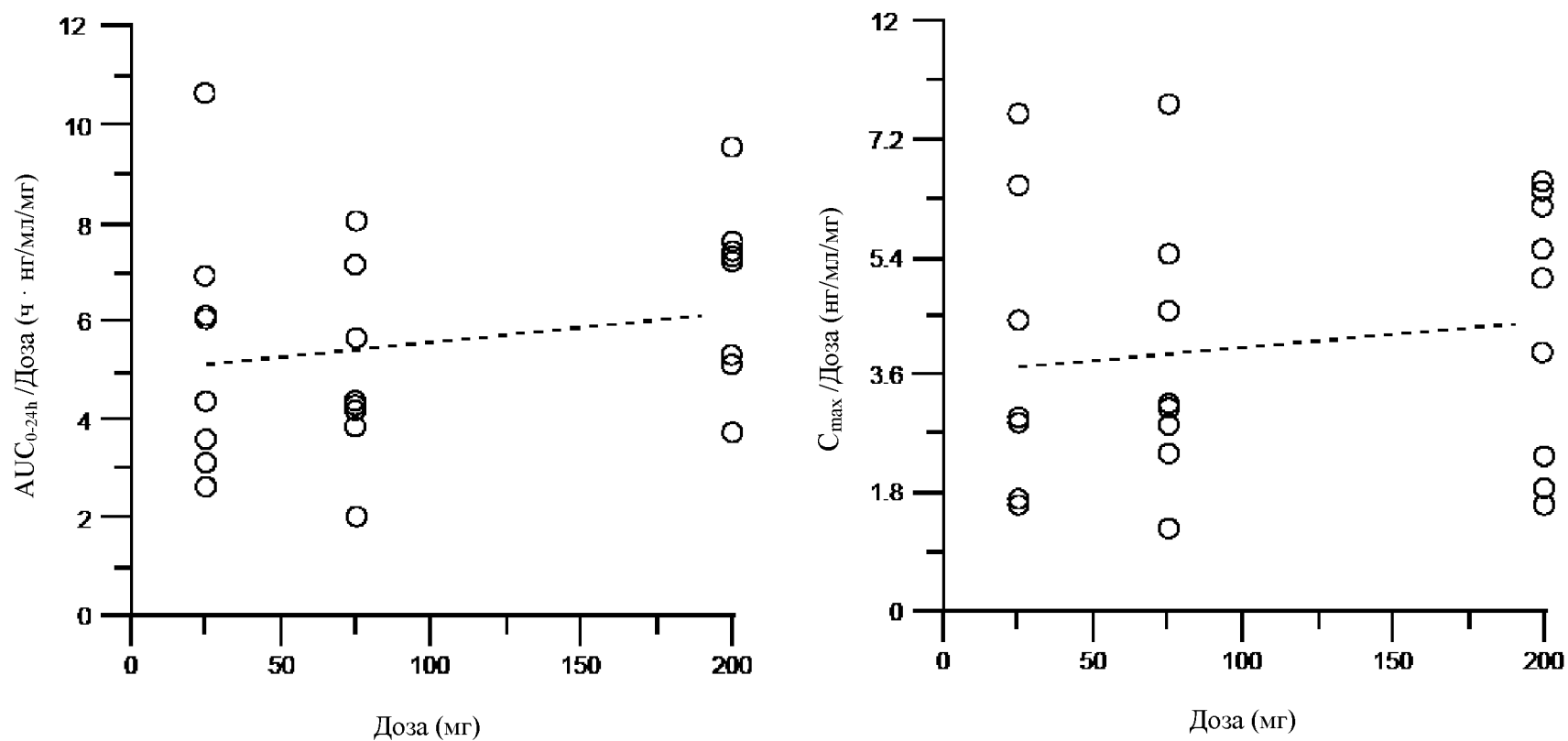
В. Однократная доза (25 - 200 мг). День 1 Части 2 (исследование многократных нарастающих доз)



ФИГ. 3В

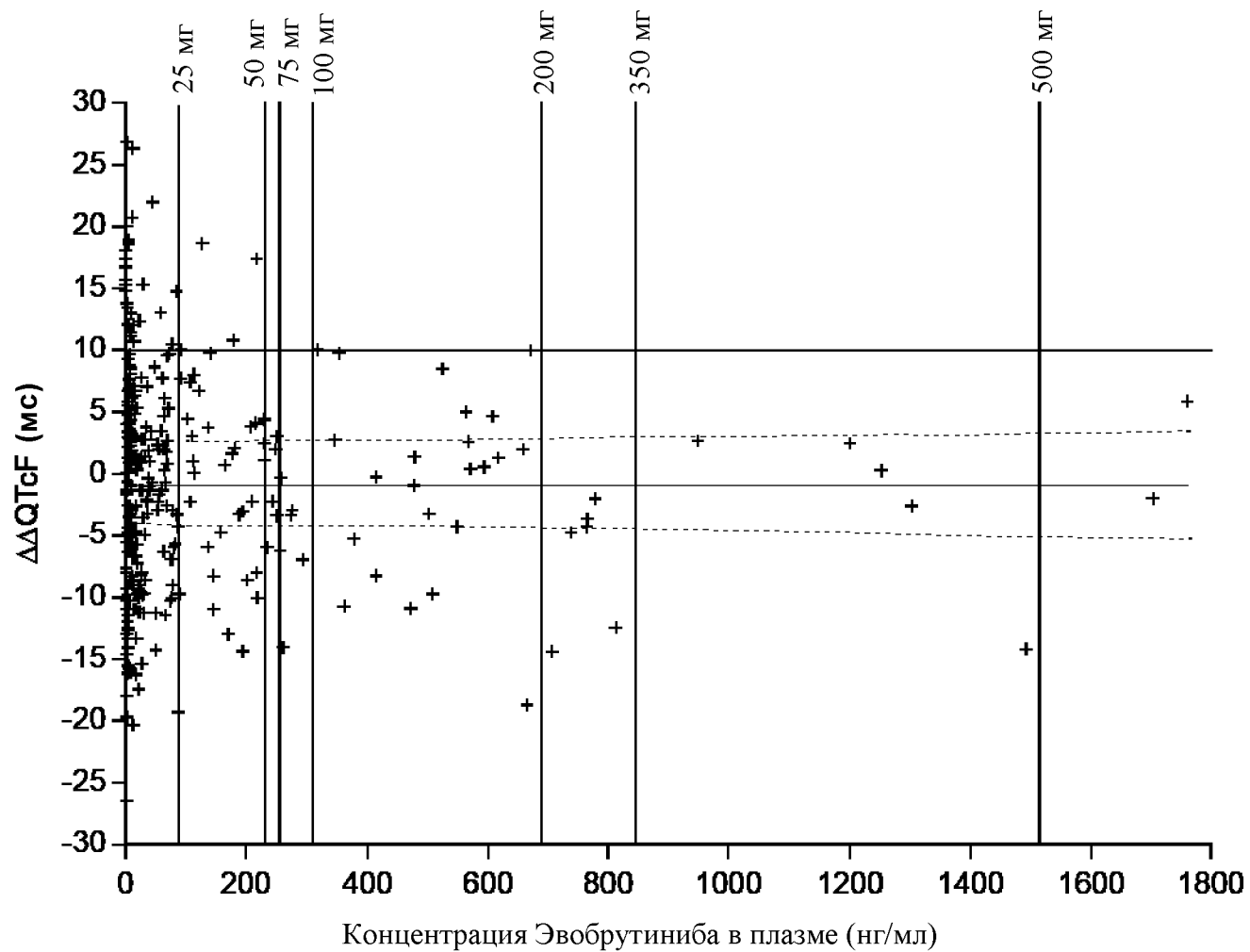
**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**

С. Многократные дозы (25 - 200 мг). День 14 Части 2 (исследование многократных нарастающих доз)



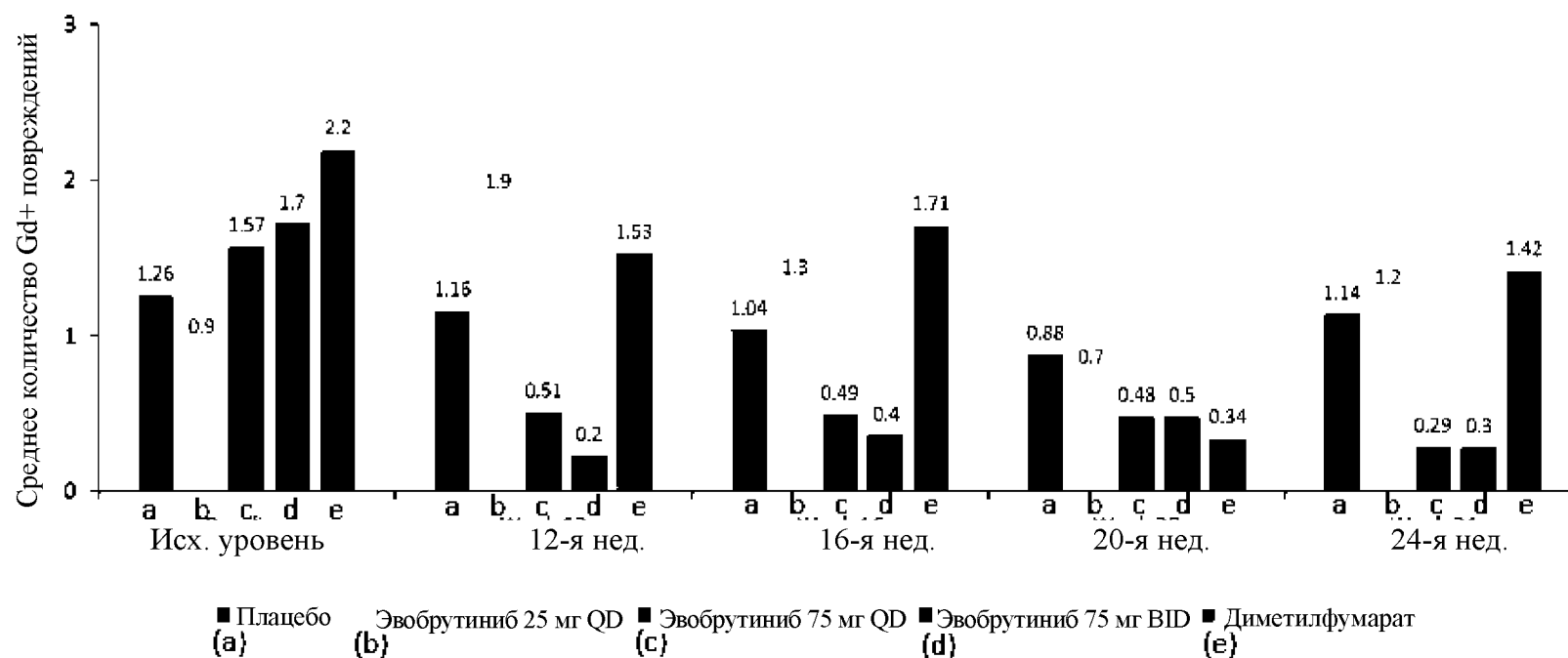
ФИГ. 3С

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА



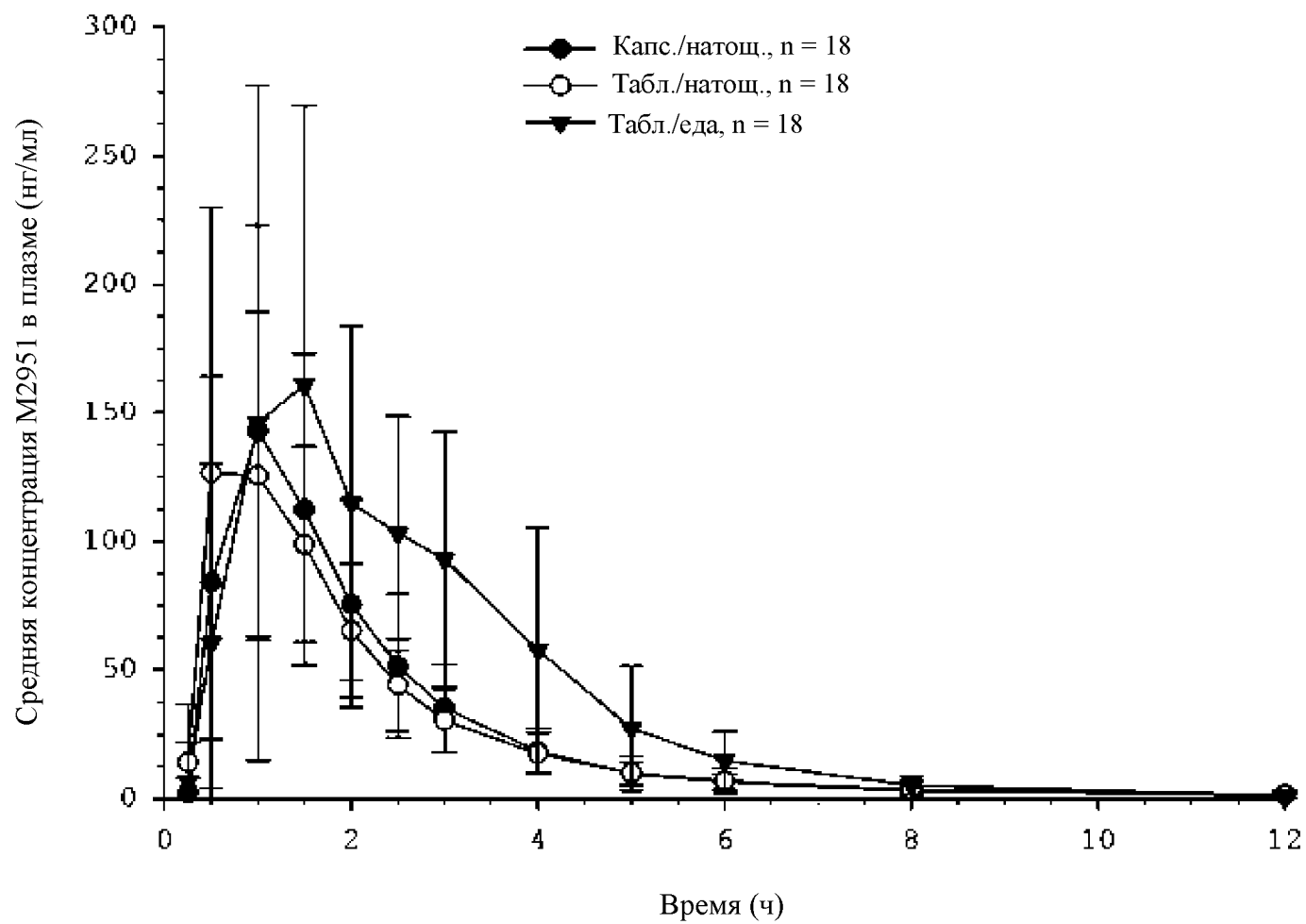
ФИГ. 4

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА



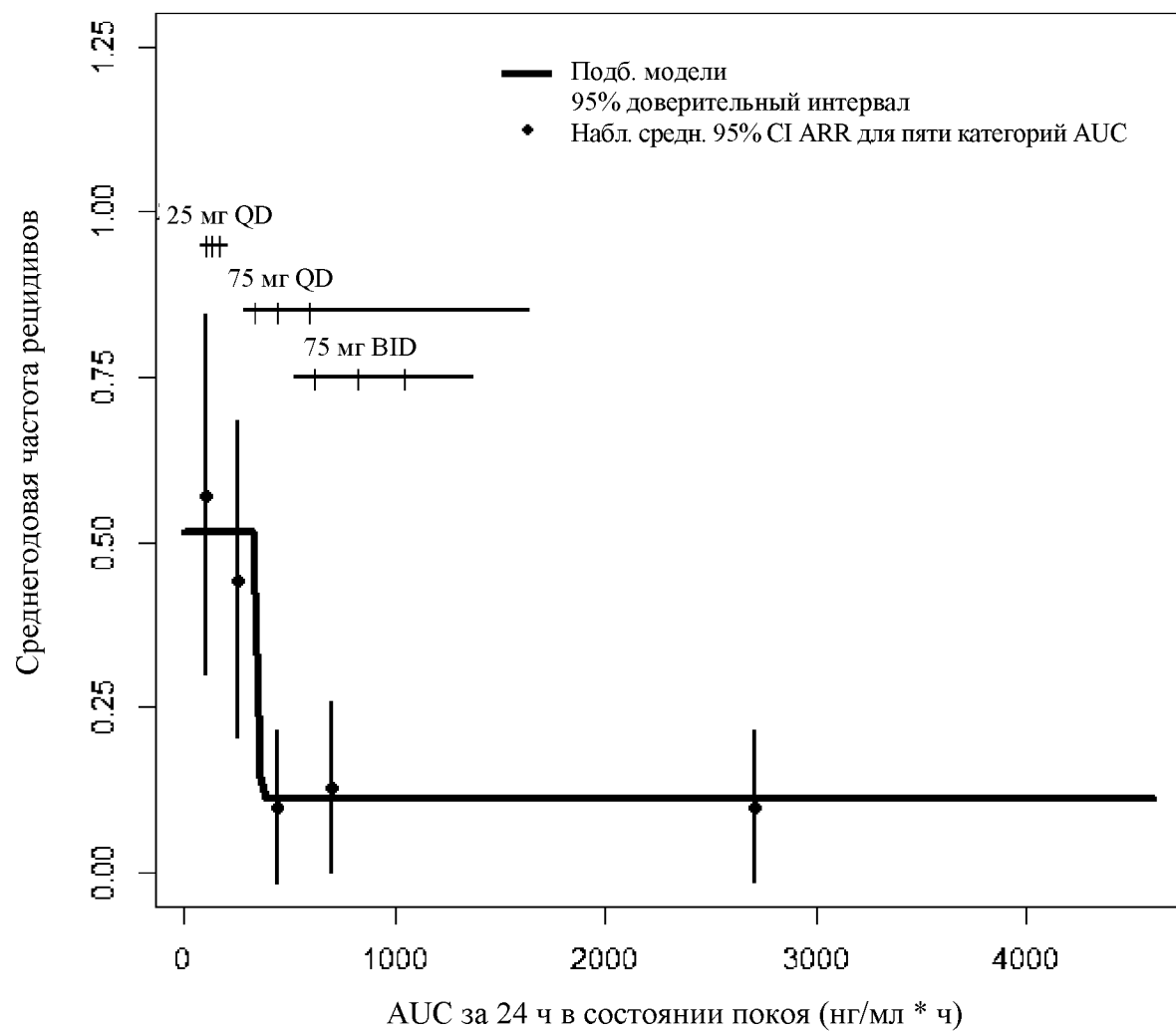
ФИГ. 6

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



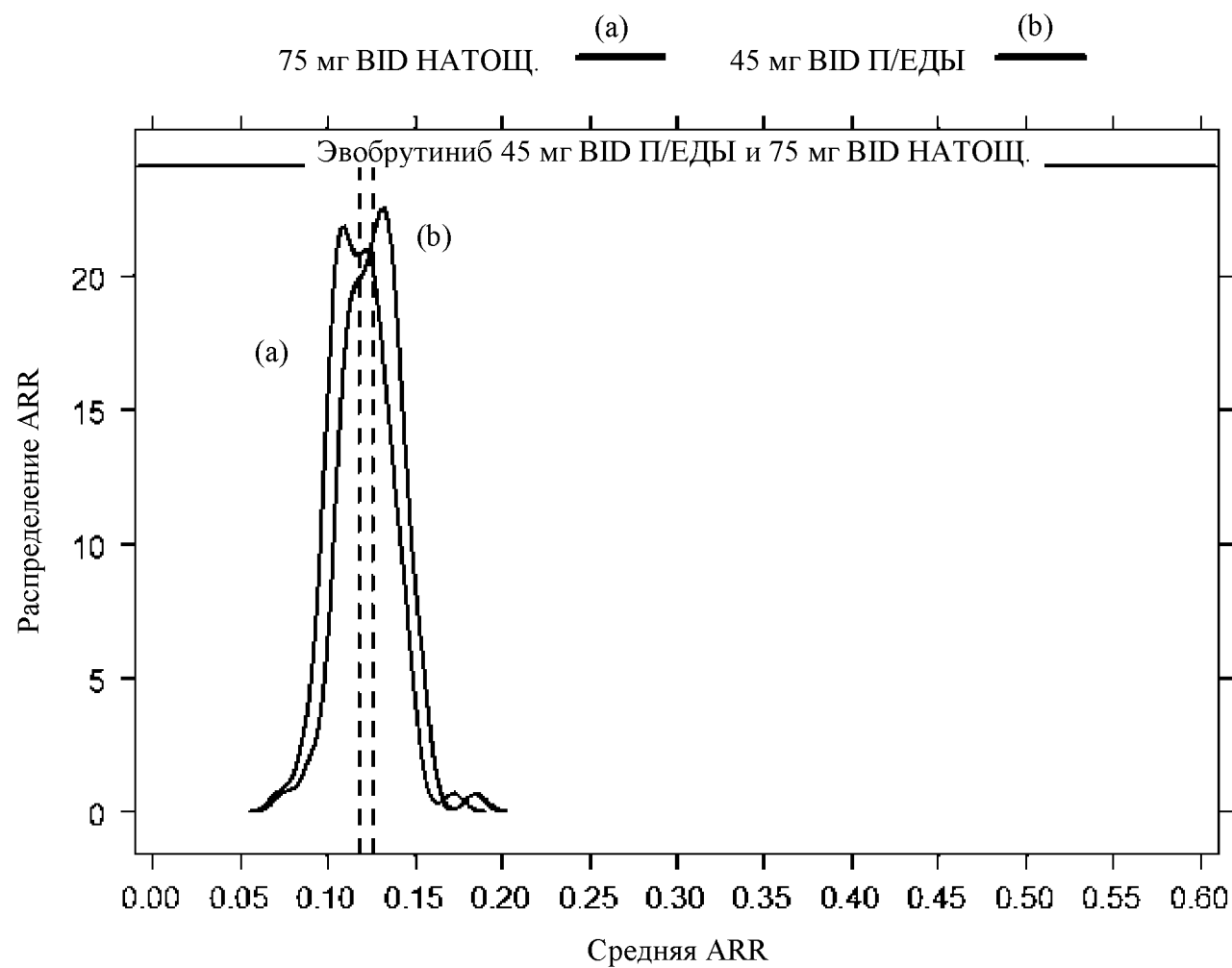
ФИГ. 7

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



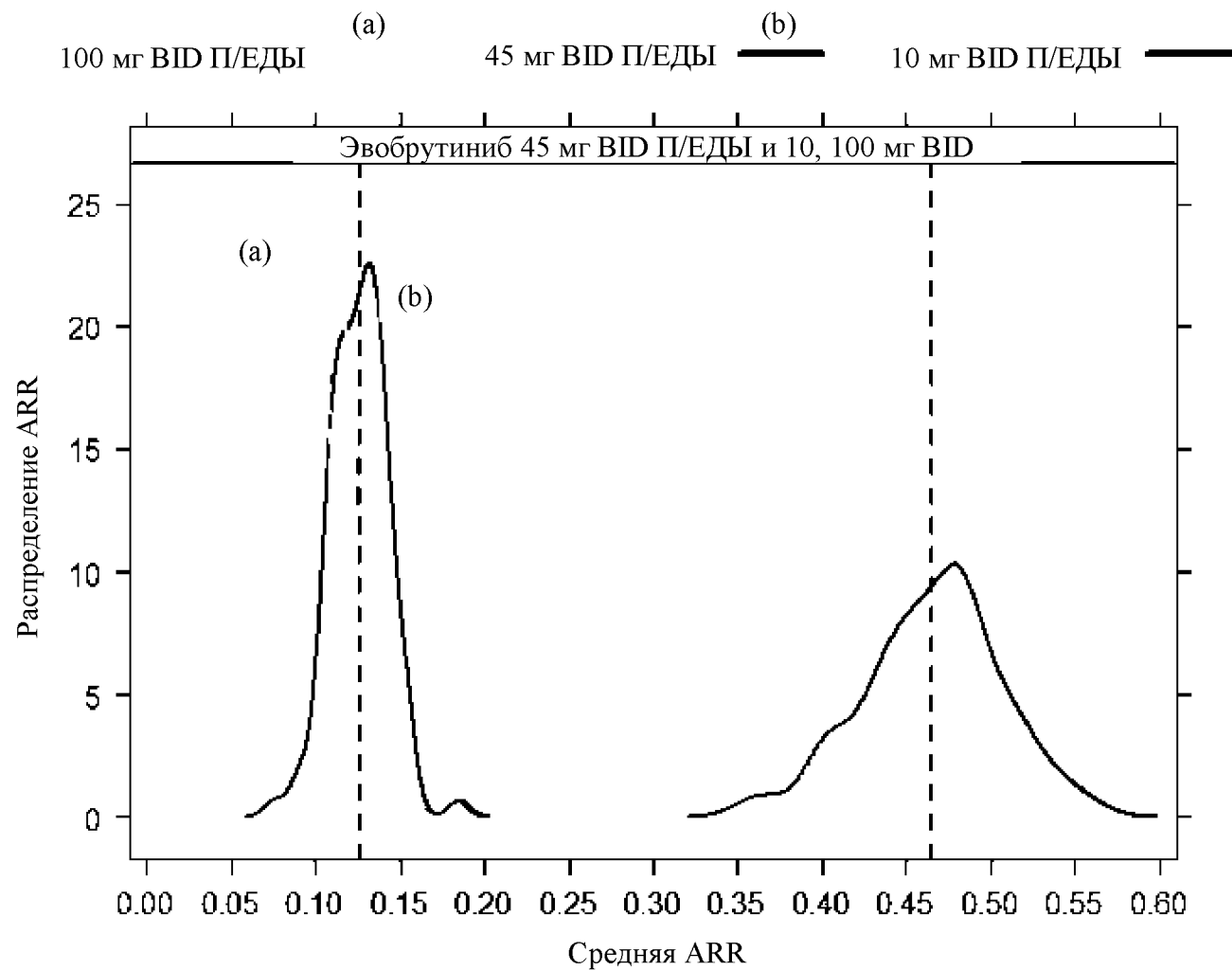
ФИГ. 8

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



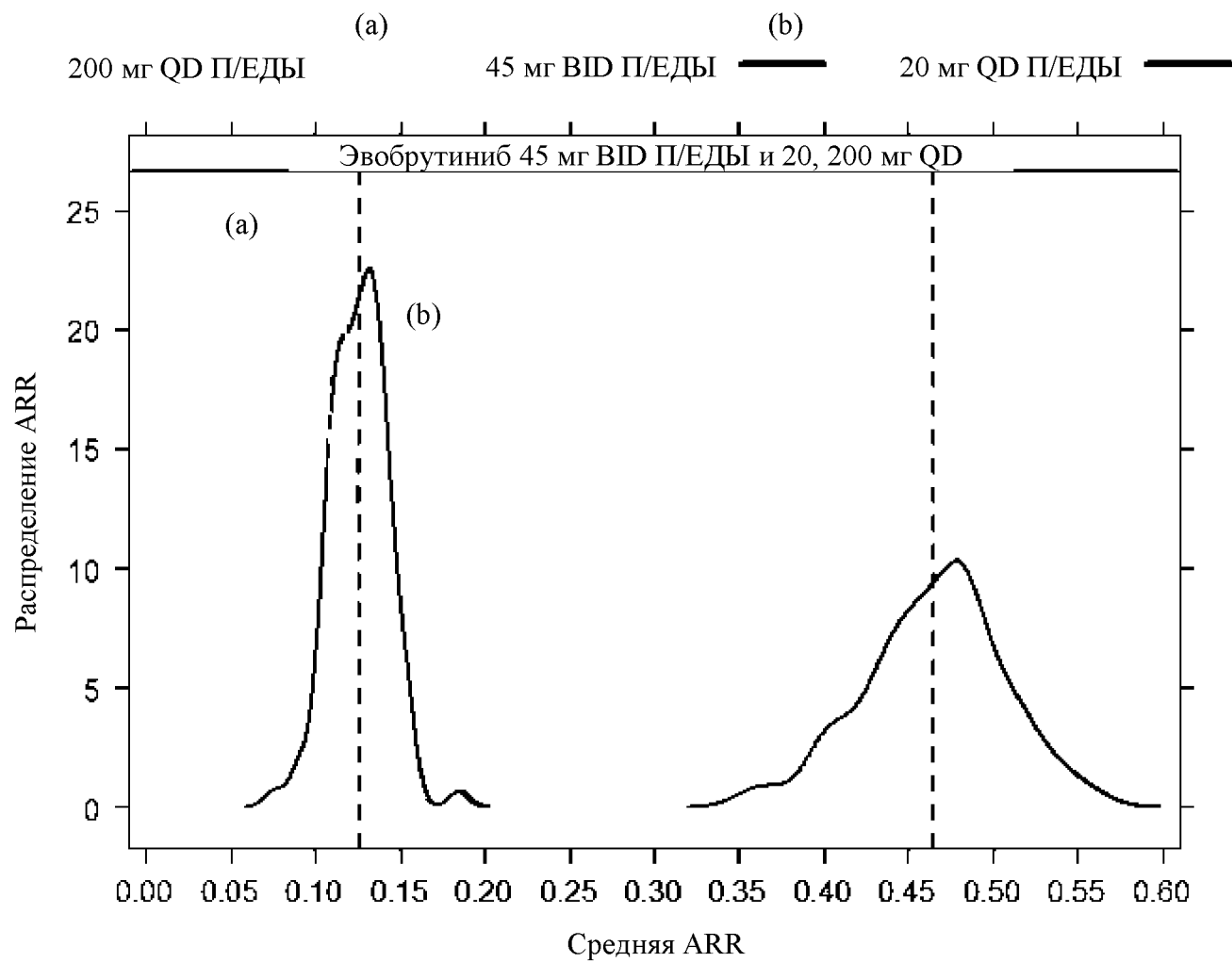
ФИГ. 9

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



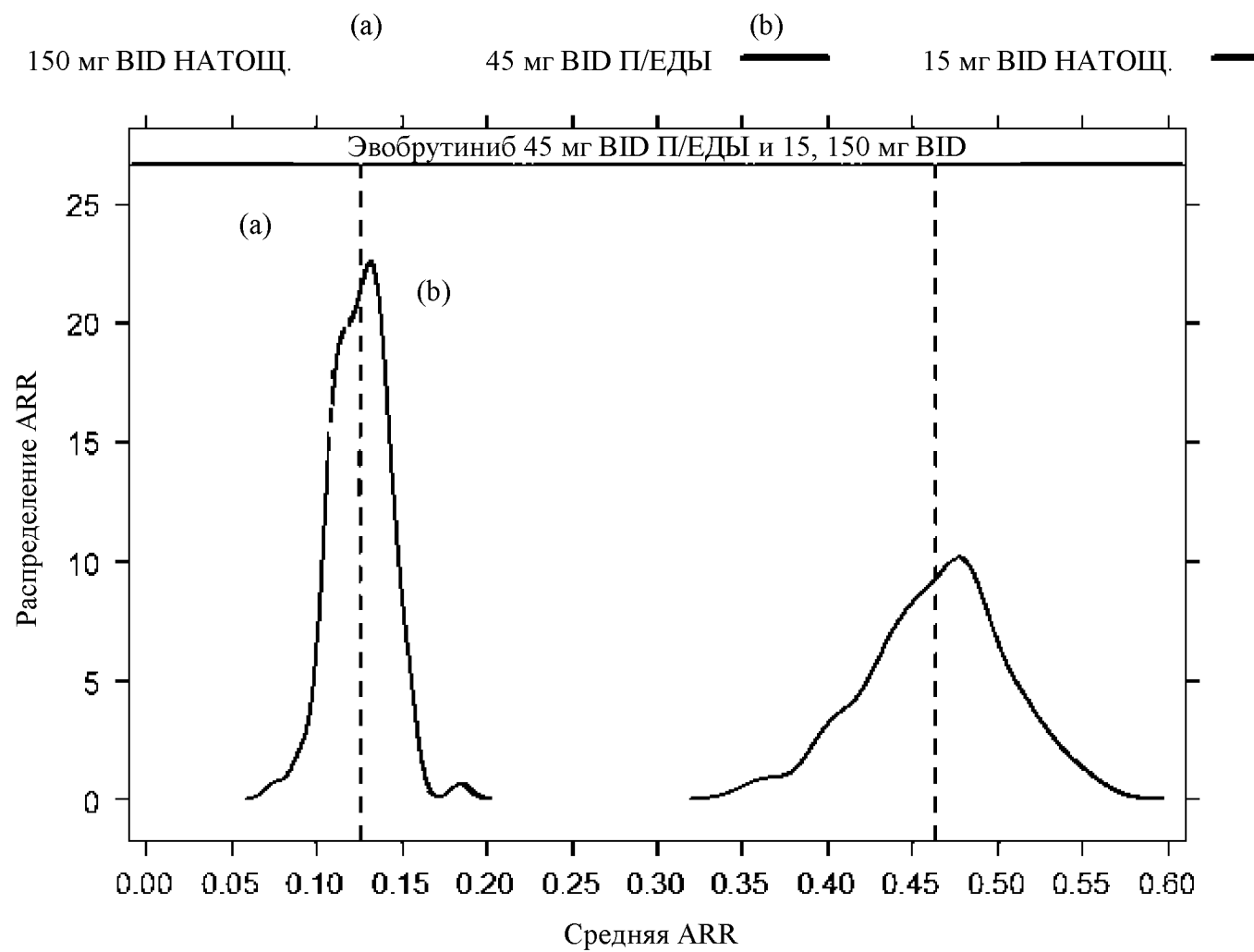
ФИГ. 10

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



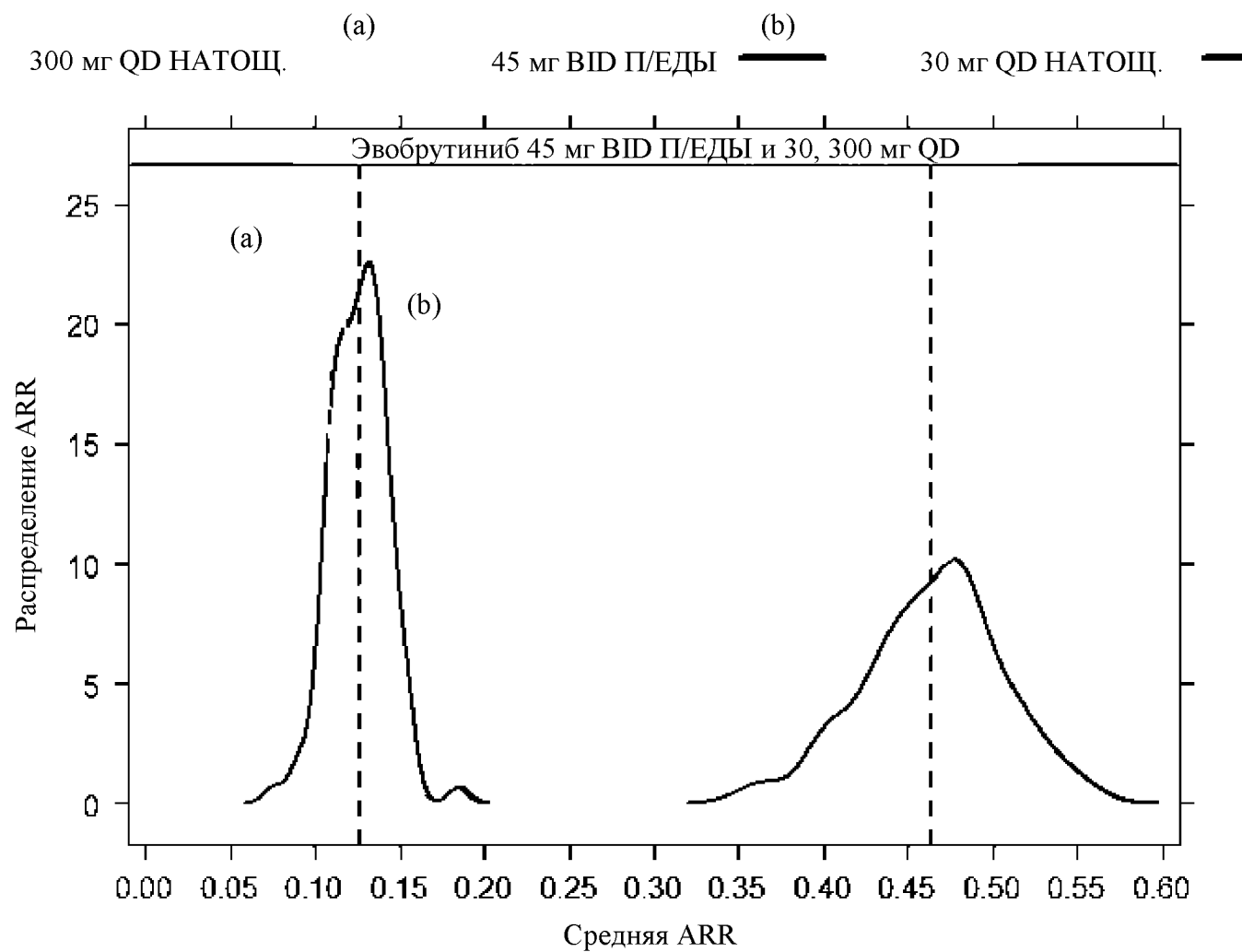
ФИГ. 11

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



ФИГ. 12

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОПИРИМИДИНА**



ФИГ. 13