

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290363 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.28

(51) Int. Cl. A61K 31/425 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.21

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(31) 62/877,108

(32) 2019.07.22

(33) US

(86) PCT/EP2020/070507

(87) WO 2021/013815 2021.01.28

(71) Заявитель:
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛТД (CH)

(72) Изобретатель:

Берклен Майкл (CH), Эль Аккад
Тарек (US), Эннеси Брайан,
Вацлавкова Андреа (CH), Кинан
Александр (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения рассеянного склероза. В определенных аспектах описаны способы предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, и способы уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза.

A1

202290363

202290363

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573130ЕА/061

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 62/877 108, поданной 22 июля 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения рассеянного склероза.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы, от которого страдает 2,5 миллиона человек во всем мире. Болезнь характеризуется демиелинизацией и потерей аксонов, что приводит к неврологическому нарушению и тяжелой инвалидности. Два основных подтипа РС - это рецидивирующий РС (РРС), на который приходится 85% случаев РС, включающий ремиттирующе-рецидивирующее заболевание (РРРС), клинически выделенный синдром и активное вторично-прогрессирующее заболевание; а также первично-прогрессирующий РС (ППРС), от которого страдает всего 15% пациентов с РС.

[0004] Рецидивы - это появившиеся вновь неврологические симптомы в отсутствие повышения температуры или инфекции, которые сохраняются более 24 часов. Рецидивы могут полностью разрешиться в течение нескольких дней или недель или привести к постоянным остаточным дефицитам и накоплению инвалидности.

[0005] Естественное течение РС обычно делится на две частично перекрывающиеся фазы, преимущественно воспалительную фазу и преимущественно дегенеративную фазу: после начальной фазы ремиттирующе-рецидивирующего РС, вызванной воспалительным механизмом, пациенты испытывают вторично-прогрессирующий РС, характеризующийся непрерывным ухудшением симптомов, независимо от возникновения рецидивов, то есть переходят в дегенеративную фазу РС. Большинство доступных в настоящее время препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), направлены на воспалительную фазу РС и менее эффективны в дегенеративной фазе.

[0006] Текущая медицинская практика поощряет раннее вмешательство с помощью препаратов, модифицирующих течение заболевания, с целью оптимизации долгосрочных клинических результатов.

[0007] Основные цели лечения РС заключаются в снижении частоты рецидивов и предотвращении или по меньшей мере замедлении прогрессирования заболевания. Большинство лекарственных средств, модифицирующих течение заболевания, одобренных при РС, необходимо вводить путем инъекции или инфузии (подкожно [п/к],

внутримышечно [в/м] или внутривенно [в/в]). Недавно были одобрены новые лекарственные средства, модифицирующие заболевание, вводимые перорально.

[0008] Следующие инъекционные лекарственные средства были одобрены для лечения РС по меньшей мере в одной стране:

- Интерферон (IFN) β -1a 30 мкг в/м один раз в неделю (Avonex®)
- IFN β -1a 22 или 44 мкг п/к 3 раза в неделю (Rebif®)
- IFN β -1b 250 мкг п/к через день (Betaferon®, Extavia®)
- Пегилированный IFN β -1a 125 мкг подкожно один раз в 2 недели (Plegridy®)
- Глатирамера ацетат 20 мг п/к один раз в день или 40 мг подкожно 3 раза в неделю (Copaxone®)
- Глатирамера ацетат 20 мг п/к один раз в день (Glatopa®)
- Натализумаб 300 мг в/в один раз в 4 недели (Tysabri®)
- Митоксантрон в/в один раз в 3 месяца (Novantrone®)
- Концентрат алемтузумаба для приготовления раствора для инфузии, 12 мг алемтузумаба в 1,2 мл (10 мг/мл) (Lemtrada®)

[0009] Несколько пероральных лекарственных средств также были одобрены для лечения РС:

- Финголимод 0,5 мг перорально один раз в день (Gilenya®)
- Терифлуномид 7 мг, 14 мг один раз в день (Aubagio®)
- Диметилфумарат (BG-12), желудочно-стойкие твердые капсулы 120/240 мг два раза в день (Tecfidera®)
- Кладрибин от 40 до 100 мг перорально в течение недельного курса (Mavenclad®)

[0010] Сфингозин-1-фосфат (S1P) играет центральную роль в миграции лимфоцитов. S1P синтезируется и секретируется множеством типов клеток, включая тромбоциты, эритроциты и тучные клетки, и вызывает различные физиологические реакции. Выход лимфоцитов из первичных и вторичных лимфоидных органов зависит от рецептора S1P1. Модуляторы рецептора S1P1 блокируют миграцию лимфоцитов из лимфоидной ткани в лимфатическую и сосудистую систему, тем самым уменьшая количество периферических лимфоцитов и предотвращая рекрутирование лимфоцитов в очагах воспаления. После отмены агониста рецептора S1P1 функциональные лимфоциты возвращаются в кровоток из участков их секвестрации. На другие функции, которые не зависят от механизмов хоминга, такие как образование антител с помощью В-лимфоцитов, первичная иммунологическая защита с помощью гранулоцитов и моноцитов и антигензависимая активация и экспансия Т-клеток, этот механизм не влияет.

[0011] Сам S1P индуцирует плейотропные эффекты, которые опосредованы семейством пяти рецепторов, связанных с G-белком, S1P1-S1P5, размещенными на эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов и сердца, а также кардиомиоцитах. Первый модулятор рецептора S1P, финголимод (FTY720, Gilenya®), одобренный FDA и EMA для лечения РС, не является селективным в отношении рецептора S1P1, но взаимодействует с S1P3, S1P4 и S1P5.

[0012] Понесимод, производное иминоимидазолидина, представляет собой перорально активный селективный модулятор S1P1, который индуцирует быстрое, зависимое от дозы и обратимое снижение количества лимфоцитов периферической крови путем блокирования проникновения лимфоцитов из лимфоидных органов. Т- и В-клетки наиболее чувствительны к понесимод-опосредованной секвестрации. Напротив, моноциты, естественные клетки-киллеры (NK-клетки) и количество нейтрофилов не снижаются понесимодом.

[0013] В настоящее время существует по меньшей мере тринадцать одобренных ПМЗ для лечения РС с различными профилями эффективности и безопасности. Инъецируемые интерфероны (интерфероны β -1a и β 1b) и глатирамера ацетат относительно безопасны, но не эффективны. Пероральные способы терапии, такие как финголимод (модулятор рецептора сфингозин-1-фосфат (S1P)), сипонимод (модулятор рецептора S1P), терифлуномид и диметилфумарат имеют более высокую эффективность сокращения рецидивов, но имеют проблемы с безопасностью, переносимостью или фармакокинетикой. Наиболее эффективные ПМЗ, моноклональные антитела натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб, относятся к компромиссным вариантам в отношении безопасности (риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, аутоиммунного заболевания, злокачественных новообразований). Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в новых продуктах с высокой эффективностью для предотвращения рецидивов и накопления инвалидности, при этом безопасных и хорошо переносимых.

[0014] Кроме того, большинство современных ПМЗ не оказывают благоприятного воздействия на усталость. Усталость наблюдается у 38-83% пациентов, поэтому ее лечение остается ключевой неудовлетворенной потребностью при терапии РС.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, включающим оценку симптомов усталости пациента и введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

[0016] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, включающим введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

[0017] В других аспектах настоящее изобретение относится к способам уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза, включающему введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем

прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.

[0018] В других аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду для применения в способе предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, причем указанный способ включает оценку симптомов усталости пациента и введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

[0019] В других аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду для применения в способе предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, причем указанный способ включает введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

[0020] В других аспектах настоящее изобретение относится к понесимоду для применения в способе уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза, причем указанный способ включает введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая эффективна для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.

[0021] В других аспектах настоящее изобретение относится к применению понесимода для изготовления лекарственного средства для предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, причем указанное лекарственное средство адаптировано для введения с использованием схемы, которая является эффективной для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

[0022] В других аспектах настоящее изобретение относится к применению понесимода для изготовления лекарственного средства для уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза, при этом указанное лекарственное средство выполнено с возможностью введения с использованием схемы, которая является эффективной для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.

[0023] В настоящем описании также предложены фармацевтические продукты, содержащие понесимод. Как правило, фармацевтический продукт представляет собой упаковку и включает в себя инструкции по введению понесимода человеку, страдающему от рассеянного склероза и усталости по схеме, которая эффективна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0024] На Фиг. 1 показана стратегия тестирования для исследования, описанного в примере 1.

[0025] На Фиг. 2А представлен обзор первичного и основного дополнительных анализов рецидивов (лесовидный график с 99% CL). На Фиг. 2А, $n(\text{Pon})$ =количество субъектов в группе понесимода; $\text{rate}(\text{Pon})$ =средняя частота в группе понесимода; $n(\text{Ter})$ =количество субъектов в группе терифлуномида; и $\text{rate}(\text{Ter})$ =средняя частота в группе терифлуномида. *=Проводили на выборке пациентов, выполнивших требования протокола. **=Рецидивы с отсутствующей оценкой по EDSS, которые подставлены в качестве подтвержденных рецидивов. На Фиг. 2В показана концепция анкеты Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire - Relapsing Multiple Sclerosis (Анкета для оценки симптомов и последствий усталости при рецидивирующем рассеянном склерозе, FSIQ-RMS); *=Элементы, также присутствующие в субдомене физических последствий.

[0026] На Фиг. 3А показано изменение оценки еженедельных симптомов FSIQ-RMS от исходного уровня до недели 108 по визитам. Выборка для анализа MMRM (основной анализ): полная выборка для анализа На Фиг. 3А субъекты с доступными исходными данными и по меньшей мере одним результатом после исходного результата включены в анализ, при этом MMRM=модель смешанных эффектов повторных измерений с неструктурированной ковариацией, лечением, визитом, взаимодействием лечения по визитам, взаимодействием исходного уровня по визитам в качестве фиксированных эффектов, и исходной оценкой FSIQ, стратой EDSS ($\leq 3,5$, $> 3,5$), ПМЗ за последние 2 года до страты рандомизации (Y, N) в виде ковариат.

[0027] На Фиг. 3В показана совокупная функция распределения изменений оценки еженедельных симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем.

[0028] Фиг. 4 представляет собой кривую Каплана-Мейера (основной анализ), на которой показано время до первого 12-недельного подтвержденного накопления инвалидности (CDA) до окончания исследования (EOS): Выборка для анализа: полная выборка для анализа На Фиг. 4 событие=12-недельное CDA и субъекты без событий цензурируются по последней оценке EDSS без увеличения EDSS. Представлены нестратифицированные оценки Каплана-Мейера. На графике показаны 95% доверительные интервалы оценки по точкам. Р-значение является двухсторонним и основано на стратифицированном логарифмическом испытании. Оценка соотношения рисков получена в результате стратифицированной регрессии Кокса с предельными значениями доверительных интервалов по методу Вальда. Анализ стратифицировали по страте EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$) и терапии, модифицирующей течение заболевания, в течение последних 2 лет перед стратами рандомизации (Y, N).

[0029] Фиг. 5 представляет собой кривую Каплана-Мейера (основной анализ), на которой показано время до первого 24-недельного подтвержденного накопления инвалидности до окончания исследования: Выборка для анализа: полная выборка для анализа На Фиг. 5 событие=24-недельное CDA, и субъекты без событий цензурируются по последней оценке EDSS без увеличения EDSS. Представлены нестратифицированные

оценки Каплана-Мейера. На графике показаны 95% доверительные интервалы оценки по точкам. Р-значение является двухсторонним и основано на стратифицированном логарифмическом испытании. Оценка соотношения рисков получена в результате стратифицированной регрессии Кокса с предельными значениями доверительных интервалов по методу Вальда. Анализ стратифицировали по страте EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$) и терапии, модифицирующей течение заболевания, в течение последних 2 лет перед стратами рандомизации (Y, N).

[0030] На Фиг. 6 показана частота сердечных сокращений на электрокардиограмме (ЭКГ) с 12 электродами и абсолютное изменение от предварительной дозы в 1 день по часам (Выборка для анализа: выборка для безопасности). В соответствии с режимом повышения дозы доза понесимода в 1 день составляет 2 мг.

[0031] Фиг. 7 представляет собой лесовидную диаграмму (с 99% CL), демонстрирующую обзор первичного анализа и анализа чувствительности для подтвержденных рецидивов до EOS (выборка для анализа: полная выборка для анализа). На Фиг. 7, $n(\text{Pon})$ =субъекты в группе понесимода; $\text{rate}(\text{Pon})$ =частота рецидивов за год в группе понесимода; $n(\text{Ter})$ =субъекты в группе терифлуномида, а $\text{rate}(\text{Ter})$ =частота рецидивов за год в группе терифлуномида. Вертикальная сплошная линия обозначает эффект терапии по данным основного анализа. Отрицательная биномиальная модель применяется к предельным значениям доверительных интервалов по методу Вальда, смещение: время регистрации (годы) до окончания исследования. В основной анализ вносится поправка на следующие ковариаты: Страты EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$); ПМЗ в течение последних 2 лет перед стратами рандомизации (Y, N); и количество рецидивов за год до участия в исследовании (≤ 1 ; ≥ 2).

[0032] Фиг. 8 представляет собой лесовидную диаграмму (с 99% CL), демонстрирующую анализы подгруппы подтвержденных рецидивов до EOS (Выборка для анализа: полная выборка для анализа). На Фиг. 8 p^* =значение р взаимодействия; $n(\text{Pon})$ =количество субъектов в группе понесимода; $\text{rate}(\text{Pon})$ =средняя частота в группе понесимода; $n(\text{Ter})$ =количество субъектов в группе терифлуномида, а $\text{rate}(\text{Ter})$ =средняя частота в группе терифлуномида. Отрицательная биномиальная модель применяется к предельным значениям доверительных интервалов по методу Вальда, смещение: время регистрации (годы) до окончания исследования, в каждой подгруппе отдельно. Значение р взаимодействия получают из критерия отношения правдоподобия эффекта взаимодействия в модели с взаимодействиями терапии, подгруппы и терапии по подгруппам. Вертикальная сплошная линия обозначает эффект терапии по данным основного анализа. В основной анализ вносится поправка на следующие ковариаты: Страты EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$); ПМЗ в течение последних 2 лет перед стратами рандомизации (Y, N); и количество рецидивов за год до участия в исследовании (≤ 1 ; ≥ 2). В анализы в подгруппах не вносится поправка на ковариаты.

[0033] На Фиг. 9 показано изменение от исходного уровня до недели 108 в FSIQ-RMS для субдомена физических последствий.

[0034] На Фиг. 10 показано изменение от исходного уровня до недели 108 в FSIQ-RMS для субдомена когнитивных/эмоциональных последствий.

[0035] На Фиг. 11 показано изменение от исходного уровня до недели 108 в FSIQ-RMS для субдомена последствий для адаптации.

[0036] На Фиг. 12 показано изменение от исходного уровня до недели 108 в еженедельной оценке симптомов FSIQ-RMS для пациентов с исходной усталостью ниже медианы.

[0037] На Фиг. 13 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходной усталостью ниже медианы.

[0038] На Фиг. 14 показано изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходной усталостью выше медианы.

[0039] На Фиг. 15 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходной усталостью выше медианы.

[0040] На Фиг. 16 показано изменение от исходного уровня до недели 108 в еженедельной оценке симптомов FSIQ-RMS для пациентов без терапии ПМЗ за два года до рандомизации.

[0041] На Фиг. 17 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов без терапии ПМЗ за два года до рандомизации.

[0042] На Фиг. 18 показано изменение от исходного уровня до недели 108 в еженедельной оценке симптомов FSIQ-RMS для пациентов без очагов Gd⁺/T1 на исходном уровне.

[0043] На Фиг. 19 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов без очагов Gd⁺/T1 на исходном уровне.

[0044] На Фиг. 20 показано изменение еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с очагами Gd⁺/T1 на исходном уровне.

[0045] На Фиг. 21 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с очагами Gd⁺/T1 на исходном уровне.

[0046] На Фиг. 22 показано изменение еженедельной оценки симптомов FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходным баллом по EDSS $\leq 3,5$.

[0047] На Фиг. 23 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходным баллом по EDSS $\leq 3,5$.

[0048] На Фиг. 24 показано изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов, у которых было не более одного рецидива на исходном уровне.

[0049] На Фиг. 25 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов, у которых было не более одного рецидива на исходном уровне.

[0050] На Фиг. 26 показано изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов, у которых было два или более рецидива на исходном уровне.

[0051] На Фиг. 27 показана совокупная функция распределения изменений еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов, у которых было два или более рецидива на исходном уровне.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0052] В настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Так, например, ссылка на «материал» подразумевает ссылку на по меньшей мере один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. д.

[0053] Когда значение указано как приблизительное с использованием описания «около» или «по существу», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Как правило, использование термина «около» или «по существу» указывает на приближенные значения, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые ожидают получить посредством раскрытого объекта изобретения, и их следует интерпретировать в определенном контексте, в котором их используют, на основании их назначения. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в обычном порядке. В некоторых случаях одним из способов определения степени значения слова «около» или «по существу», не имеющего ограничительного характера, является число значащих цифр, используемое для конкретного значения. В других случаях для определения целевого диапазона, применимого для термина «около» или «по существу» для каждого значения, могут использовать градации серии значений. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают в себя каждое значение в пределах этого диапазона.

[0054] В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждую комбинацию из этого списка следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С», следует интерпретировать как

список, включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

[0055] Следует понимать, что определенные элементы описания, которые для ясности представлены в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, могут также использовать в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за исключением очевидно несовместимого или исключенного каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любыми другими вариантами, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы описания, которые для краткости приведены в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации. Следует дополнительно отметить, что формула изобретения может быть составлена с возможностью исключения любого необязательного элемента. Таким образом, данное утверждение призвано служить в качестве априорного основания для применения такой исключающей терминологии, как «исключительно», «только» и т. п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения, или применения «негативного» ограничения. Наконец, вариант осуществления может быть описан в рамках серии стадий или части более общей структуры, причем каждая указанная стадия также может рассматриваться сама по себе в качестве независимого варианта осуществления.

[0056] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам предотвращения ухудшения симптомов усталости у человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, дополнительно включающим оценку симптомов усталости пациента; а также введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для предотвращения ухудшения симптомов усталости. Как описано в данном документе, усталость связана с рассеянным склерозом.

[0057] В определенных аспектах способы относятся к пациентам, у которых не было предшествующего лечения с помощью препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для рассеянного склероза в течение приблизительно двух лет до начала терапии с применением понесимода. В некоторых вариантах осуществления способы относятся к пациентам, у которых исходный балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) составляет $\leq 3,5$ до начала лечения понесимодом. В других вариантах осуществления способы относятся к пациентам, которые не имеют очагов Gd⁺/T1 до начала лечения понесимодом.

[0058] В других аспектах настоящее изобретение относится к способам уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза, включающим введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая достаточна для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.

[0059] В некоторых аспектах способы согласно настоящему изобретению применяют к человеку, страдающему от рассеянного склероза. В некоторых вариантах осуществления у пациента рецидивирующий рассеянный склероз. В других вариантах осуществления рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

[0060] Используемый в данном документе термин «предотвращение ухудшения симптомов усталости» относится к предотвращению ухудшения симптомов усталости пациента по сравнению с симптомами усталости пациента на исходном уровне, причем исходный уровень относится к периоду времени до начала лечения понесимодом. Приблизительно этот период времени обычно составляет до 45 дней до начала лечения понесимодом, в том числе, например, до 40 дней, до 35 дней, до 30 дней, до 25 дней, до 20 дней, до 15 дней или до 10 дней до начала лечения понесимодом. При предотвращении ухудшения эти способы также относятся к стабилизации или улучшению симптомов усталости.

[0061] В некоторых вариантах осуществления способов по данному изобретению оценивают симптомы, связанные с усталостью пациента. В некоторых вариантах осуществления способов по данному изобретению симптомы, связанные с усталостью пациента, не оценивают до начала лечения понесимодом. Используемый в данном документе термин «симптомы усталости» относится к симптомам усталости, которые испытывает пациент.

[0062] В некоторых аспектах изобретения симптомы усталости представляют собой симптомы, которые пациент испытывает при выполнении обычной повседневной деятельности (например, работы по дому или в саду, покупок, профессиональных обязанностей). В некоторых вариантах осуществления симптомы усталости представляют собой симптомы, которые пациент испытывает при выполнении обычной повседневной деятельности и включают физическую усталость, умственную усталость, физическую слабость, недостаток энергии, измотанность или сонливость.

[0063] В других вариантах осуществления выделяют следующие симптомы усталости: (1) физическая усталость, (2) умственная усталость, (3) физическая слабость, (4) недостаток энергии, (5) измотанность, (6) сонливость при выполнении обычной повседневной деятельности и (7) измотанность в состоянии покоя.

[0064] В некоторых вариантах осуществления симптомы усталости пациента оценивают до начала введения понесимода, например на исходном уровне. В других вариантах осуществления симптомы усталости пациента оценивают после начала введения понесимода, например для контроля симптомов усталости во время лечения с помощью понесимода. В некоторых вариантах осуществления симптомы усталости пациента оценивают как до начала введения понесимода, так и после начала лечения понесимодом.

[0065] Симптомы усталости пациента можно оценить путем определения природы и тяжести любых симптомов усталости пациента. В некоторых вариантах осуществления симптомы усталости пациента оценивают по сообщаемым пациентом результатам.

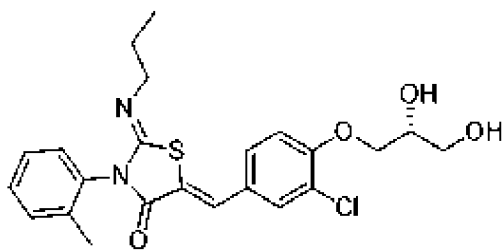
[0066] В некоторых вариантах осуществления для опроса пациента используют анкету *Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire - Relapsing Multiple Sclerosis* (Анкета для оценки симптомов и последствий усталости при рецидивирующем рассеянном склерозе, FSIQ-RMS) (можно заказать в компании *Mapi Research Trust*). FSIQ-RMS представляет собой способ оценки сообщаемых пациентом результатов специально для РС (всего 20 пунктов), который содержит 2 домена: измерение симптомов РС и измерение последствий РС. См. *Hudgens S, et al., Development and Validation of the FSIQ-RMS: A New Patient-Reported Questionnaire to Assess Symptoms and Impacts of Fatigue in Relapsing Multiple Sclerosis. Value Health. 2019 Apr; 22(4):453-466. doi: 10.1016/j.jval.2018.11.007. Epub 2019 Feb 21. PubMed PMID: 30975397.* FSIQ-RMS содержит 7 пунктов для оценки симптомов и 13 для оценки последствий (по 3 доменам последствий: физического, когнитивно-эмоционального и адаптации). Это полноценный, допустимый и надежный показатель симптомов и последствий усталости у пациентов с PPC. На Фиг. 2В показана концепция анкеты FSIQ-RMS.

[0067] В некоторых вариантах осуществления указанная анкета для оценки пациентом представляет собой домен симптомов FSIQ-RMS. Домен симптомов FSIQ-RMS (FSIQ-RMS-S) состоит из семи пунктов оценки симптомов усталости с периодом повторения 24 часа, измеренных по 11-балльной шкале; стандартизованная оценка в домене симптомов находится в диапазоне от 0 до 100, где более высокий балл указывает на большую усталость. Этот домен (т.е. раздел 1 анкеты) заполняют в течение 7 дней подряд.

[0068] Домен последствий FSIQ-RMS (FSIQ-RMS-I) состоит из 13 пунктов для оценки последствий симптомов усталости с периодом повторения 7 дней. Измерение выполняется по 5-балльной шкале словесного описания, причем стандартизованный балл в домене последствий находится в диапазоне от 0 до 100, где более высокий показатель указывает на более серьезные последствия.

[0069] В некоторых аспектах способов по данному изобретению пациенту вводят понесимод по эффективной схеме лечения. Эффективной считается схема, которая вызывает биологический или медицинский ответ со стороны системы тканей организма человека, ожидаемый исследователем, врачом или иным специалистом, который вызывает облегчение симптоматики заболевания или расстройства, лечение которого осуществляется.

[0070] Используемый в данном документе термин «понесимод» относится к соединению (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)-бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толил-тиазолидин-4-он, который имеет следующую структуру:



[0071] В некоторых вариантах осуществления «понесимод» также относится к фармацевтически приемлемым солям понесимода. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, сохраняющим желаемую биологическую активность соединения, являющегося предметом изобретения, и проявляющим минимальные нежелательные токсикологические эффекты. К таким солям относятся аддитивные соли неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от наличия в соединении, являющемся предметом изобретения, основных и/или кислотных групп. См., например, *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 и *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

[0072] Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает понесимод в любой форме, включая аморфную, а также кристаллическую форму. Кроме того, следует понимать, что кристаллические формы понесимода охватывают все типы кристаллических форм, включая полиморфы, сольваты и гидраты, соли и сокристаллы (когда одна и та же молекула может быть скомбинирована с различными формователями сокристаллов) при условии, что они подходят для фармацевтического введения. В некоторых вариантах осуществления понесимод находится в кристаллической форме А или кристаллической форме С, как описано в WO 2010/046835, включенном в настоящий документ в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления понесимод находится в кристаллической форме С.

[0073] Следует отметить, что объемы понесимода, описанные в настоящем документе, приведены на основе свободного основания. Таким образом, объемы указывают на то, что количество введенных молекул понесимода, кроме, например, растворителя (например, в сольватах) или противоионов (например, фармацевтически приемлемых солей).

[0074] В некоторых вариантах осуществления эффективная схема включает суточную дозу понесимода. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу понесимода вводят перорально.

[0075] В некоторых вариантах осуществления суточную дозу понесимода вводят один раз в день.

[0076] В некоторых вариантах осуществления суточная доза понесимода составляет от приблизительно 15 до приблизительно 25 мг. В дополнительных вариантах осуществления суточная доза понесимода составляет около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24

мг или около 25 мг. В определенных вариантах осуществления суточная доза понесимода составляет около 20 мг.

[0077] В некоторых вариантах осуществления около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

[0078] В других вариантах осуществления эффективная схема включает повышение дозы с последующим введением суточной поддерживающей дозы понесимода. Повышение дозы представляет собой процедуру дозирования, в которой суточная доза понесимода постепенно увеличивается в течение нескольких дней до достижения поддерживающей дозы.

[0079] В некоторых вариантах осуществления схема включает повышение дозы в начале способа согласно настоящему изобретению. В других вариантах осуществления схема включает повышение дозы при повторном иницировании способа после его прекращения согласно настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин «при повторном иницировании способа после его прекращения» означает прерывание введения понесимода по меньшей мере за один, два или предпочтительно 3 дня до повторного иницирования лечения. В некоторых вариантах осуществления схема включает стадию повышения дозы при иницировании способа или при повторном иницировании способа после его прекращения.

[0080] В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению режим повышения дозы, описанный в патенте США № 10 220 023, включен в настоящий документ в виде ссылки. Например, в определенных аспектах повышение дозы включает введение перорально один раз в день около 2 мг понесимода в дни 1 и 2; около 3 мг понесимода в дни 3 и 4; около 4 мг понесимода в дни 5 и 6; около 5 мг понесимода в день 7; около 6 мг понесимода в день 8; около 7 мг понесимода в день 9; приблизительно 8 мг понесимода в день 10; около 9 мг понесимода в день 11; и около 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14.

[0081] В других вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению повышение дозы включает введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; 9 мг понесимода в день 11; и 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14.

[0082] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет около 20 мг один раз в день.

[0083] В некоторых вариантах осуществления схема включает стадию повышения дозы при иницировании способа или при повторном иницировании способа после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

[0084] В некоторых аспектах описанных способов схема является достаточной для предотвращения ухудшения симптомов усталости. Режим является достаточным для предотвращения ухудшения симптомов усталости, когда симптомы усталости пациента (оцененные, как описано в данном документе) после введения понесимода по схеме либо улучшаются, либо не изменяются по сравнению с симптомами усталости пациента (оцененными, как описано в данном документе) до введения понесимода по схеме, например на исходном уровне.

[0085] В других вариантах осуществления описанные способы направлены на уменьшение количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента.

[0086] ОУАО представляют собой новые очаги Gd+ T1, а также новые или растущие очаги T2 (без двойного подсчета очагов поражения). Совокупное количество ОУАО считается надежным показателем эффективности воспалительной активности РС. Радиологические признаки активности заболевания обычно используют для подтверждения диагноза заболевания и для обоснования терапевтических решений, нацеленных на отсутствие признаков активности заболевания (NEDA), клинических (рецидивов или накопления инвалидности) или радиологических признаков (очагов поражения головного мозга на МРТ). См. Lublin FD. Disease activity free status in MS. Mult Scler Relat Disord. 2012 Jan; 1(1):6-7. doi: 10.1016/j.msard.2011.08.001. Epub 2011 Aug 27. PubMed PMID: 25876444.

[0087] ОУАО обнаруживают с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ).

[0088] В этом аспекте описанных способов дозы понесимода, вводимые пациенту по схеме, достаточны для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию. Это означает, что пациент, получающий понесимод по схеме, получит по меньшей мере на 40% меньше ОУАО по сравнению с пациентом, имеющим преимущественно такой же уровень прогрессирования РС, получающим стандартную терапию.

[0089] В некоторых вариантах осуществления дозы понесимода, вводимые пациенту по схеме, достаточны для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 20-65% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию. В некоторых вариантах осуществления дозы понесимода, вводимые пациенту по схеме, достаточны для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 30% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию. В некоторых вариантах осуществления дозы понесимода, вводимые пациенту по схеме, достаточны для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 50% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию. В некоторых вариантах осуществления дозы понесимода, вводимые пациенту по схеме, достаточны для

уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 55% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию.

[0090] Используемый в настоящем документе термин «стандартная терапия» относится к способу лечения РС, назначенному врачом. В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия целиком, частично или по существу состоит из введения препаратов для лечения РС, одобренных регулирующим органом. В некоторых вариантах осуществления для стандартной терапии используют интерферон (IFN) β -1a 30 мкг в/м один раз в неделю (Avonex®), IFN β -1a 22 или 44 мкг п/к 3 раза в неделю (Rebif®), IFN β -1b 250 мкг п/к через день (Betaferon®, Extavia®), пегилированный IFN β -1a 125 мкг подкожно один раз в 2 недели (Plegridy®), глатирамера ацетат 20 мг п/к один раз в день или 40 мг подкожно 3 раза в неделю (Copaxone®), глатирамера ацетат 20 мг п/к один раз в день (Glatopa®), натализумаб 300 мг в/в один раз в 4 недели (Tysabri®), митоксантрон в/в один раз в 3 месяца (Novantrone®), концентрат алемтузумаба для приготовления раствора для инфузии, 12 мг алемтузумаба в 1,2 мл (10 мг/мл) (Lemtrada®), финголимод 0,5 мг перорально один раз в день (Gilenya®), терифлуномид 7 мг, 14 мг один раз в день (Aubagio®), диметилфумарат (BG-12), желудочно-стойкие твердые капсулы 120/240 мг два раза в день (Tecfidera®) или кладрибин от 40 до 100 мг перорально в течение недельного курса (Mavenclad®).

[0091] В некоторых вариантах осуществления при стандартной терапии назначают модулятор рецептора S1P, который не является понесимодом.

[0092] В других вариантах осуществления при стандартной терапии назначают терифлуномид. В некоторых вариантах осуществления при стандартной терапии назначают около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.

[0093] В некоторых вариантах осуществления пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для рассеянного склероза. В некоторых вариантах осуществления пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для рассеянного склероза в течение приблизительно двух лет до начала терапии с применением понесимода. В некоторых вариантах осуществления пациенты, которые не принимали препаратов ПМЗ для лечения рассеянного склероза, обнаружили повышенную эффективность понесимода против усталости в сравнении со стандартной терапией без понесимода, например с терифлуномидом. Соответственно, в отношении этих и других пациентов описанные способы дают медицинским учреждениям возможности улучшения результатов по сравнению со стандартной терапией.

[0094] В некоторых вариантах осуществления способы относятся к пациентам, у которых исходный балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) составляет $\leq 3,5$. В некоторых вариантах осуществления способы относятся к пациентам без очагов Gd⁺/T1 на исходном уровне.

[0095] В настоящем описании также предложены фармацевтические продукты, содержащие понесимод. Как правило, фармацевтический продукт представляет собой упаковку, например флакон, пакет или блистерную упаковку.

[0096] В некоторых вариантах осуществления к упаковке прилагаются инструкции. В определенных вариантах осуществления это инструкции по введению понесимода человеку, страдающему от рассеянного склероза и усталости по схеме, которая эффективна для предотвращения ухудшения симптомов усталости. В других вариантах осуществления упаковка содержит инструкции и/или данные о симптомах усталости, предназначенные для пациентов, у которых не было предшествующего лечения с помощью препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для рассеянного склероза в течение приблизительно двух лет. В дополнительных вариантах осуществления упаковка содержит инструкции и/или данные о симптомах усталости, предназначенные для пациентов, у которых исходный балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) составляет $\leq 3,5$. В других вариантах осуществления упаковка содержит инструкции и/или данные о симптомах усталости, предназначенные для пациентов без очагов Gd⁺/T1 на исходном уровне.

[0097] Используемый в данном документе термин «уровень группы» относится к изменению на уровне группы или отличиям между группами пациентов, например различиями в результатах на уровне группы, наблюдаемыми при клинических испытаниях при сравнении экспериментальных групп. Например, на ФИГ. 3А показано среднее изменение по сравнению с исходным уровнем для понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг с течением времени, и визуально показано разделение или различие при изменении исходного уровня в экспериментальных группах.

[0098] Используемый в настоящем документе термин «уровень пациента» относится к индивидууму или к изменению на уровне пациента. Используемый в настоящем документе термин «клинически значимый» относится к практической важности эффекта лечения и определяет, оказывает ли он истинное, осязаемое, заметное влияние на симптомы и/или повседневную жизнь. Например, при интерпретации данных сообщаемых пациентом результатов (PRO) полезно определить уровень изменения показателя PRO в течение предварительно заданного периода времени, который следует интерпретировать как полезный эффект лечения. Для этого уровня изменения используются различные термины, включая значимое пороговое значение изменения (MCT). Это пороговое значение можно использовать для проведения анализа пациентов, достигших терапевтического эффекта, то есть пациентов, у которых уровень изменения показателя PRO превышает MCT. Долю ответивших на лечение пациентов между экспериментальными группами можно сравнить, чтобы оценить эффект лечения. Например, в определенных вариантах осуществления, описанных в данном документе, представлен анализ процентной доли пациентов, ответивших на лечение, в экспериментальных группах понесимода и терифлуномида с использованием MCT -6,3 по еженедельной оценке симптомов по FSIQ-RMS. Также рассчитывают процент субъектов в

категории стабильного состояния или улучшения. Процент пациентов, ответивших на лечение, также может быть визуализирован на графике (совокупная функция распределения), который показывает совокупную долю пациентов, демонстрирующих все возможные уровни изменения в соответствующих экспериментальных группах. Соответственно, оценка изменений у одного и того же пациента с использованием МСТ и связанного с ним анализа ответивших на лечение пациентов используется для обеспечения дополнительной интерпретации р-значения, полученного из статистического критерия.

[0099] Используемый в данном документе термин «статистически значимый» относится к вероятности того, что взаимосвязь между двумя или более переменными вызывается чем-либо другим, кроме случайности. Значение p менее 0,05 (обычно $\leq 0,05$) является общей мерой статистической значимости и указывает на сильные доказательства против нулевой гипотезы, поскольку вероятность менее 5% указывает, что нулевая гипотеза правильна (а результаты случайны).

[00100] Нижеследующий пример приведен для иллюстрации некоторых концепций, описанных в настоящем описании. Хотя пример считается обеспечивающим вариант осуществления, его не следует считать ограничивающим более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

Пример А. Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire - Relapsing Multiple Sclerosis (Анкета для оценки симптомов и последствий усталости при рецидивирующем рассеянном склерозе, FSIQ-RMS)

[00101] Для приведенных ниже примеров используется анкета, заполняемая пациентом - Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire - Relapsing Multiple Sclerosis (Анкета для оценки симптомов и последствий усталости при рецидивирующем рассеянном склерозе, FSIQ-RMS). FSIQ-RMS представляет собой способ оценки сообщаемых пациентом результатов специально для РС (всего 20 пунктов), который содержит 2 домена: измерение симптомов РС (7 пунктов) и измерение последствий РС (13 пунктов). Эти 7 пунктов для оценки симптомов и 13 пунктов для оценки последствий (по 3 субдоменам последствий: физического, когнитивно-эмоционального и адаптации к стрессу) представлены ниже.

Домен симптомов РС - 7 пунктов

[00102] Для домена симптомов РС в FSIQ-RMS пациента спрашивают о симптомах рецидивирующего РС, связанных с усталостью, в течение последних 24 часов при выполнении обычной повседневной деятельности (например, работы по дому или в саду, покупок, профессиональных обязанностей и т. д.) для пунктов 1-6 или во время покоя (например, при чтении книги, просмотре телевизора и т. д.) для пункта 7. Пациентов просят выбрать ответ по шкале от 0 до 10, который наилучшим образом описывает их состояние, и просят не пропускать вопросы, так как правильных и неправильных ответов нет.

[00103] Пункт 1. Насколько сильно вы ощущали физическую усталость во время обычной повседневной деятельности за последние 24 часа?

Совсем не ощущаю
физической усталости

Ощущаю очень сильную
физическую усталость

▼

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

[00104] Пункт 2. Насколько сильно вы ощущали умственную усталость во время обычной повседневной деятельности за последние 24 часа?

Совсем не ощущаю
умственной усталости

Ощущаю очень сильную
умственную усталость

▼

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

[00105] Пункт 3. Насколько сильно вы ощущали физическую слабость во время обычной повседневной деятельности за последние 24 часа?

Совсем не ощущаю слабости

Ощущаю очень сильную слабость

▼

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

[00106] Пункт 4. Как вы оцениваете уровень своей энергии во время обычной повседневной деятельности за последние 24 часа?

Много энергии

Совсем нет энергии

▼

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

[00107] Пункт 5. За Насколько сильно вы ощущали измотанность во время обычной повседневной деятельности за последние 24 часа?

Совсем не ощущаю измотанности

Ощущаю очень сильную измотанность

▼

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

[00108] Пункт 6. Насколько сильно вы ощущали сонливость во время обычной повседневной деятельности за последние 24 часа?

- ☐₀ Не было трудно
- ☐₁ Немного трудно
- ☐₂ Умеренно трудно
- ☐₃ Довольно трудно
- ☐₄ Очень трудно

[00114] Пункт 4. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько трудно вам было мотивировать себя на повседневную деятельность?

- ☐₀ Не было трудно
- ☐₁ Немного трудно
- ☐₂ Умеренно трудно
- ☐₃ Довольно трудно
- ☐₄ Очень трудно

[00115] Пункт 5. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько трудно вам было делать уборку по дому?

- ☐₀ Не было трудно
- ☐₁ Немного трудно
- ☐₂ Умеренно трудно
- ☐₃ Довольно трудно
- ☐₄ Очень трудно

[00116] Пункт 6. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько трудно вам было ходить?

- ☐₀ Не было трудно
- ☐₁ Немного трудно
- ☐₂ Умеренно трудно
- ☐₃ Довольно трудно
- ☐₄ Очень трудно

[00117] Пункт 7. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько трудно вам было поддерживать отношения с близкими?

- ☐₀ Не было трудно
- ☐₁ Немного трудно
- ☐₂ Умеренно трудно
- ☐₃ Довольно трудно
- ☐₄ Очень трудно

[00118] Пункт 8. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько трудно вам было участвовать в социальной жизни (например, ходить в кино или в кафе)?

- ☐₀ Не было трудно
- ☐₁ Немного трудно
- ☐₂ Умеренно трудно
- ☐₃ Довольно трудно
- ☐₄ Очень трудно

[00119] Пункт 9. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько подавленным вы себя ощущали?

- ☐₀ Совсем нет
- ☐₁ Немного
- ☐₂ Несколько
- ☐₃ Довольно часто
- ☐₄ Очень часто

[00120] Пункт 10. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько часто вы что-то забывали?

- ☐₀ Никогда
- ☐₁ Редко
- ☐₂ Иногда
- ☐₃ Большую часть времени
- ☐₄ Почти всегда

[00121] Пункт 11. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько часто вы ложились вздремнуть?

- ☐₀ Никогда
- ☐₁ Редко
- ☐₂ Иногда
- ☐₃ Большую часть времени
- ☐₄ Почти всегда

[00122] Пункт 12. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько часто вам требовался перерыв?

- ☐₀ Никогда
- ☐₁ Редко
- ☐₂ Иногда
- ☐₃ Большую часть времени
- ☐₄ Почти всегда

[00123] Пункт 13. Думая о симптомах усталости за последние 7 дней, насколько часто вам приходилось менять планы?

- ☐₀ Никогда
- ☐₁ Редко
- ☐₂ Иногда
- ☐₃ Большую часть времени
- ☐₄ Почти всегда

Пример 1.

Дизайн исследования

[00124] Было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы в параллельных группах с активным контролем для установления превосходства. Исследование планировалось для сравнения эффективности, безопасности и переносимости понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг у взрослых пациентов с рецидивирующим РС.

[00125] Рандомизация: субъекты были рандомизированы в пропорции 1:1 в группу понесимода 20 мг или терифлуномида 14 мг и разделены по признаку предшествующего лечения препаратами, модифицирующими течение РС (ПМЗ) за последние два года до рандомизации (да, нет) и исходному баллу по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) ($EDSS \leq 3,5$, $EDSS > 3,5$).

[00126] Критерии включения

[00127] В это исследование были включены взрослые пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет с установленным диагнозом РС, что было определено с помощью диагностических критериев Мак-Дональда в редакции 2010 г. [Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302], с рецидивирующим течением после проявления (т. е. ремиттирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом [ВПРС] с наложенными рецидивами). Испытание включало максимум 15% субъектов с ВПРС с наложенными рецидивами.

[00128] Субъекты имели активное заболевание, подтвержденное одним или более приступами РС после проявления в период от 12 до 1 месяца до исходной оценки по

EDSS, или двумя или более приступами РС после проявления в течение от 24 до 1 месяца до исходной оценки по EDSS, или одним или несколькими очагами поражения головного мозга с усилением контраста после введения гадолиния (Gd+) на МРТ, выполненной в течение 6 месяцев до исходной оценки EDSS. Субъекты с оценкой по EDSS до 5,5 включительно могли самостоятельно передвигаться. Субъекты ранее не проходили лечение (т. е. не получали терапии, модифицирующей течение РС, в прошлом) и не принимали интерферон (IFN) β -1a, IFN β -1b, глатирамера ацетат, диметилфумарат или натализумаб.

[00129] Критерии исключения:

[00130] Субъекты с существенными медицинскими диагнозами или получающие терапию для таких диагнозов (например, сердечно-сосудистых, легочных, иммунологических, печеночных, офтальмологических, глазных), а также женщины в период лактации или беременности не соответствовали критериям для участия в исследовании.

[00131] Субъекты с противопоказаниями для МРТ или с клинически значимыми медицинскими или хирургическими диагнозами, которые, по мнению исследователя, подвергали субъекта риску при участии в исследовании, не соответствовали критериям.

[00132] Продолжительность исследования/лечения:

[00133] Для отдельного субъекта максимальная продолжительность исследования составляла приблизительно 118 недель, включая 6 недель скрининга, 108 недель лечения и 4 недели последующего наблюдения в целях безопасности. Субъекты, преждевременно прекращавшие лечение, могли участвовать в послелечебном периоде наблюдения (РТОР) о 108 недель.

[00134] Исследование состояло из следующих периодов:

[00135] Период перед рандомизацией: до 45 дней перед рандомизацией.

[00136] Период лечения: период двойного слепого лечения длился 108 недель. Он состоял из визита рандомизации, визитов на второй, четвертой и 12 неделях после рандомизации и последующих визитов через каждые 12 недель.

[00137] Окончание лечения (ЕОТ):

[00138] Визит ЕОТ проводили на 108 неделе (или ранее в случае преждевременного прекращения лечения исследуемым лекарственным средством). Во всех случаях визит ЕОТ происходил через один день после последней дозы исследуемого лекарственного средства, но не позднее чем через 7 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00139] Субъекты, завершившие лечение до 108 недели, имели право на участие в расширенном исследовании, которое проводили по отдельному протоколу. Субъекты, которые досрочно прекратили принимать исследуемое лекарственное средство по какой-либо причине, не соответствовали критериям для участия в расширенном исследовании.

[00140] Субъекты, которые преждевременно прекратили принимать исследуемое лекарственное средство, впоследствии проходили лечение в соответствии с местной

стандартной терапией по усмотрению исследователя и находились под наблюдением в период после лечения.

[00141] Период последующего наблюдения (FU) после лечения в целях безопасности:

[00142] Терифлуномид медленно выводится из плазмы. Процедура ускоренного выведения использовалась для всех субъектов после последней дозы исследуемого препарата. После последней дозы исследуемого лекарственного средства было обязательно последующее наблюдение в целях безопасности.

[00143] Все субъекты перешли на этап FU в целях безопасности:

[00144] Для субъектов, которые приняли участие в расширенном исследовании, период FU начинался после последней дозы исследуемого лекарственного средства и заканчивался визитом FU в целях безопасности (FU1) через 14-22 дня после последней дозы исследуемого лекарственного средства или, при сокращенном периоде, FU2 через 23-37 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства (если соблюдение процедуры ускоренного выведения терифлуномида было оценено как недостаточное при FU1).

[00145] Для субъектов, которые не вступали в расширенное исследование, период FU в целях безопасности длился 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства и включал два визита FU в целях безопасности (FU1, FU2) через 14-22 и 30-37 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства, соответственно.

[00146] Период наблюдения после лечения (РТОР):

[00147] Субъекты, которые преждевременно прекращали принимать исследуемое лекарственное средство, переходили на этап РТОР, который продолжался до 108 недели после рандомизации (т. е. до запланированного периода ЕОТ). Он состоял из сокращенного графика оценок во время первоначально запланированных визитов раз в 12 недель.

[00148] Конец исследования (EOS)

[00149] EOS наступил по завершении лечения, FU в целях безопасности и, при необходимости, РТОР.

[00150] Для субъектов, которые завершили 108-недельный период лечения и перешли в расширенное исследование, визит EOS соответствовал визиту FU (FU1) через 14-22 дня после последней дозы исследуемого лекарственного средства или визиту во время сокращенного FU2 через 23-37 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства (если это необходимо для соблюдения требований вк процедуре ускоренного выведения терифлуномида).

[00151] Для всех других субъектов визит EOS соответствовал визиту FU через 30 дней (FU2) или последнему визиту РТОР (т. е. на неделе 108 РТОР), в зависимости от того, что было последним.

[00152] Лечение во время исследования:

[00153] Период лечения состоял из периода повышения дозы (дни с 1 по 14) и поддерживающего периода (дни с 15 по ЕОТ).

[00154] Во время начальной фазы исследуемые лекарственные средства в период повышения дозы вводили с двойной имитацией. Понесимод (или соответствующее плацебо) был представлен в виде таблетки, а терифлуномид 14 мг (или соответствующее плацебо) - в виде капсулы (т. е. ежедневный прием одной таблетки и одной капсулы). На поздней стадии имитацию (таблетка и капсула) заменяли ежедневным приемом одной капсулы, содержащей либо понесимод, либо терифлуномид.

[00155] В течение поддерживающего периода исследуемое лечение состояло из ежедневного приема одной капсулы, содержащей понесимод 20 мг или терифлуномид 14 мг.

[00156] Чтобы уменьшить эффект первой дозы понесимода, дозу постепенно повышали с 1 до 14 день:

[00157] Дни 1 и 2; 2 мг

[00158] Дни 3 и 4; 3 мг

[00159] Дни 5 и 6; 4 мг

[00160] День 7; 5 мг

[00161] День 8; 6 мг

[00162] День 9; 7 мг

[00163] День 10; 8 мг

[00164] День 11; 9 мг

[00165] Дни 12, 13 и 14; 10 мг

[00166] Дни с 15 по ЕОТ; 20 мг

[00167] Выборка для первичного анализа эффективности: полная выборка для анализа (FAS) включала всех рандомизированных субъектов. Субъектов оценивали в соответствии с лечением, для которого они были рандомизированы.

[00168] Первичные параметры эффективности/первичный момент времени: первичный основной конечный показатель представлял собой частоту рецидивов в годовом исчислении (ARR) до конца исследования (EOS), определяемую как количество подтвержденных рецидивов на пациенто-год. Были включены все доступные данные до EOS, независимо от прекращения лечения (подход ITT).

[00169] Вторичные переменные эффективности и стратегия тестирования: четыре вторичных конечных показателя эффективности анализировали в соответствии со стратегией статистического тестирования, показанной на Фиг. 1.

- Изменение по сравнению с исходным уровнем на 108-й неделе в симптомах усталости, измеренных по домену симптомов, сообщенных пациентом в FSIQ-RMS [усталость]

- Совокупное число объединенных уникальных активных очагов по сравнению с исходным уровнем на 108-й неделе на МРТ головного мозга [ОУАО]

- Время до первого 12-недельного подтвержденного накопления инвалидности (CDA) от исходного уровня до окончания исследования (EOS) на расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) [12-недельное CDA]

- Время до первого 24-недельного CDA от исходного уровня до EOS на шкале EDSS [24-недельное CDA]

[00170] На Фиг. 1 представлено схематическое изображение стратегии тестирования.

[00171] Статистическая мощность основного конечного показателя составила $\alpha=0,01$. Вторичные конечные показатели тестировали с общим значением $\alpha=0,05$.

[00172] Размер выборки для исследования был основан на основном конечном показателе и определял предполагаемое отрицательное биномиальное распределение для числа подтвержденных рецидивов. При размере выборки в 1100 субъектов (550 на экспериментальную группу) статистическая мощность исследования составила бы приблизительно 90% для уровня значимости 1% при условии, что ARR составляет 0,320 для терифлуномида 14 мг и 0,215 для понесимода 20 мг (что соответствует отношению частот 0,67) и дисперсия=0,9. Предполагалось, что ежегодное выбывание в первый год составит приблизительно 15%, а во второй - 7,5%.

[00173] Статистические методы

[00174] Полная выборка для анализа (FAS) включала всех рандомизированных субъектов. Для максимально возможного соблюдения принципа анализа всех рандомизированных пациентов субъектов оценивали в соответствии с типом лечения, для которого они были рандомизированы.

[00175] Выборка пациентов, выполнивших требования протокола (PPS) содержит всех субъектов, включенных в FAS, без каких-либо существенных отклонений от протокола, которые влияют на оценку основных/вторичных конечных показателей, происходивших до или во время рандомизации.

[00176] Выборка для оценки безопасности (SAF) включала всех рандомизированных субъектов, которые получали по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Субъектов анализировали на основании фактического лечения, а не рандомизированного.

[00177] Общая линейная модель с отрицательным биномиальным распределением была установлена для основного конечного показателя эффективности ARR. Двухсторонние гипотезы выражали через параметры модели μ_{P20} мг и μ_{T14} мг. Первичная нулевая гипотеза заключалась в том, что ARR (μ) не различается между понесимодом 20 мг и терифлуномидом 14 мг.

[00178] Нулевую гипотезу тестировали с помощью двустороннего критерия Вальда в отрицательной биномиальной регрессии с помощью двустороннего уровня значимости 0,01 для получения убедительных доказательств и 0,05 для положительного исследования. Двухсторонние доверительные интервалы по методу Вальда 99% и 95% рассчитывали для

относительного снижения среднего значения ARR для понесимода 20 мг по сравнению с тифлуномидом 14 мг.

[00179] Первичный статистический анализ конечного показателя ARR проводили на FAS с использованием отрицательной биномиальной модели для подтвержденных рецидивов, при этом переменные стратификации предшествовали применению препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), категории EDSS, а также числа рецидивов в течение года до начала исследования, включенных в модель, и время в исследовании в качестве переменной смещения. Анализы чувствительности выполняли на PPS, а также на разных подгруппах, полученных из исходных переменных.

[00180] Вторичные конечные показатели эффективности тестировали, если первичный анализ на ARR приводил к отвержению нулевой гипотезы в пользу понесимода 20 мг на общем уровне двустороннего уровня значимости 0,05. Для тестирования семейства гипотез использовали резервный способ, относящийся к следующим трем вторичным конечным показателям: абсолютное изменение FSIQ-RMS от исходного уровня до недели 108; совокупное количество OYAO от исходного уровня до недели 108; время до 12-недельного CDA от исходного уровня до EOS. Процедуру проводили в иерархической структуре путем тестирования времени до 24-недельного CDA от исходного уровня до EOS; при оставшейся вероятности ошибки первого рода.

[00181] Конечные показатели анализировали с использованием выборки FAS. Все вторичные конечные показатели также анализировали с использованием выборки PPS.

Главная цель

[00182] Определить, является ли понесимод более эффективным, чем тифлуномид, с точки зрения снижения рецидивов у субъектов с RMS.

Результаты

[00183] Распределение и исходные характеристики: в исследование было рандомизировано в общей сложности 1133 субъекта, 567 в группу понесимода 20 мг и 566 в группу тифлуномида 14 мг. Общее лечение и случаи выбывания были сбалансированы по обоим экспериментальным группам, 83% субъектов завершили лечение. Средний возраст составлял 36,7 года, 64,9% субъектов были женщинами. Большинство субъектов были отобраны в Европе, 50,6% - в странах ЕС. Средний исходный уровень EDSS составлял 2,6, а средняя продолжительность заболевания - 7,6 года. Средняя частота возникновения рецидива за 12 месяцев до исследования составила 1,3, при этом 42,6% субъектов имели ≥ 1 очага с усилением контраста после введения гадолиния (Gd+) T1. Группы по варианту лечения, как правило, были сбалансированы с точки зрения демографических данных и исходных характеристик заболевания.

[00184] 1. Информация о субъектах и лечении

[00185] Всего отбор проходило 1468 субъектов. Из них были рандомизированы 1133 субъекта (567 в группу понесимода 20 мг и 566 в группу тифлуномида 14 мг) из 162 регионов в 28 странах, и 1131 субъект получил по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Распределение субъектов обобщено в таблице 1, а

изложение сущности причин (основной причины) для прекращения лечения показано в таблице 2. Общее лечение и прекращение исследования были сбалансированы по обеим экспериментальным группам. В общей сложности 6,5% и 2,5% субъектов прекратили лечение из-за НЯ или связанных с переносимостью причин в группе понесимода 20 мг и группе терифлуномида 14 мг, соответственно, в то время как 1,9% и 4,3% прекратили лечение по причинам, связанным с эффективностью. В ходе исследования было выявлено 2 смертельных случая, оба в группе терифлуномида 14 мг.

[00186] 1.1 Распределение и информация о прекращении лечения

Таблица 1. Распределение субъектов Выборка для анализа: субъекты, прошедшие скрининг						
	Понесимод 20 мг N=567 n (%)		Терифлуномид 14 мг N=566 n (%)		Итого N=1133 n (%)	
Субъекты, прошедшие скрининг					1468	
Субъекты, повторно подвергнутые скринингу					110	
Рандомизированные субъекты	567	(100)	566	(100)	1133	(100)
Субъекты, рандомизированные после повторного скрининга	47	(8,3)	36	(6,4)	83	(7,3)
Проходящие лечение субъекты	565	(99,6)	566	(100)	1131	(99,8)
Субъекты, завершившие лечение по протоколу	471	(83,1)	473	(83,6)	944	(83,3)
Субъекты, завершившие исследование по протоколу	490	(86,4)	495	(87,5)	985	(86,9)
Субъекты, завершившие лечение и исследование по протоколу	465	(82,0)	465	(82,2)	930	(82,1)
Субъекты, оставшиеся в исследовании по окончании последующего наблюдения в целях безопасности (РТОР)	67	(11,8)	62	(11,0)	129	(11,4)
Процентные доли на основе рандомизированных субъектов Последующее наблюдение в целях безопасности до ЕОТ+30 дней РТОР=период наблюдения после лечения.						
Таблица 2. Причины преждевременного прекращения лечения Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности						
	Понесимод 20 мг N=565 n (%)		Терифлуномид 14 мг N=566 n (%)		Итого N=1131 n (%)	
Субъекты, которые преждевременно прекратили прием исследуемого препарата	94	(16,6)	93	(16,4)	187	(16,5)
Причины преждевременного прекращения приема исследуемого препарата						
Решение субъекта	39	(6,9)	49	(8,7)	88	(7,8)
В связи с эффективностью	7	(1,2)	14	(2,5)	21	(1,9)
В связи с переносимостью	8	(1,4)	5	(0,9)	13	(1,1)
Другие	19	(3,4)	26	(4,6)	45	(4,0)
Неизвестно	5	(0,9)	4	(0,7)	9	(0,8)
Решение врача	40	(7,1)	23	(4,1)	63	(5,6)

Неблагоприятное явление	29	(5,1)	9	(1,6)	38	(3,4)
Отсутствие эффективности/результата лечения	4	(0,7)	10	(1,8)	14	(1,2)
Другие	7	(1,2)	4	(0,7)	11	(1,0)
Предварительно заданные критерии прекращения лечения	12	(2,1)	16	(2,8)	28	(2,5)
невозможность последующего наблюдения;	2	(0,4)	3	(0,5)	5	(0,4)
Летальный исход	0		2	(0,4)	2	(0,2)
Причина не указана	1	(0,2)	0		1	(0,1)

[00187] 1.2 Демографические и исходные характеристики

[00188] При рандомизации проводилась стратификация по признаку предшествующего лечения ПМЗ за последние два года до рандомизации (да: 39,5% нет: 60,5%) и оценке по EDSS на исходном уровне ($\leq 3,5$: 83,3%; $>3,5$ 16,7%). Средний возраст составлял 36,7 года, а большинство субъектов (64,9%) были женщинами. Большинство субъектов были отобраны в Европе, 50,6% - в странах ЕС. Средний исходный балл по EDSS составлял 2,6, средняя продолжительность заболевания - 7,6 года, а 97,4% имели РРРС. Средняя частота возникновения рецидива за 12 месяцев до исследования составила 1,3, 42,6% субъектов имели ≥ 1 очага поражения, выявленного при контрастировании Gd+ T1 на МРТ головного мозга. Группы лечения, как правило, были сбалансированы с точки зрения демографических данных и исходных характеристик заболевания (таблицы 3 и 4).

Таблица 3. Демографические характеристики						
Выборка для анализа: полная выборка для анализа						
	Понесимод 20 мг N=567		Терифлуноми д 14 мг N=566		Всего N=1133	
Пол [n (%)]						
N	567		566		1133	
Мужчины	204	(36,0)	194	(34,3)	398	(35,1)
Женщины	363	(64,0)	372	(65,7)	735	(64,9)
Возраст (лет)						
N	567		566		1133	
Среднее	36,7		36,8		36,7	
Станд. откл.	8,74		8,74		8,74	
Медианное значение	36,0		37,0		37,0	
Q1, Q3	30,0,	44,0	30,0,	44,0	30,0,	44,0
Мин., Макс.	18,	55	18,	55	18,	55
Раса [n (%)]						
N	567		566		1133	
Европеоиды	551	(97,2)	553	(97,7)	1104	(97,4)
Американские индейцы или аборигены Аляски	0		1	(0,2)	1	(0,1)

Черные или афроамериканцы	3	(0,5)	2	(0,4)	5	(0,4)
Другие	5	(0,9)	2	(0,4)	7	(0,6)
Не применимо.	8	(1,4)	8	(1,4)	16	(1,4)
Географический регион/страна регистрации [n (%)]						
Европейский союз (ЕС) + Великобритания	289	(51,0)	284	(50,2)	573	(50,6)
Европа, кроме ЕС+Россия	233	(41,1)	239	(42,2)	472	(41,7)
Северная Америка	32	(5,6)	24	(4,2)	56	(4,9)
Другие страны	13	(2,3)	19	(3,4)	32	(2,8)
Таблица 4. Характеристики заболевания на исходном уровне						
Выборка для анализа: полная выборка для анализа						
	Понесимод 20 мг N=567		Терифлуноми д 14 мг N=566		Всего N=1133	
Исходный уровень EDSS						
N	567		566		1133	
Среднее	2,57		2,56		2,56	
Станд. откл.	1,174		1,229		1,201	
Медианное значение	2,50		2,50		2,50	
Q1, Q3	1,50,	3,50	1,50,	3,50	1,50,	3,50
Мин., Макс.	0,0,	5,5	0,0,	5,5	0,0,	5,5
Любой ПМЗ(а), принимаемый в течение последних 2 лет перед рандомизацией (eCRF) [n (%)]						
N	567		566		1133	
Да	213	(37,6)	211	(37,3)	424	(37,4)
Нет	354	(62,4)	355	(62,7)	709	(62,6)
Время с обнаружения первых симптомов на момент рандомизации (лет)						
N	567		566		1133	
Среднее	7,63		7,65		7,64	
Станд. откл.	6,781		6,782		6,779	
Медианное значение	5,84		5,70		5,77	
Q1, Q3	2,40,	10,97	2,24,	11,03	2,32,	11,01
Мин., Макс.	0,2,	40,8	0,2,	30,8	0,2,	40,8
Количество рецидивов за последний год до зачисления в исследование						
N	567		565		1132	
Среднее	1,2		1,3		1,3	
Станд. откл.	0,61		0,65		0,63	
Медианное значение	1,0		1,0		1,0	
Q1, Q3	1,0,	1,0	1,0,	2,0	1,0,	1,0

Мин., Макс.	0,	4	0,	5	0,	5
Подтип рассеянного склероза [n (%)]						
N	567		566		1133	
PPPC	552	(97,4)	552	(97,5)	1104	(97,4)
ВПРС	15	(2,6)	14	(2,5)	29	(2,6)
Наличие очагов Gd+ T1 на исходном уровне (по данным центрального эксперта) [n (%)]						
N	567		564		1131	
Да	226	(39,9)	256	(45,4)	482	(42,6)
Нет	341	(60,1)	308	(54,6)	649	(57,4)
Объем очагов T2 на исходном уровне [мм3] (по данным центрального эксперта)						
N	565		563		1128	
Среднее	8301,4		9489,2		8894,3	
Станд. откл.	10346,28		11265,42		10826,32	
Медианное значение	4841,3		5651,0		5171,7	
Q1, Q3	1679,6,	11004,4	2022,9,	12978,7	1851,3,	11754,1
Мин., Макс.	0,	86053	0,	82776	0,	86053
Высокоактивное заболевание [n (%)]						
N	567		566		1133	
Да	202	(35,6)	200	(35,3)	402	(35,5)
Нет	365	(64,4)	366	(64,7)	731	(64,5)
(а) ПМЗ=препарат, модифицирующий течение РС. PPPC=ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз, ВПРС=вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.						

[00189] 1.3 Степень воздействия

[00190] Среднее воздействие лечения (независимо от перерывов) составляло 96,7 недели в группе, получавшей понесимод 20 мг, и 97,5 недели в группе терифлуномида 14 мг. Совокупное воздействие в группе понесимода 20 мг составило 1045 субъекто-лет, а в группе терифлуномида 14 мг - 1057 субъекто-лет.

Таблица 5. Воздействие лечения в исследовании		
Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности		
	Понесимод 20 мг N=565	Терифлуномид 14 мг N=566

Воздействие лечения, независимо от перерывов (недель)				
N	564		566	
Среднее	96,69		97,45	
Станд. откл.	29,018		27,022	
Медианное значение	108,00		108,00	
Q1, Q3	107,29,	108,71	107,29,	108,57
Мин., Макс.	0,3,	111,3	0,1,	113,0
Воздействие лечения, независимо от перерывов				
N	564		566	
Совокупное воздействие (лет)	1045,2		1057,1	
Воздействие лечения на основании журнала исследуемого лекарственного средства. Продолжительность лечения была представлена только для субъектов с доступной датой окончания лечения. Перерывы исходя из журнала учета исследуемого лекарственного средства и количества принятых капсул.				

[00191] 2. АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ КОНЕЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

[00192] Основной конечный показатель эффективности: понесимод 20 мг статистически значимо уменьшал ARR (подтвержденные рецидивы) до EOS на 30,5% по сравнению с терифлуномидом 14 мг (ARR=0,202 для понесимода 20 мг в сравнении с 0,290 для терифлуномида 14 мг, отношение частот: 0,695 [99% CL: 0,536: 0,902], $p=0,0003$). Основные конечные показатели устойчивы, все анализы чувствительности и дополнительные анализы соответствуют первичному анализу.

[00193] Рецидив определяется как новые, ухудшающиеся или возобновляющиеся неврологические симптомы, которые происходят по меньшей мере через 30 дней после начала предшествующего рецидива и которые длятся по меньшей мере 24 часа при отсутствии повышенной температуры или инфекции.

[00194] Новые, ухудшающиеся или возобновляющиеся неврологические симптомы оценивал лечащий невролог, и если после проверки всех пунктов вышеприведенного определения отсутствовало другое, более приемлемое объяснение симптомов субъекта, случай считался рецидивом. Дата начала рецидива соответствовала дате начала симптомов.

[00195] Лечащий невролог подтверждал рецидив, только если симптомы субъектов сопровождалось увеличением оценки по EDSS/FS (функциональной системы) и были сопоставимы с симптомами субъекта по предыдущей клинически стабильной оценке EDSS/FS (т. е. которые проявились по меньшей мере через 30 дней после начала любого предшествующего рецидива), полученной специалистом по оценке эффективности и соответствующей следующим условиям:

[00196] - увеличение по меньшей мере на полшага (0,5 балла; если EDSS=0, требуется увеличение по меньшей мере на 1,0 балла);

[00197] - увеличение по меньшей мере на 1,0 балл по меньшей мере в двух оценках FS;

[00198] – увеличение по меньшей мере на 2,0 балла по меньшей мере в одной оценке FS (за исключением мочевого пузыря/кишечника и мозга).

[00199] Первичный статистический анализ выполняли до EOS на FAS с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии для подтвержденных рецидивов, при этом в модель включали лечение в качестве фактора и двоичные стратификационные переменные ($EDSS \leq 3,5$ по сравнению с $EDSS > 3,5$; ПМЗ в течение последних 2 лет до рандомизации [Да/Нет]) и количество рецидивов в течение года до участия в исследовании (категории ≤ 1 (или отсутствуют) и ≥ 2). Модель также включала переменную смещения, определяемую как логарифм времени в исследовании (в годах) от рандомизации до EOS.

[00200] Понесимод 20 мг статистически значимо уменьшал ARR (подтвержденные рецидивы) до EOS на 30,5% по сравнению с терифлуномидом 14 мг ($ARR=0,202$ для понесимода 20 мг в сравнении с $0,290$ для терифлуномида 14 мг, отношение частот: $0,695$ [99% CL: $0,536$; $0,902$], $p=0,0003$).

[00201] Основные конечные показатели были устойчивы; все анализы чувствительности (см. Фиг. 7) и дополнительные анализы (см. Фиг. 2A) соответствовали первичному анализу. Анализ подгрупп [см. Фиг. 8], в первую очередь, показывает зависимость лечения от страты EDSS.

Таблица 6. Подтвержденные рецидивы до EOS-ARR из отрицательной биномиальной регрессии (первичный анализ) Выборка для анализа: полная выборка для анализа				
	Понесимод 20 мг N=567		Терифлуномид 14 мг N=566	
Средняя оценка (ARR)	0,202		0,290	
99% CL	(0,165, 0,246)		(0,244, 0,345)	
95% CL	(0,173, 0,235)		(0,254, 0,331)	
Эффект лечения (отношение час)	0,695			
99% CL	(0,536, 0,902)			
95% CL	(0,570, 0,848)			
p-значение	0,0003			
Оценка разброса	0,765			
Количество субъектов, включенных в анализ	567		566	
Общее количество рецидивов	242		344	
Общее время (лет)	1119		1137	
Необработанная ARR	0,216		0,303	

[00202] 3. Анализ вторичных конечных показателей

[00203] 3.1 Усталость - изменение от исходного уровня до недели 108 в еженедельной оценке симптомов по FSIQ-RMS

[00204] Изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108-й неделе по сравнению с исходным уровнем на основе полной выборки для анализа было статистически ниже в группе понесимода 20 мг по сравнению с группой терифлуномида 14 мг на основе анализа MMRM (среднее значение=-0,01 для понесимода 20 мг, 3,56 для терифлуномида 14 мг, среднее различие: -3,57 [95% CL: -5,83: -1,32], $p=0,0019$, увеличение от исходного уровня указывает на ухудшение симптомов усталости). См. Фиг. 3А.

[00205] Совокупная функция распределения изменений показана на ФИГ. 3В. Результаты исследования приведены ниже в таблице 6А. В дополнение к наблюдению статистической значимости изменения на уровне группы в пользу понесимода, также наблюдается статистически значимое различие в числе пациентов, состояние которых осталось стабильным или улучшилось при приеме понесимода по сравнению с терифлуномидом. Это указывает на статистически значимое и клинически значимое различие для понесимода на уровне пациента.

Таблица 6А. Краткое описание изменения от исходного уровня до недели 108 в еженедельной оценке симптомов по FSIQ-RMS на основе полной выборки для анализа.

Прием	Изменение FSIQ-RMS-S: Общая оценка	N	Понесимод	N	Терифлуномид	P-значение
Неделя 108	Улучшение ($< -6,3$)	105	30,5%	98	29,9%	0,5163
	Стабильность ($-6,3 < x < +6,3$)	132	38,4%	107	32,6%	
	Стабильность или улучшение	237	68,9%	205	62,5%	0,045
	Ухудшение ($\geq 6,3$)	107	31,1%	123	37,5%	

[00206] FSIQ-RMS представляет собой способ оценки сообщаемых пациентом результатов специально для РС (всего 20 пунктов), который содержит 2 домена: измерение симптомов РС и измерение последствий РС. В этом исследовании для сравнения влияния понесимода и терифлуномида на усталость использовали домен симптомов. Этот новый инструмент имеет ряд преимуществ по сравнению с доступными инструментами оценки усталости для РС. См. Hudgens S, et al., Development and Validation of the FSIQ-RMS: A New Patient-Reported Questionnaire to Assess Symptoms and Impacts of Fatigue in Relapsing Multiple Sclerosis. Value Health. 2019 Apr; 22(4):453-466. doi: 10.1016/j.jval.2018.11.007. Epub 2019 Feb 21. PubMed PMID: 30975397. FSIQ-RMS содержит 7 пунктов для оценки симптомов и 13 для оценки последствий (по 3 доменам последствий: физического, когнитивно-эмоционального и адаптации). Это полноценный, допустимый и надежный показатель симптомов и последствий усталости у пациентов с РРС.

[00207] Домен симптомов FSIQ-RMS (FSIQ-RMS-S) состоит из семи пунктов оценки симптомов усталости с периодом повторения 24 часа, измеренных по 11-балльной шкале; стандартизованная оценка в домене симптомов находится в диапазоне от 0 до 100, где более высокий балл указывает на большую усталость. Этот домен (т.е. раздел 1 анкеты) заполняют в течение 7 дней подряд.

[00208] Домен последствий FSIQ-RMS (FSIQ-RMS-I) состоит из 13 пунктов для оценки последствий симптомов усталости с периодом повторения 7 дней. Измерение выполняется по 5-балльной шкале словесного описания. Диапазон составляет от отсутствия последствий до чрезвычайно серьезных последствий; оценка в домене последствий может находиться в диапазоне от 0 до 100, причем более высокое значение относится к более серьезным последствиям. Поскольку домен последствий FSIQ-RMS (т.е. раздел 2 анкеты) имеет 7-дневный период повторения, он был заполнен в последний день (т.е. седьмой день) завершения раздела 1.

[00209] Анкету FSIQ-RMS заполняли в течение периода предварительной рандомизации при визитах 6, 7, 10 и 12 (недели 12, 24, 60, 84), 14 (EOT) и в ходе незапланированных визитов из-за рецидивов (R1, R2 и т.д.) или других незапланированных визитов (U1, U2 и т.д.), как описано ниже. При необходимости оценку с помощью FSIQ-RMS проводили при соответствующих визитах во время РТОР.

[00210] Заполнение FSIQ-RMS во время предварительной рандомизации проводили следующим образом: во время 1 визита (скрининг) субъектам, которые подходили на основании оценок, сделанных в ходе этого визита (но до получения результатов лабораторных оценок) вручали электронное устройство, на котором была анкета FSIQ-RMS.

[00211] После того как результаты лабораторных оценок подтверждали возможность участия субъекта, при условии, что субъект не был исключен на основании других оценок, проведенных в этот промежуток времени, координатор связывался с субъектом и просил его начать заполнение FSIQ-RMS. Дома субъект заполнял домен симптомов FSIQ-RMS в течение 7 дней (т.е. раздел 1 анкеты). На седьмой день субъект заполнял домен последствий FSIQ-RMS (т.е. раздел 2 анкеты). Информацию, полученную из этой оценки, использовали в качестве исходных данных для FSIQ-RMS. В идеале FSIQ-RMS заполняли в течение 7 последовательных дней, предшествующих рандомизации.

[00212] После рандомизации субъект ежедневно заполнял домен симптомов FSIQ-RMS (т.е. раздел 1 анкеты) дома, начиная с вечера дня визита, когда была выдана анкета FSIQ-RMS (1 день цикла заполнения анкеты) и в течение 6 последующих дней (в общей сложности в течение 7 дней). Субъекты возвращали заполненную анкету FSIQ-RMS во время следующего запланированного визита. На седьмой день субъект заполнял домен последствий FSIQ-RMS (т.е. раздел 2 анкеты). Если применимо, в конце РТОР FSIQ-RMS заполняли до визита 14А (неделя 108), в идеале в течение 7 последовательных дней до визита.

[00213] Результаты оценки вторичного конечного показателя, то есть изменения от исходного уровня до 108-й недели в домене симптомов FSIQ-RMS (оцененные в течение 7-дневного периода), показали превосходство понесимода 20 мг перед терифлуномидом 14 мг.

[00214] 3.2 МРТ - объединенные уникальные активные очаги (ОУАО) от исходного уровня до 108-й недели.

[00215] ОУАО представляют собой новые очаги Gd+ T1, а также новые или растущие очаги T2 (без двойного подсчета очагов).

[00216] Совокупное количество ОУАО считается надежным показателем эффективности воспалительной активности РС. Радиологические признаки активности заболевания обычно используют для подтверждения диагноза заболевания и для обоснования терапевтических решений, нацеленных на отсутствие признаков активности заболевания (NEDA), клинических (рецидивов или накопления инвалидности) или радиологических признаков (очагов поражения головного мозга на МРТ). См. Lublin FD. Disease activity free status in MS. Mult Scler Relat Disord. 2012 Jan; 1(1):6-7. doi: 10.1016/j.msard.2011.08.001. Epub 2011 Aug 27. PubMed PMID: 25876444.

[00217] МРТ-сканирование выполняли во время визитов 2 (исходный уровень), 10 (60 неделя) и 14 (ЕОТ) и при любом незапланированном визите (U1, U2 и т. д.). Если применимо, МРТ-сканирование также проводили при соответствующих визитах во время РТОР (визиты 10А и 14А). Тестирование во время всех визитов проводили до 7 дней до или после даты визита. В случае преждевременного прекращения приема исследуемого препарата не требовалось выполнять МРТ при визите ЕОТ, если он происходил до истечения 4 недель после оценки МРТ на 10-м визите (60 неделя).

[00218] Переменные MRI включали количество и объем новых и общее количество очагов Gd+ на T1-взвешенных МРТ, количества новых и увеличивающихся очагов и объема поражений на T2-взвешенной МРТ и общи мер потери ткани головного мозга.

[00219] Количество очагов на МРТ, выполненной в течение 24 месяцев до исследования, регистрировали на странице РС в eCRF. Эти снимки не анализировали в центре анализа медицинских изображений (МІАС).

[00220] Проводили T1-взвешенную визуализацию до и после в/в введения 0,1 ммоль/кг массы тела (= 0,2 мл/кг) Gd, а также PD-T2-взвешенную визуализацию. Gd может вызывать тошноту и рвоту и в очень редких случаях аллергические реакции, которые могут потребовать немедленной антианафилактической терапии (например, введения стероидов, эпинефрина/адреналина и т. д.).

[00221] Понесимод 20 мг статистически значимо уменьшал на 56% количество ОУАО между исходным уровнем и недель 108 по сравнению с терифлуномидом 14 мг (среднее значение ОУАО в год=1,405 для понесимода 20 мг и 3,164 для терифлуномида 14 мг, отношение частот: 0,44 [95% CL: 0,36: 0,54], $p < 0,0001$). В общей сложности для 4,9% и 4,9% субъектов МРТ проводили на исходном уровне, но не проводили после; анализы чувствительности с использованием нескольких способов (данные не показаны)

подстановки недостающих данных подтверждают первичные результаты ($p < 0,0001$ во всех случаях).

[00222] Понесимод 20 мг явно превосходил терифлуномид 14 мг по снижению количества ОУАО, что полностью поддерживает и дополняет результаты оценки основного конечного показателя.

Таблица 7. ОУАО от исходного уровня до недели 108 - отрицательная биномиальная регрессия числа очагов в год (основной анализ) Выборка для анализа: полная выборка для анализа				
	Понесимод 20 мг N=567		Терифлуномид 14 мг N=566	
Средняя оценка (очаги в год)	1,405		3,164	
95% CL	(1,215, 1,624)		(2,757, 3,631)	
Эффект лечения (отношение частот)	0,444			
95% CL	(0,364, 0,542)			
р-значение	< 0001			
Оценка разброса	2,409			
Количество субъектов, включенных в анализ	539		536	
Общее количество очагов	1671		3714	
Общее время (лет)	1072		1067	
Необработанные средние поражения/год	1,559		3,481	
Средняя оценка=ОУАО в год, отношение частот: сравнение понесимода и терифлуномида. Отрицательная биномиальная модель применяется с доверительными интервалами по методу Вальда и р-значением. Смещение: Время регистрации (лет) до последнего МРТ-сканирования. Ковариаты: Страты EDSS ($\leq 3,5$, $> 3,5$), ПМЗ в течение последних 2 лет до рандомизации (Да/Нет) и очаги Gd+ T1 на исходном уровне (присутствуют или отсутствуют). В анализ включены субъекты с МРТ на исходном уровне и по меньшей мере одним МРТ после исходного уровня.				

[00223] 3.3 EDSS - время до первого 12-недельного подтвержденного накопления инвалидности (CDA)

[00224] 12-недельное подтвержденное накопление инвалидности, также иногда называемое прогрессированием инвалидности (CDA/CDP), является общим конечным показателем в исследованиях PPC, в то время как 24-недельное CDA/CDP считается более устойчивым и клинически соответствующим конечным показателем. См. European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis, 26 March 2015, EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Терифлуномид 14 мг продемонстрировал статистически значимое снижение риска 12-недельного CDP в исследованиях TEMSO и TOWER. См. O'Connor P, et al. N Engl J Med. 2011;365:1293-30; Confavreux C, et al.; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014

Mar; 13(3):247-56. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9. Epub 2014 Jan 23. PubMed PMID: 24461574.

[00225] 12-недельное CDA представляет собой увеличение по меньшей мере на 1,5 балла по шкале EDSS для субъектов с исходной оценкой по EDSS 0,0 или увеличение по меньшей мере на 1,0 балла по шкале EDSS для субъектов с исходной оценкой по EDSS от 1,0 до 5,0 или увеличение по меньшей мере на 0,5 балла по шкале EDSS для субъектов с исходной оценкой по EDSS $\geq 5,5$, который должен быть подтвержден через 12 недель.

[00226] Исходная оценка по EDSS определяется как последняя оценка по EDSS, записанная до рандомизации. Начальное увеличение EDSS, удовлетворяющее вышеуказанным критериям, определяется как начало накопления инвалидности.

[00227] Все измерения EDSS (с рецидивом или без рецидива, при запланированном или незапланированном визите) использовали для определения начала накопления инвалидности. Однако оценки по EDSS, использованные для подтвержденного накопления инвалидности, были получены при запланированном визите (т. е. незапланированные визиты не могут быть использованы в качестве подтверждающих) за пределами любого текущего рецидива. В этом контексте длительность рецидива определяется как период между начальной и конечной датами, если они имеются, и ограничена 90 днями с момента начала, если конечная дата недоступна или длительность составляет более 90 дней.

[00228] Для подтверждения того, что увеличение EDSS является постоянным, все измерения EDSS между началом и 12-недельным подтверждением EDSS (минус 7-дневный интервал для визита) должны демонстрировать увеличение EDSS, удовлетворяя критериям накопления инвалидности, как определено выше.

[00229] 12-недельное CDA наблюдали у 10,1% и 12,4% субъектов в EOS в группах понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг соответственно. Риск 12-недельного CDA не был статистически значимым для понесимода 20 мг по сравнению с терифлуномидом 14 мг (коэффициент риска: 0,83 [95% CL, от 0,58 до 1,18]; логранговый критерий, $p=0,2939$). Следовательно, формальная процедура тестирования была остановлена. См. таблицу A3; см. также Фиг. 4.

Таблица A3. Стратегия испытания: обзор результатов вторичного конечного показателя							
Выборка для анализа: полная выборка для анализа							
Конечный показатель	Измерение эффекта	Оценка	95%	CL	Доступная вероятность ошибки первого рода	р-значение	Значительный
Изменение FSIQ-RMS от исходного уровня до недели 108	Среднее значение разницы	-3,57	-5,83	-1,32	0,0167	0,0019	Да
ОУАО от исходного уровня	Отношение частот	0,44	0,36	0,54	0,0333	< 0001	Да

до недели 108							
Время до первого 12-недельного CDA	Отношение рисков	0,83	0,58	1,18	0,0500	0,2939	Нет
Время до первого 24-недельного CDA	Отношение рисков	0,84	0,57	1,24	0,0000	0,3720	Н/П
ОУАО=объединенные уникальные активные очаги. CDA=подтвержденное накопление инвалидности; Н/П=не применимо. Измерения эффекта отображают результаты сравнения понесимода 20 мг с терифлуномидом 14 мг. Доступная вероятность ошибки первого рода=вероятность ошибки первого рода, доступная в соответствии со стратегией тестирования для тестирования соответствующего конечного показателя.							

[00230] 3.4 EDSS - время до первого 24-недельного подтвержденного накопления инвалидности (CDA)

[00231] 24-недельное CDA не было формально протестировано и оценено только аналитическим способом. 24-недельное CDA наблюдали у 8,1% и 9,9% субъектов в EOS в группах понесимода 20 мг и терифлуномида 14 мг соответственно. Риск 24-недельного CDA для понесимода 20 мг по сравнению с терифлуномидом 14 мг не был статистически значимым при номинальном $\alpha=0,05$ (отношение рисков: 0,84 [95% CL, от 0,57 до 1,24]; логарифмическое значение $p=0,3720$). См. Фиг. 5.

[00232] 24-недельное CDA представляет собой увеличение по меньшей мере на 1,5 балла по шкале EDSS для субъектов с исходной оценкой по EDSS 0,0 или увеличение по меньшей мере на 1,0 балла по шкале EDSS для субъектов с исходной оценкой по EDSS от 1,0 до 5,0 или увеличение по меньшей мере на 0,5 балла по шкале EDSS для субъектов с исходной оценкой по EDSS $\geq 5,5$, что должно быть подтверждено через 24 недели.

[00233] Исходная оценка по EDSS определяется как последняя оценка по EDSS, записанная до рандомизации. Начальное увеличение EDSS, удовлетворяющее вышеуказанным критериям, определяется как начало накопления инвалидности.

[00234] Все измерения EDSS (с рецидивом или без рецидива, при запланированном или незапланированном визите) использовали для определения начала накопления инвалидности. Однако оценки по EDSS, использованные для подтвержденного накопления инвалидности, были получены при запланированном визите (т. е. незапланированные визиты не могут быть использованы в качестве подтверждающих) за пределами любого текущего рецидива. В этом контексте длительность рецидива определяется как период между начальной и конечной датами, если они имеются, и ограничена 90 днями с момента начала, если конечная дата недоступна или длительность составляет более 90 дней.

[00235] Для подтверждения того, что увеличение EDSS является постоянным, все измерения EDSS между началом и 24-недельным подтверждением EDSS (минус 7-дневный интервал для визита) должны демонстрировать увеличение EDSS, удовлетворяя критериям накопления недееспособности, как определено выше.

[00236] В этом исследовании понесимод 20 мг снизил на 17% и 16% риск 12- и 24-недельного CDA, соответственно, по сравнению с терифлуномидом 14 мг, однако разница не достигла статистической значимости. Это исследование не обладало достаточной статистической мощностью для 12- или 24-недельного CDA, поэтому результаты не обязательно должны быть статистически разными.

[00237] 4. Безопасность

[00238] 4.1 Обобщенная информация по всем нежелательным явлениям

[00239] Обзор возникших в ходе лечения НЯ (НЯВЛ) представлен в таблице 8.

Таблица 8. Обзор возникших в ходе лечения нежелательных явлений (НЯ) Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности				
Характеристика	Понесимод 20 мг N=565 n (%)		Терифлуномид 14 мг N=566 n (%)	
Субъектов с по меньшей мере одним				
НЯ	502	(88,8)	499	(88,2)
Тяжелые НЯ	39	(6,9)	26	(4,6)
НЯ, вызванные препаратом	278	(49,2)	238	(42,0)
НЯ, приводящее к прекращению приема исследуемого лекарственного средства	49	(8,7)	34	(6,0)
Серьезные НЯ	49	(8,7)	46	(8,1)
НЯ со смертельным исходом	0		2	(0,4)

[00240] В целом, доля субъектов, испытывающих по меньшей мере одно НЯВЛ, была сходной в обеих группах лечения (88,8% и 88,2% субъектов в группе понесимода 20 мг и в группе терифлуномида 14 мг, соответственно).

[00241] Наиболее распространенными НЯВЛ в группе понесимода 20 мг были повышение ALT (19,5%), назофарингит (19,3%), головная боль (11,5%) и инфекции верхних дыхательных путей (10,6%). Наиболее распространенными НЯВЛ в группе понесимода 20 мг были повышение ALT (19,5% по сравнению с 9,4% в группе терифлуномида), назофарингит (19,3% по сравнению с 16,8%), головная боль (11,5% по сравнению с 12,7%) и инфекции верхних дыхательных путей (10,6% по сравнению с 10,4%).

[00242] НЯВЛ, приводящие к преждевременному прекращению лечения, зарегистрировали у 8,7% субъектов в группе понесимода 20 мг и у 6,0% субъектов в группе терифлуномида 14 мг [см. таблицу 9]. Несмотря на то что число событий было низким, различие в типе НЯ, приводящие к прекращению лечения, в основном были обусловлены ожидаемыми эффектами препаратов данного класса в дыхательной системе и макулярным отеком. В исследовании не было выявлено инфекций, приведших к прекращению приема исследуемого препарата.

Таблица 9. Возникшие в ходе лечения НЯ, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства, по СОК

Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности				
Системно-органный класс	Понесимод 20 мг N=565 n (%)		Терифлуномид 14 мг N=566 n (%)	
Субъекты с по меньшей мере одним НЯ	49	(8,7)	34	(6,0)
Лабораторные исследования	12	(2,1)	10	(1,8)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	7	(1,2)	0	
Нарушения со стороны органа зрения	5	(0,9)	0	
Расстройства желудочно-кишечного тракта	4	(0,7)	4	(0,7)
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	3	(0,5)	2	(0,4)
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата	3	(0,5)	2	(0,4)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	3	(0,5)	2	(0,4)
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	3	(0,5)	3	(0,5)
Расстройства кровеносных сосудов	3	(0,5)	0	
Расстройства нервной системы	2	(0,4)	4	(0,7)
Социальные обстоятельства	2	(0,4)	1	(0,2)
Нарушения со стороны сердца	1	(0,2)	2	(0,4)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительнотканной систем	1	(0,2)	1	(0,2)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1	(0,2)	1	(0,2)
Расстройства психики	1	(0,2)	1	(0,2)
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	1	(0,2)	2	(0,4)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0		1	(0,2)
Хирургические и медицинские процедуры	0		1	(0,2)
Системно-органные классы основаны на MedDRA версии 21.0. СОК отсортированы по убыванию частоты в группе понесимода.				

[00243] В исследовании было зарегистрировано две смерти, одна из которых связана с недостаточностью коронарной артерии, другая - с рассеянным склерозом. Обе смерти произошли у субъектов, получавших терифлуномид 14 мг.

[00244] Доля субъектов, испытывающих по меньшей мере одно СНЯ, была сходной в обеих группах лечения (8,7% и 8,1% субъектов в группе понесимода 20 мг и в группе терифлуномид 14 мг, соответственно).

[00245] Обзор НЯ, представляющих особый интерес (НЯОИ), относящихся к ожидаемым рискам понесимода, представлен в таблице 10. Наиболее распространенные НЯОИ относятся к категории нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей/ферментов печени (25,7% и 14,5% в группах понесимода 20 мг и терифлуномида 14

мг, соответственно), а также к категории гипертензии (10,1% и 9,0%) и явлениям со стороны легких (8,0% и 2,7%).

**Таблица 10. Возникшие в ходе лечения НЯОИ по категории
Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности**

Категория НЯОИ	Понесимод 20 мг N=565 n (%)		Терифлуноמיד 14 мг N=566 n (%)	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей/ферментов печени	145	(25,7)	82	(14,5)
Гипертензия	57	(10,1)	51	(9,0)
Явления со стороны легких	45	(8,0)	15	(2,7)
Влияние на частоту сердечных сокращений и ритм (включая гипотензию)	29	(5,1)	24	(4,2)
Герпетическая инфекция	27	(4,8)	27	(4,8)
Инфекция	9	(1,6)	5	(0,9)
Судорожный приступ	8	(1,4)	1	(0,2)
Макулярный отек	6	(1,1)	1	(0,2)
Злокачественные новообразования кожи	5	(0,9)	1	(0,2)
Незлокачественные новообразования кожи	1	(0,2)	1	(0,2)
Категории отсортированы по убыванию частоты в группе понесимода 20 мг. НЯОИ - нежелательные явления, представляющие особый интерес. НЯОИ в виде инфекции определяются как НЯ в СКО инфекций и инвазий только в том случае, если о них сообщают как о серьезных или тяжелых.				

[00246] Доля субъектов, у которых наблюдалось увеличение $ALT > 3 \times ULN$, была выше в группе понесимода (17,3%) по сравнению с группой терифлуномида (8,3%), тогда как увеличение $ALT > 8 \times ULN$ чаще встречалось в группе терифлуномида (2,1%) по сравнению с группой понесимода (0,7%). На основании анализа отдельного случая большинство случаев повышения $ALT/AST \geq 3 \times ULN$ было однократным бессимптомным эпизодом и исчезало по мере продолжения приема препарата или после прекращения приема согласно протоколу. Все случаи повышения билирубина $\geq 2 \times ULN$, кроме одного, происходили у субъектов, у которых повышение билирубина было отмечено до лечения. Один случай потенциального закона Хая произошел у субъекта с уже существовавшим повышением активности трансаминазы ($ALT > 5 \times ULN$), и событие полностью разрешилось в течение 2 недель после прекращения лечения.

[00247] Случаи НЯОИ в виде отклонения частоты сердечных сокращений и ритма в результате лечения (включая гипотензию) в 1 день была выше в группе понесимода 20 мг (2,1%), чем в группе терифлуномида 14 мг (0,4%). См. Таблицу 10А. Однако общая частота возникновения НЯОИ при первой дозе в 1 день была низкой (2,1%) в группе понесимода. Ни одно из этих явлений не было серьезным и не привело к постоянному прекращению лечения. Показаниям для выписки в течение 4 часов после введения дозы соответствовали около 99% субъектов. АВ-блокаду 2 степени и выше не наблюдали. Эффект изменения ЧСС при ЭКГ: надир через 2 часа после введения дозы (сипонимод - 3-4 часа, финголимод - около 6 часов). Низкая частота выпадающих низких значений ЧСС (ЧСС после введения дозы ≤ 40 уд/мин), все 3 из них с ЧСС до лечения < 55 уд/мин, что

является известным фактором риска брадикардии после введения модуляторов рецепторов S1P.

[00248] Среднее снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с частотой до введения достигало максимума -8,7 уд/мин в течение 2 часов после введения дозы понесимода 20 мг, по сравнению с -1,7 уд/мин для терифлуномида 14 мг (Фиг. 6). Было 3 субъекта с бессимптомной ЧСС после введения дозы ≤ 40 уд/мин в группе понесимода 20 мг (в группе терифлуномида 14 мг таких случаев не было); у всех этих субъектов ЧСС до лечения составляла < 55 уд/мин, что требовало контроля после введения дозы в соответствии с нормативным порядком для сипонимода [Mayzent® USPI].

Таблица 10А. Возникшие в ходе лечения НЯОИ по ПТ: влияние на частоту сердечных сокращений и ритм (включая гипотензию) на 1 день Выборка для анализа: выборка для оценки безопасности				
Предпочтительный термин	Понесимод 20 мг N=565 n (%)		Терифлуномид 14 мг N=566 n (%)	
Субъекты с по меньшей мере одним НЯ	12	(2,1)	2	(0,4)
Брадикардия	4	(0,7)	0	
Атриовентрикулярная блокада первой степени	3	(0,5)	0	
Дефект внутрижелудочковой проводимости	2	(0,4)	0	
Блокада ножки пучка Гиса слева	1	(0,2)	0	
Блокада ножки пучка Гиса справа	1	(0,2)	0	
Синусовая аритмия	1	(0,2)	0	
Синусовая брадикардия	1	(0,2)	0	
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	0		1	(0,2)
Предобморочное состояние	0		1	(0,2)
Предпочтительные термины основаны на MedDRA версии 21.0. Предпочтительные термины отсортированы по убыванию частоты в группе понесимода. НЯОИ - нежелательные явления, представляющие особый интерес				

Пример 1А. FSIQ-RMS и влияние на физические, когнитивно-эмоциональные характеристики и возможность адаптации

[00249] Изменение на 108-й неделе относительно исходного уровня для субдоменов физического, когнитивно-эмоционального состояния и способности адаптации по FSIQ-RMS показано на ФИГ. 9, ФИГ. 10 и ФИГ. 11, соответственно.

[00250] На Фиг. 9, 10 и 11 показаны субдомены физических, когнитивно-эмоциональных и адаптационных последствий FSIQ-RMS на уровне группы на основе полной выборки для анализа для группы понесимода 20 мг и группы терифлуномида 14 мг.

Пример 1В. Изменение относительно исходного уровня на 108-й неделе - исходный уровень усталости ниже медианы

[00251] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходной усталостью ниже медианы показано на ФИГ. 12. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 13. Результаты показаны ниже в таблице 11А. Исходная усталость (т. е. оценка еженедельных симптомов на исходном уровне) представлена в таблице 11В и использовалась для исходной оценки усталости ниже медиана в данном примере и исходной оценки усталости выше медианы в примере 1С.

[00252] В группе понесимода почти 65% пациентов с низким уровнем исходной усталости показали стабильность или улучшение в течение 108 недель, тогда как в группе терифлуномида эта доля составила 55% в течение 108 недель.

Таблица 11А. Изменение относительно исходного уровня на 108, й неделе - исходный уровень усталости ниже медианы для понесимода и терифлуномида

Прием	Изменение относительно исходного уровня к неделе 108: Исходный уровень усталости ниже медианы	N	Понесимод	N	Терифлуномид	Р-значение
НЕДЕЛЯ 108	Улучшение ($< -6,3$)	36	19,1%	34	20,9%	0,736
	Стабильность ($-6,3 < x < +6,3$)	85	45,2%	55	33,7%	
	Стабильность или улучшение	121	64,4%	89	54,6%	0,088
	Ухудшение ($\geq 6,3$)	67	35,6%	74	45,4%	

Таблица 11В. Исходная усталость (оценка симптомов FSIQ на исходном уровне).

	Понесимод	Терифлуномид
Минимум	0,0	0,0
Q1	14,49	17,93
Медианное значение	30,41	30,71
Q3	46,33	46,33
Максимум	95,40	88,40

Пример 1С. Изменение относительно исходного уровня на 108-й неделе - исходный уровень усталости выше медианы

[00253] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов с исходной усталостью выше медианы показано на ФИГ. 14. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 15.

Пример 1D. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 - пациенты, которые ранее не принимали препаратов ПМЗ

[00254] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем для пациентов, которые не принимали препаратов ПМЗ в течение приблизительно двух лет до начала лечения, показано на ФИГ. 16. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 17. Результаты показаны ниже в таблице 12.

[00255] Улучшение оказалось клинически значимо у 31,4% пациентов в группе понесимода ($P=0,052$), около 75% пациентов в группе понесимода показали стабильность или улучшение к 108 неделе ($P=0,003$).

Таблица 12. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 - пациенты, которые ранее не принимали препаратов ПМЗ, для групп понесимода и терифлуномида

Визит	Изменение относительно исходного уровня к неделе 108: Ранее не принимали препаратов ПМЗ	N	Понесимод	N	Терифлуномид	P-значение
Неделя 108	Улучшение ($< -6,3$)	65	31,4%	54	26,2%	0,052
	Стабильность ($-6,3 < x < +6,3$)	91	44,0%	76	36,9%	
	Стабильность или улучшение	156	75,4%	130	63,1%	0,003
	Ухудшение ($\geq 6,3$)	51	24,6%	76	36,9%	

Пример 1E. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 у пациентов без очагов Gd+ T1 на исходном уровне

[00256] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов без очагов Gd+ T1 на исходном уровне показано на ФИГ. 18. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 19. Результаты представлены ниже в таблице 13.

[00257] Число пациентов, которые показали стабильность или улучшение симптомов усталости без исходных очагов Gd+T1, в группах понесимода и терифлуномида различалось в статистически значимой степени: примерно 68% в группе понесимода и примерно 57% в группе терифлуномида ($p=0,021$).

Таблица 13. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 у пациентов без очагов Gd+ T1 на исходном уровне

Визит	Изменение относительно исходного уровня к неделе 108: Без очагов Gd+ T1	N	Понесимод	N	Терифлуномид	P-значение
-------	---	---	-----------	---	--------------	------------

Неделя 108	Улучшение ($< -6,3$)	61	30,0%	48	25,8%	0,257
	Стабильность ($-6,3 < x < +6,3$)	76	37,4%	58	31,2%	
	Стабильность или улучшение	137	67,5%	106	57,0%	0,021
	Ухудшение ($\geq 6,3$)	66	32,5%	80	43,0%	

Пример 1F. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 у пациентов с очагами Gd+ T1 на исходном уровне

[00258] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с очагами Gd+ T1 на исходном уровне показано на ФИГ. 20. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 21.

Пример 1G. Изменение относительно исходного уровня на 108-й неделе - исходный балл по EDSS $\leq 3,5$

[00259] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с более низкой исходной оценкой по EDSS показано на ФИГ. 22. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 23. Результаты представлены ниже в таблице 14.

Таблица 14. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 у пациентов с исходным баллом по EDSS $\leq 3,5$

Визит	Изменение относительно исходного уровня к неделе 108: Исходный балл по EDSS $< 3,5$	N	Понесимод	N	Терифлуномид	P-значение
Неделя 108	Улучшение ($< -6,3$)	90	30,6%	75	27,9%	0,318
	Стабильность ($-6,3 < x < +6,3$)	120	40,8%	92	34,2%	
	Стабильность или улучшение	210	71,4%	167	62,1%	0,010
	Ухудшение ($\geq 6,3$)	84	28,6%	102	37,9%	

Пример 1H. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 у пациентов с одним рецидивом или менее на исходном уровне

[00260] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с одним рецидивом или менее на исходном уровне показано на ФИГ. 24. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 25.

Пример 1I. Изменение относительно исходного уровня к неделе 108 у пациентов с двумя или более рецидивами на исходном уровне

[00261] Среднее изменение еженедельной оценки симптомов по FSIQ-RMS на 108 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с двумя или более рецидивами на

исходном уровне показано на ФИГ. 26. Совокупная функция распределения изменения показана на ФИГ. 27.

Пример 2. Заранее заданные конечные показатели MPT и отсутствие признаков активности заболевания (NEDA).

[00262] В данном исследовании оценивают заранее заданные конечные показатели на основе MPT и отсутствие признаков активности заболевания (NEDA).

[00263] Пациенты (18-55 лет) с PPC (баллы по расширенной шкале оценки степени инвалидизации: 0-5,5) были рандомизированы (1:1) для приема понесимода (PON) 20 мг или терифлуномида (TER) 14 мг в течение 108 недель. Оценки MPT представляли собой: объем поражений T2; среднее количество новых очагов усиления гадолиния (Gd+) T1 и новых/увеличивающихся очагов T2; и отсутствие активных очагов MPT на 108 неделе. Статус NEDA-3 (отсутствие подтвержденного рецидива, очаги Gd+T1 и новые/увеличивающиеся очаги T2 на ежегодной MPT, а также 12-недельное подтверждение накопления инвалидности) оценивали с исходного уровня до недели 108.

[00264] Исследование завершили 985 из 1133 (86,9%) рандомизированных пациентов. Результаты MPT для групп PON и TER от исходного уровня до 108 недели, соответственно, представляли собой: по меньшей мере равное (LS) среднее значение разницы (PON–TER) при изменении исходного уровня в общем объеме очагов T2: $-399,2 \text{ мм}^3$ (95% CL: $-651,5$; $-146,8$, $p=0,002$); среднее количество новых очагов Gd+T1 на сканирование: 0,18 по сравнению с 0,43 (отношение частот [RR]: 0,42, 95% CL: 0,31; 0,56, $p<0,0001$); среднее количество новых/увеличивающихся очагов T2 в год: 1,40 по сравнению с 3,16 (RR: 0,44, 95% CL: 0,36; 0,54, $p<0,0001$); отношение рисков PON по сравнению с TER (OR [95% CL]) для отсутствия новых очагов Gd+T1; 2,18 (1,61; 2,95, $p<0,0001$) и отсутствие новых/увеличивающихся очагов T2: 1,71 (1,30; 2,25, $p=0,0001$). На 108 неделе 28,2% (159/564) пациентов в группе PON по сравнению с 18,3% (102/558) пациентов в группе TER (OR: 1,70, CL: 1,27; 2,28, $p=0,0004$) достигли NEDA-3. Наиболее частой причиной отсутствия статуса NEDA-3 на 108 неделе было наличие новых/увеличивающихся очагов T2.

[00265] В группе понесимода была продемонстрирована более высокая доля пациентов, достигших статуса NEDA-3, по сравнению с группой терифлуномида.

Выводы

[00266] Это исследование демонстрирует превосходную эффективность понесимода выше чем у активного контрольного препарата. Это первое исследование, демонстрирующее статистически значимое воздействие на симптомы усталости при оценке заданного вторичного конечного показателя (утвержденный PRO для данного заболевания), нацеленное на ключевые неудовлетворенные потребности.

[00267] Это исследование также демонстрирует, что профиль безопасности понесимода, по-видимому, согласуется с ранее наблюдаемыми показателями безопасности при использовании понесимода и известным профилем безопасности других модуляторов рецептора S1P. Постепенное повышение дозы, очевидно, успешно

уменьшает эффекты первой дозы понесимода и говорит об отсутствии необходимости в наблюдении после первой дозы у пациентов без факторов риска симптоматической брадикардии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения ухудшения симптомов усталости у пациента-человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, включающий
оценку симптомов усталости пациента; и
введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая эффективна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.
2. Способ по п. 1, в котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.
3. Способ по п. 1, в котором схема включает стадию повышения дозы при инициировании способа или при повторном инициировании способа после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором симптомы усталости оценивают по анкете для оценки результата пациентом.
5. Способ по п. 4, в котором используется анкета для оценки симптомов и последствий усталости (FSIQ-RMS).
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.
7. Способ по п. 6, в котором рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.
8. Способ уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза, причем способ включает введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая эффективна для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.
9. Способ по п. 8, в котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.
10. Способ по п. 8, в котором схема включает стадию повышения дозы при инициировании способа или при повторном инициировании способа после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.
11. Способ по любому одному из пп. 8-10, в котором при стандартной терапии

назначают терифлуномид.

12. Способ по п. 11, в котором при стандартной терапии назначают около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.

13. Способ по любому из пп. 8-12, в котором рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

14. Способ по п. 13, в котором рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

15. Способ по п. 1, в котором пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для лечения рассеянного склероза.

16. Способ по п. 1, в котором пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для лечения рассеянного склероза в течение приблизительно двух лет до начала терапии понесимодом.

17. Способ по п. 1, в котором исходный балл пациента по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) $\leq 3,5$.

18. Способ по п. 1, в котором у пациента нет очагов Gd⁺/T1 на исходном уровне.

19. Понесимод для применения в способе предотвращения ухудшения симптомов усталости у пациента-человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, причем указанный способ включает

оценку симптомов усталости пациента; и

а также введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая эффективна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

20. Понесимод для применения по п. 19, при котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

21. Понесимод для применения по п. 19, при котором схема включает стадию повышения дозы при инициировании способа или при повторном инициировании способа после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

22. Понесимод для применения по любому из пп. 19-21, при котором симптомы усталости оценивают по анкете для оценки результата пациентом.

23. Понесимод для применения по п. 22, при котором используется анкета для оценки симптомов и последствий усталости (FSIQ-RMS).

24. Понесимод для применения по любому из пп. 19-23, при котором рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

25. Понесимод для применения по п. 24, при котором рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

26. Понесимод для применения в способе уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента-человека, страдающего от рассеянного склероза, причем указанный способ включает введение пациенту понесимода по схеме лечения, которая эффективна для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.

27. Понесимод для применения по п. 26, при котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

28. Понесимод для применения по п. 26, при котором схема включает стадию повышения дозы при иницировании способа или при повторном иницировании способа после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

29. Понесимод для применения по любому из пп. 26-28, при котором при стандартной терапии назначают терифлуномид.

30. Понесимод для применения по п. 29, при котором при стандартной терапии назначают около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.

31. Понесимод для применения по любому из пп. 26-30, при котором рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

32. Понесимод для применения по п. 31, при котором рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

33. Понесимод для применения по п. 19, при котором пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для рассеянного склероза.

34. Понесимод для применения по п. 19, при котором пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для рассеянного склероза в течение приблизительно двух лет до начала терапии с применением понесимода.

35. Применение понесимода при получении лекарственного средства для предотвращения ухудшения симптомов усталости у пациента-человека, страдающего от рассеянного склероза и усталости, причем указанное лекарственное средство адаптировано для введения по схеме, эффективной для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

36. Применение по п. 35, при котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

37. Применение по п. 35, при котором схема включает стадию повышения дозы при начале приема лекарственного средства или при повторном приеме лекарственного средства после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг

понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

38. Применение по любому из пп. 35-37, при котором симптомы усталости оценивают с использованием сообщенного пациентом результата.

39. Применение по п. 38, при котором используется анкета для оценки симптомов и последствий усталости (FSIQ-RMS).

40. Применение по любому из пп. 35-39, при котором рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

41. Применение по п. 40, при котором рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

42. Применение понесимода при получении лекарственного средства для уменьшения количества объединенных уникальных активных очагов (ОУАО) у пациента, страдающего от рассеянного склероза, при этом указанное лекарственное средство выполнено с возможностью введения с использованием схемы, которая является эффективной для уменьшения количества ОУАО по меньшей мере на 40% по сравнению с группой пациентов преимущественно с таким же уровнем прогрессирования заболевания, получающих стандартную терапию, не содержащую понесимод.

43. Применение по п. 42, при котором около 20 мг понесимода вводят перорально один раз в день.

44. Применение по п. 42, при котором схема включает стадию повышения дозы при начале приема лекарственного средства или при повторном приеме лекарственного средства после его прекращения, включая введение перорально один раз в день 2 мг понесимода в дни 1 и 2; 3 мг понесимода в дни 3 и 4; 4 мг понесимода в дни 5 и 6; 5 мг понесимода в день 7; 6 мг понесимода в день 8; 7 мг понесимода в день 9; 8 мг понесимода в день 10; и 9 мг понесимода в день 11; 10 мг понесимода в дни 12, 13 и 14 с последующим введением 20 мг понесимода один раз в день.

45. Применение по любому одному из пп. 42-44, при котором при стандартной терапии назначают терифлуномид.

46. Применение по п. 45, при котором при стандартной терапии назначают около 14 мг терифлуномида перорально один раз в день.

47. Применение по любому из пп. 42-46, при котором рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

48. Применение по п. 47, при котором рецидивирующий рассеянный склероз включает ремиттирующе-рецидивирующее заболевание, клинически выделенный синдром или активное вторично-прогрессирующее заболевание.

49. Применение по п. 35, при котором пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для лечения рассеянного склероза.

50. Применение по п. 35, при котором пациент не принимал препаратов, модифицирующих течение заболевания (ПМЗ), для лечения рассеянного склероза в течение приблизительно двух лет до начала терапии понесимодом.

51. Понесимод для применения по п. 19, при котором исходный балл пациента по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) $\leq 3,5$.

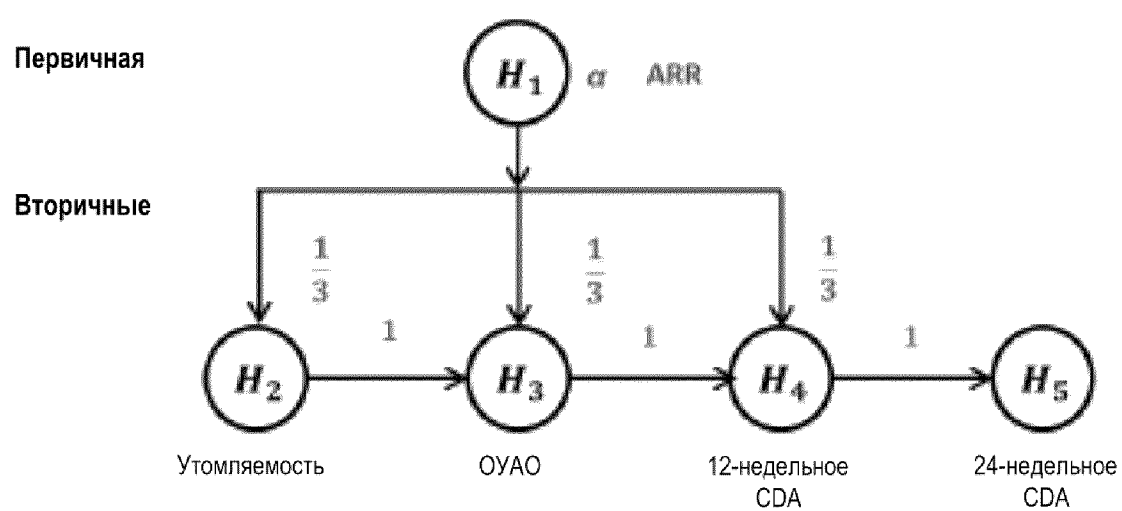
52. Понесимод для применения по п. 19, при котором у пациента нет очагов Gd+/T1 на исходном уровне.

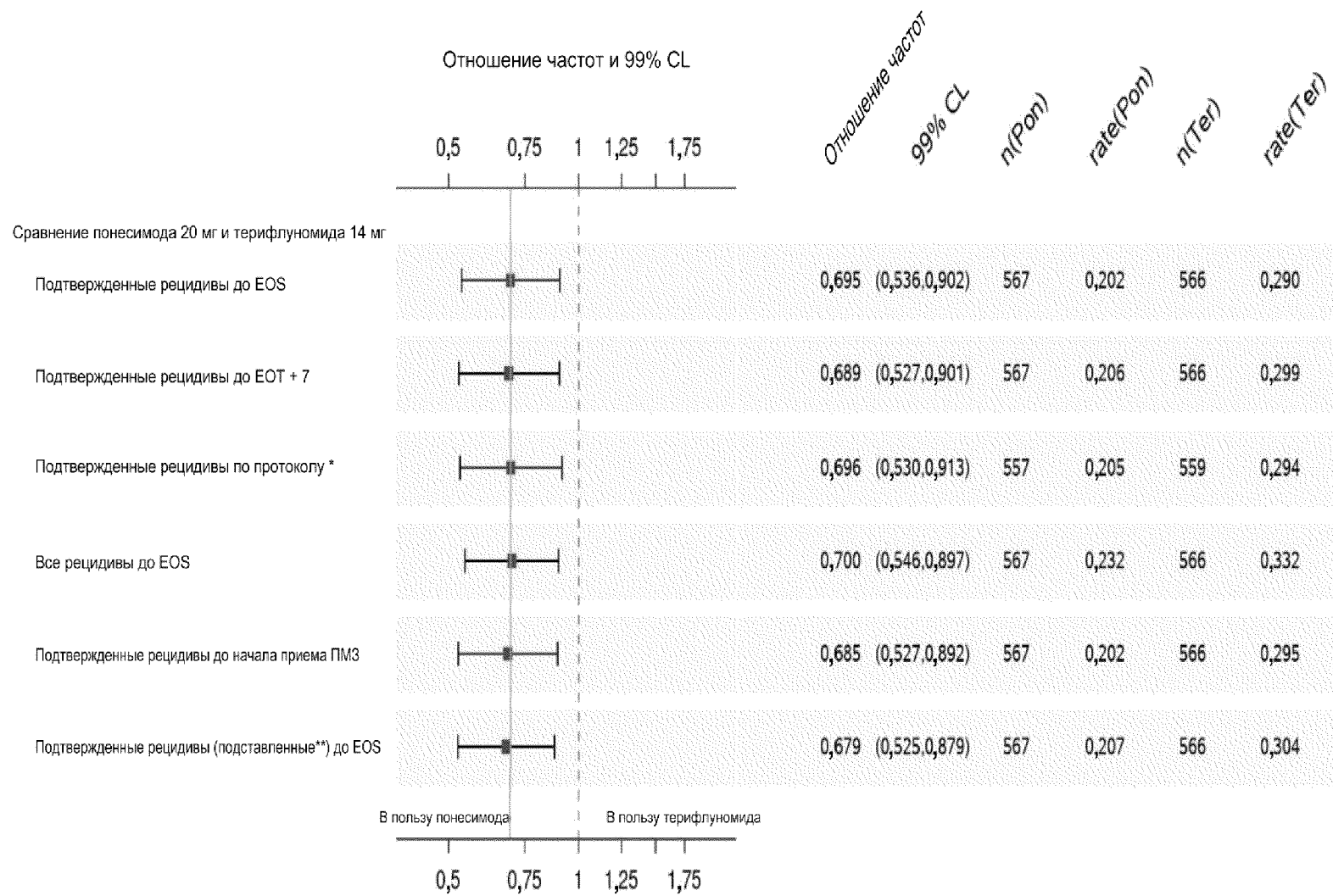
53. Применение по п. 35, при котором исходный балл пациента по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) $\leq 3,5$.

54. Применение по п. 35, при котором у пациента нет очагов Gd+/T1 на исходном уровне.

55. Фармацевтический продукт, содержащий понесимод, причем фармацевтический продукт упакован, и упаковка содержит инструкции по введению понесимода пациенту-человеку, страдающему от рассеянного склероза и усталости по схеме, которая эффективна для предотвращения ухудшения симптомов усталости.

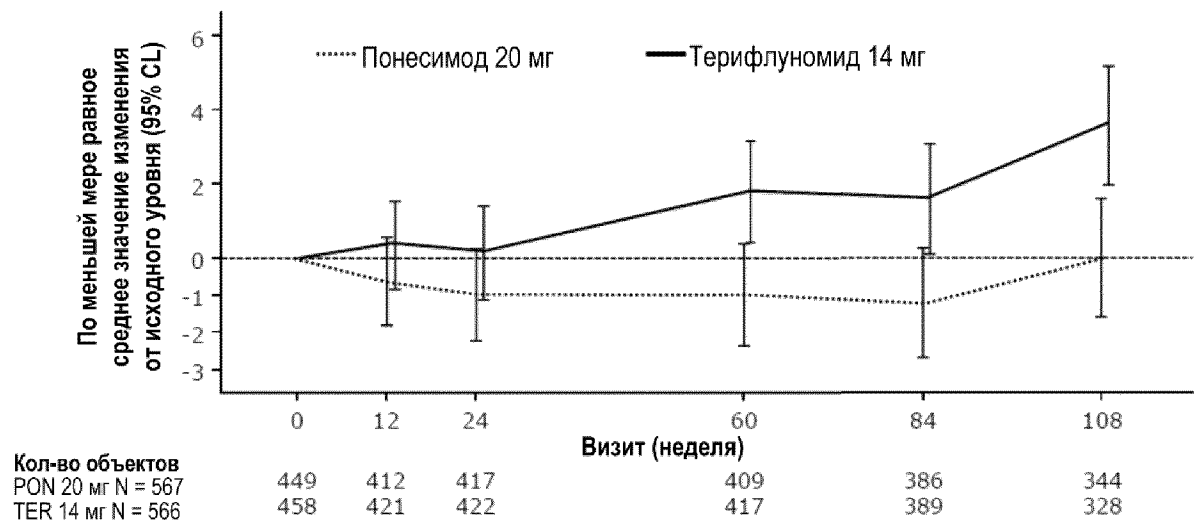
По доверенности



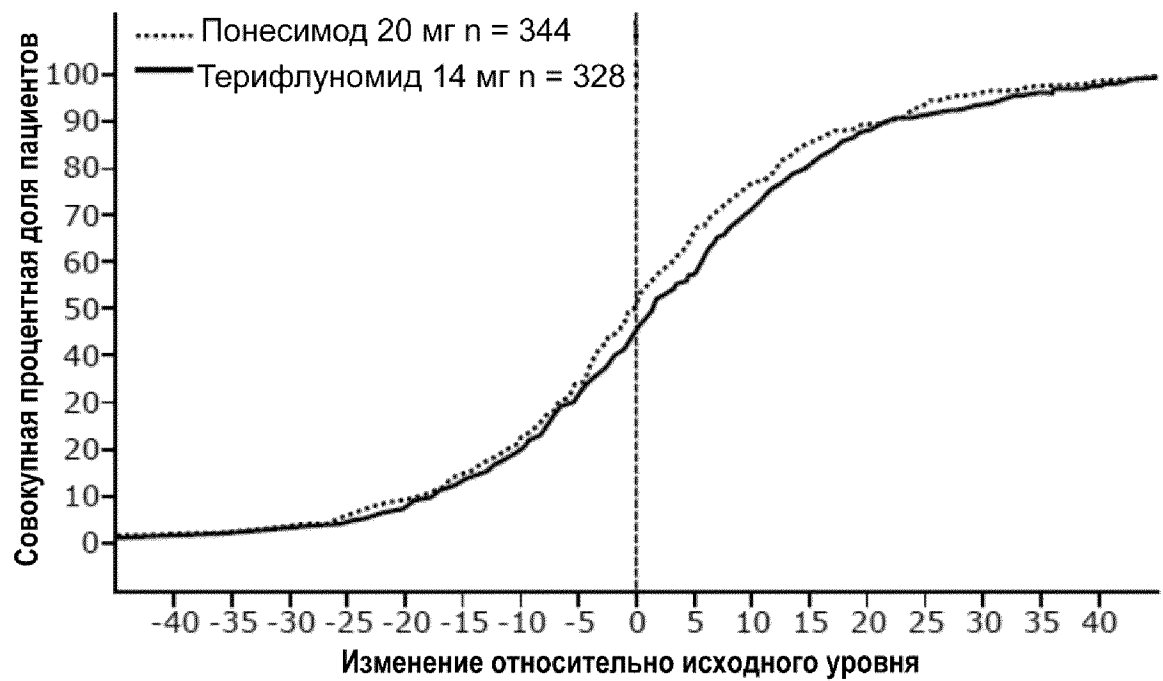




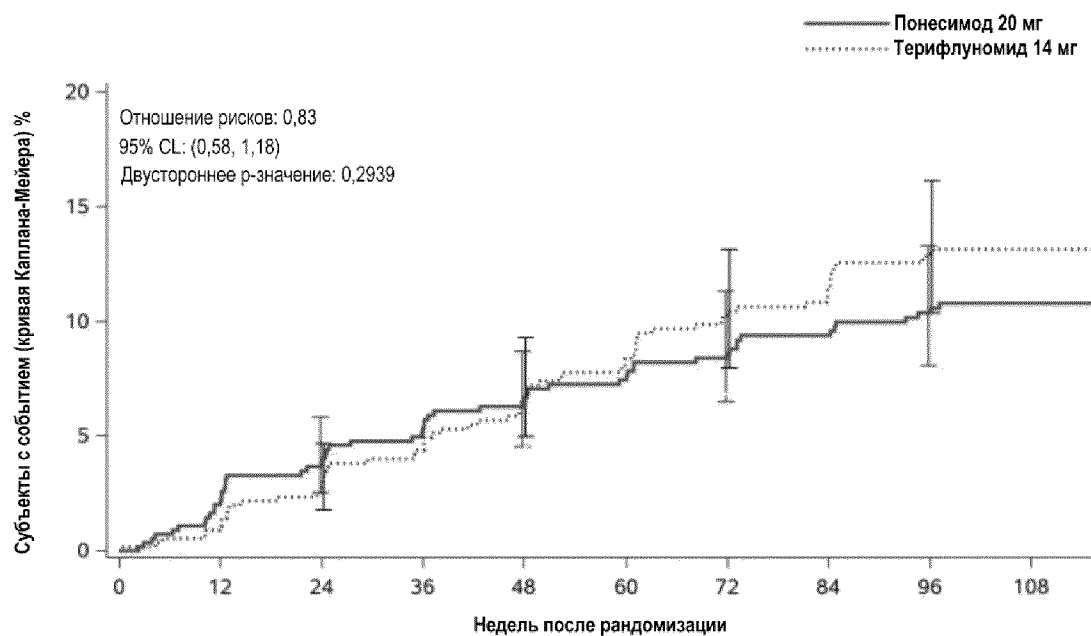
ФИГ. 2В



ФИГ. 3А



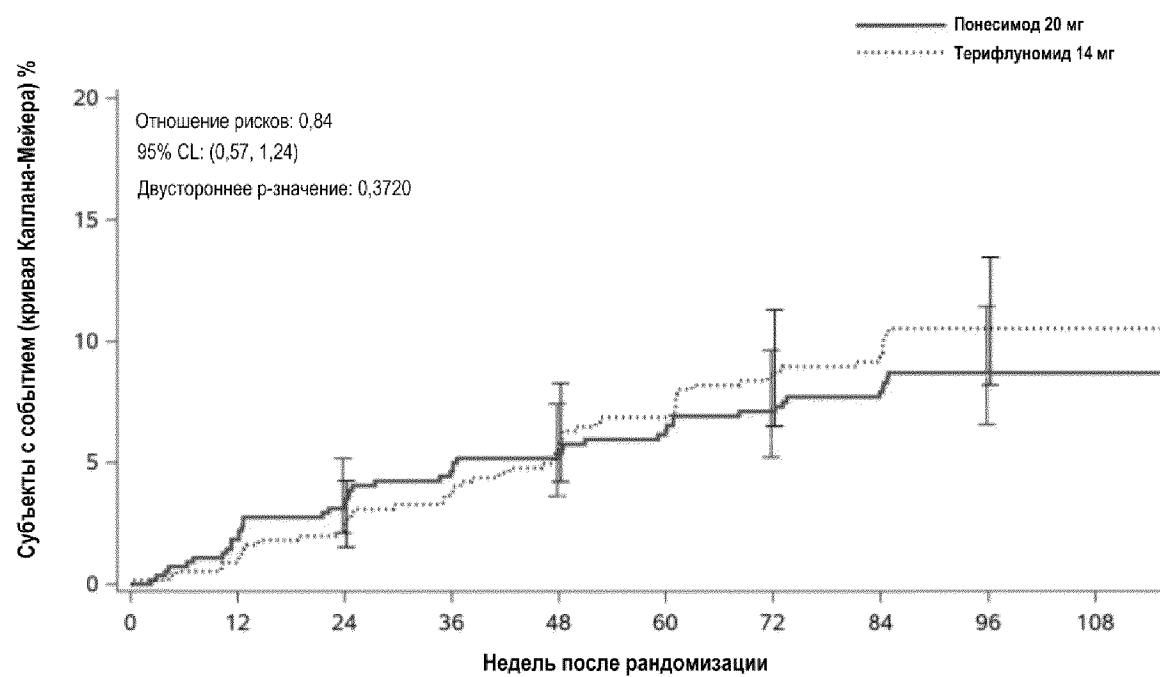
ФИГ. 3В



Понесимод 20 мг										
риск	567	533	517	503	492	480	469	458	449	315
события	0	12	21	29	34	41	46	50	55	57
цензурировано	0	22	29	35	41	46	52	59	63	195

Терифлуномид 14 мг										
риск	566	548	528	513	491	481	467	460	439	290
события	0	6	16	24	37	45	55	61	69	70
цензурировано	0	12	22	29	38	40	44	45	58	206

ФИГ. 4

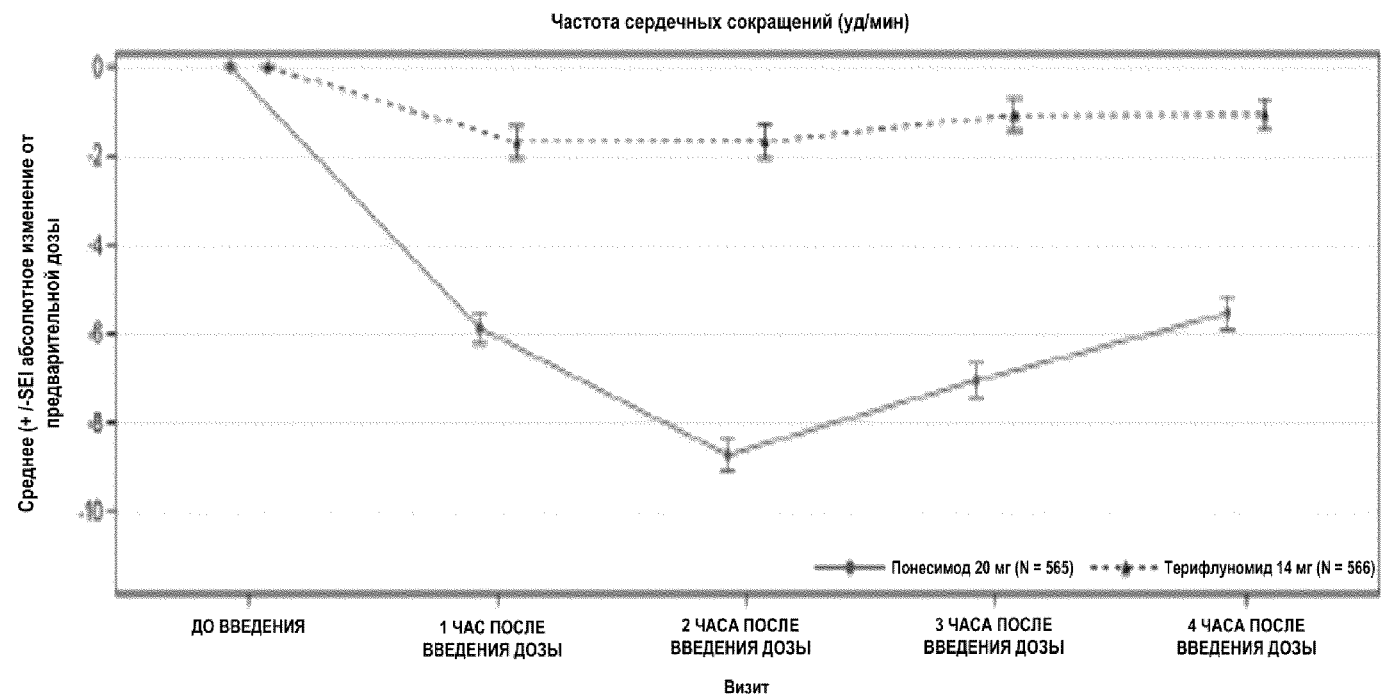


Понесимод 20 мг										
риск	567	534	519	506	497	486	475	464	451	318
события	0	10	18	25	28	34	38	42	46	46
цензурировано	0	23	30	36	42	47	54	61	70	203

Терифлуноид 14 мг										
риск	566	549	530	517	495	488	475	468	446	297
события	0	5	14	20	32	37	46	51	56	56
цензурировано	0	12	22	29	39	41	45	47	64	213

ФИГ. 5

ФИГ. 6



Число субъектов

Понесимод 20 мг

Терифлуноид 14 мг

562

561

561

560

561

565

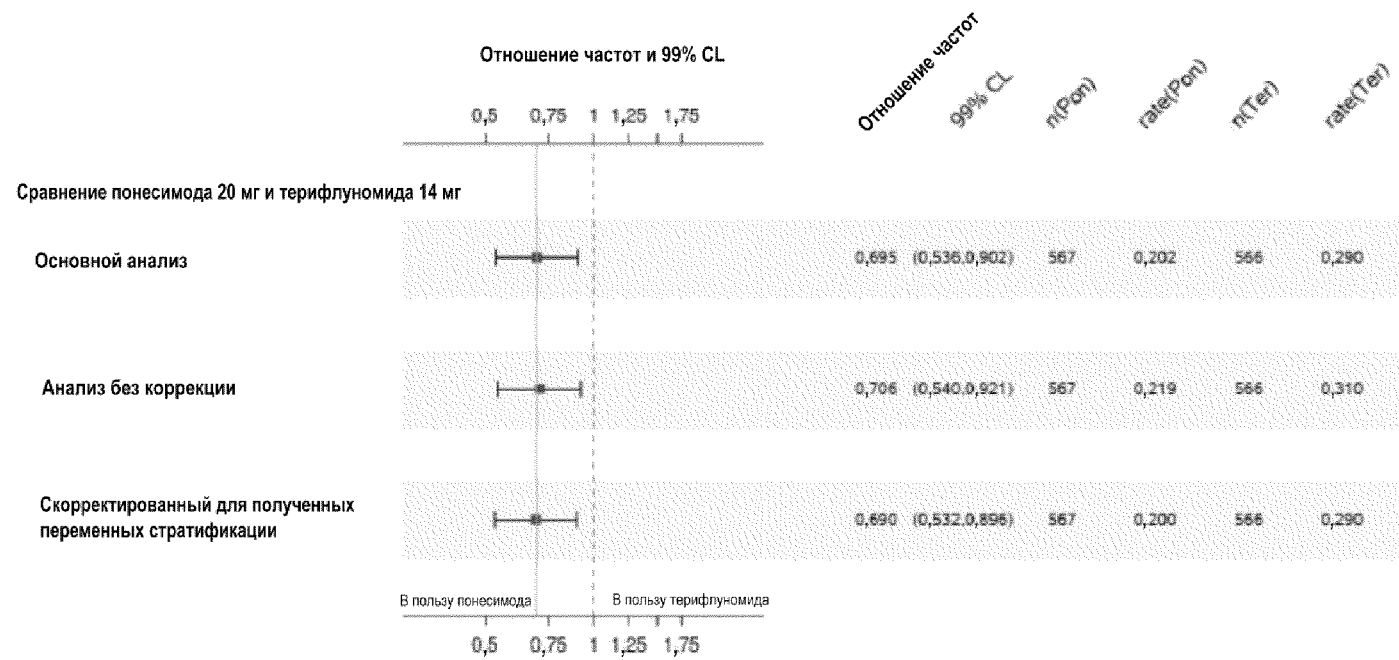
563

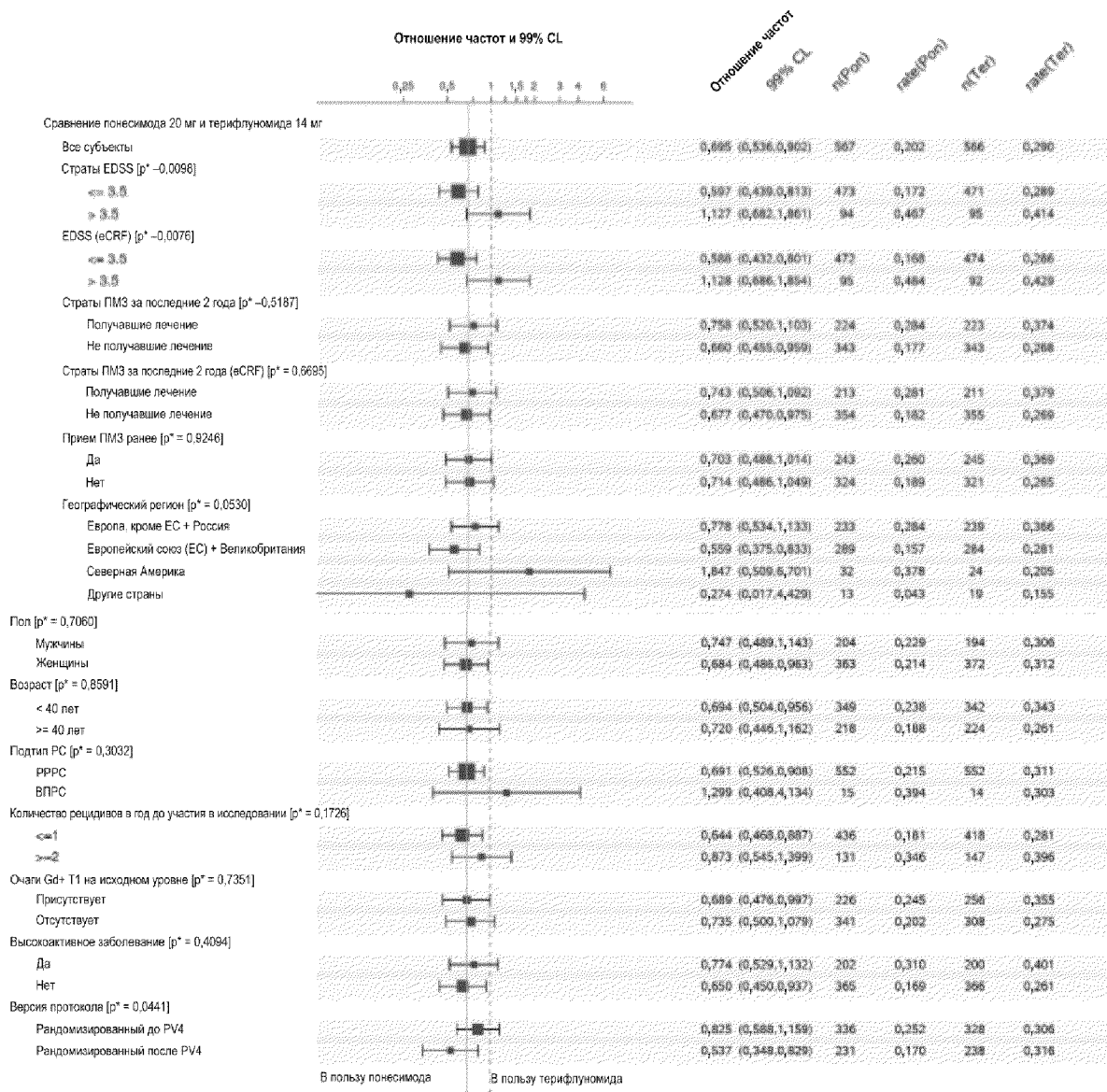
561

562

561

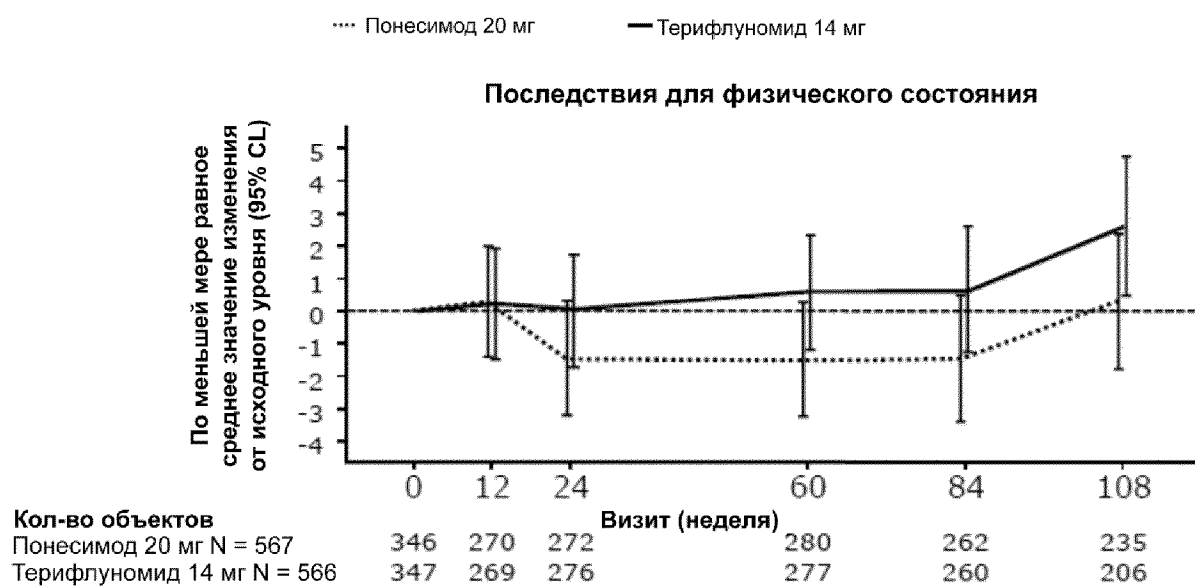
ФИГ. 7



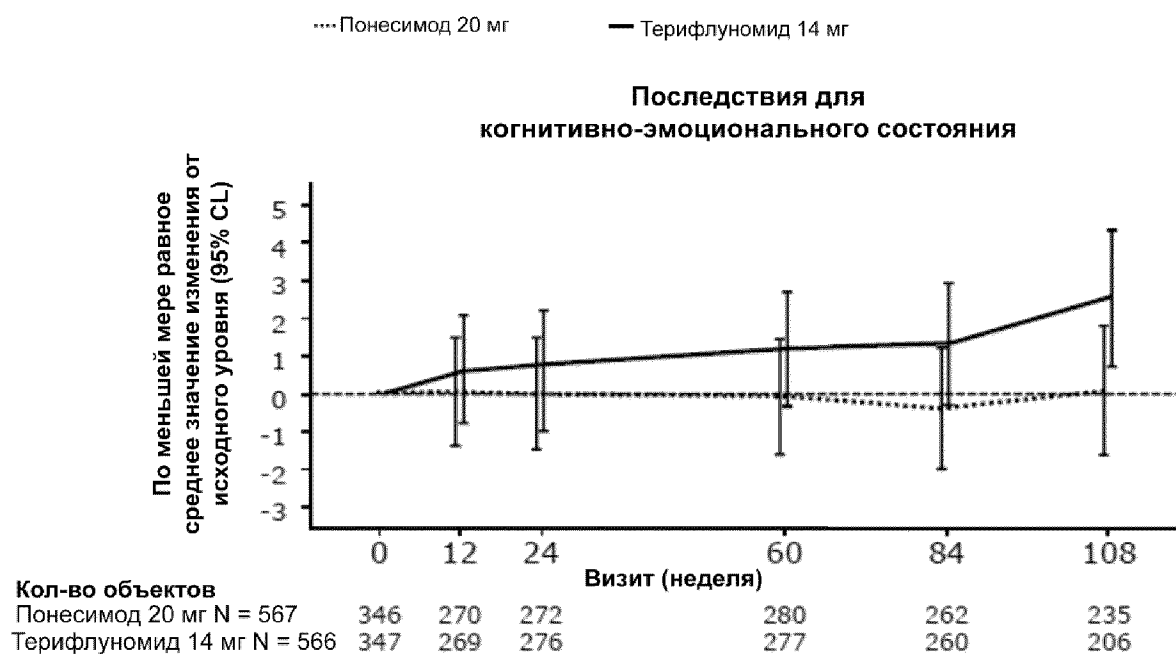


ФИГ. 8

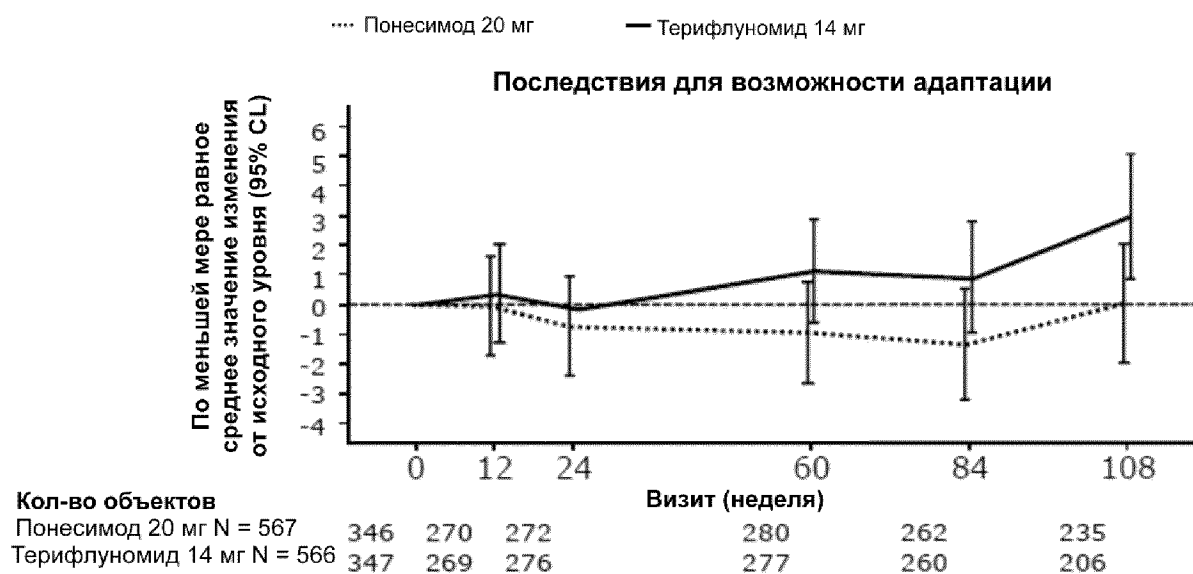
10/19



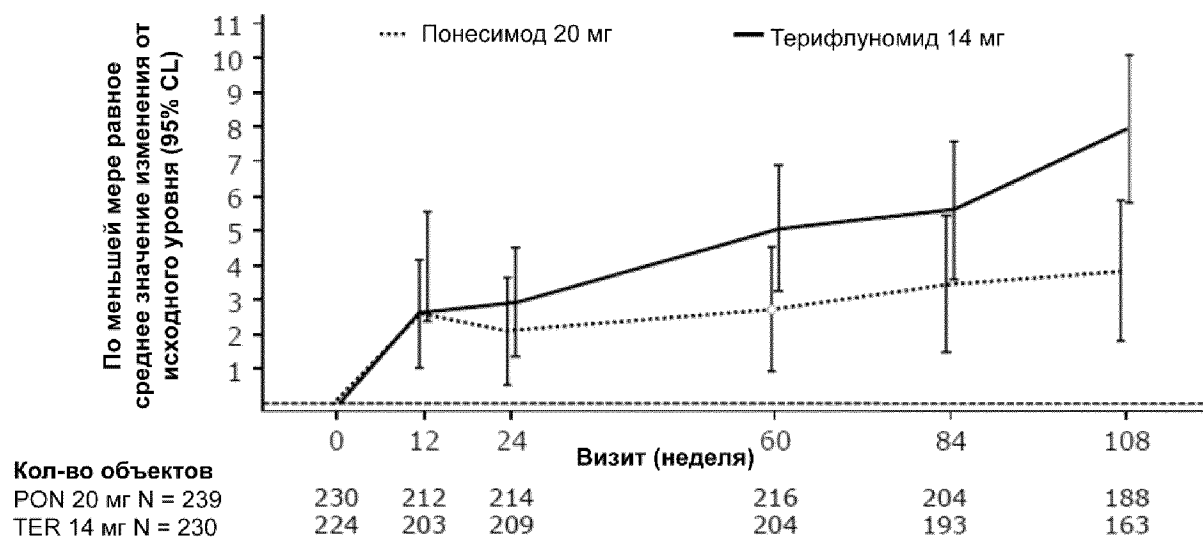
ФИГ. 9



ФИГ. 10

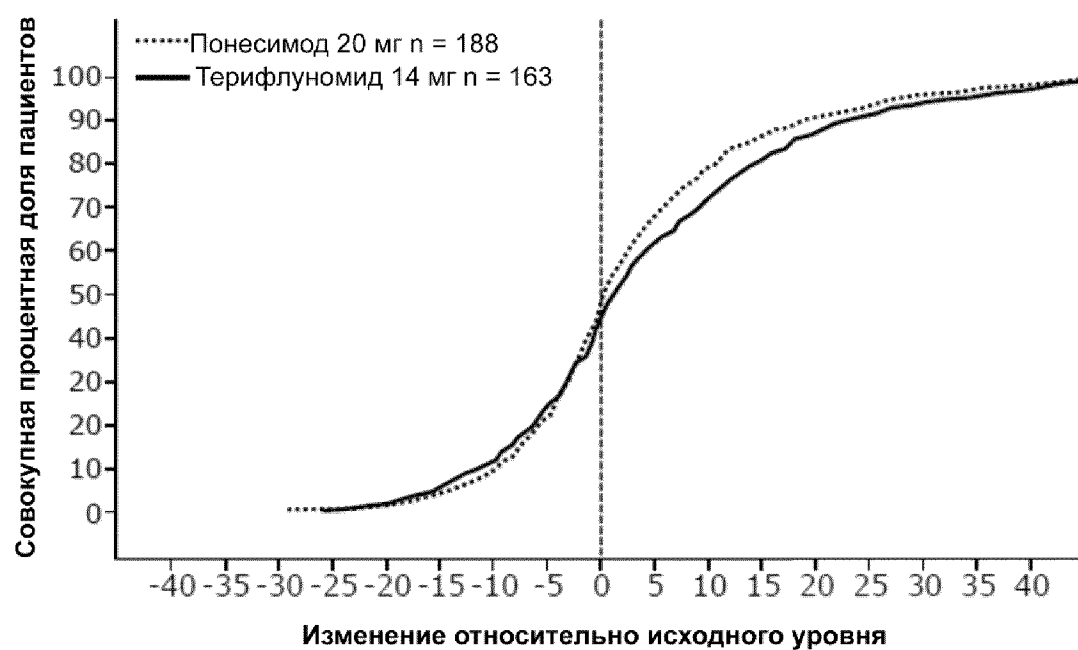


ФИГ. 11

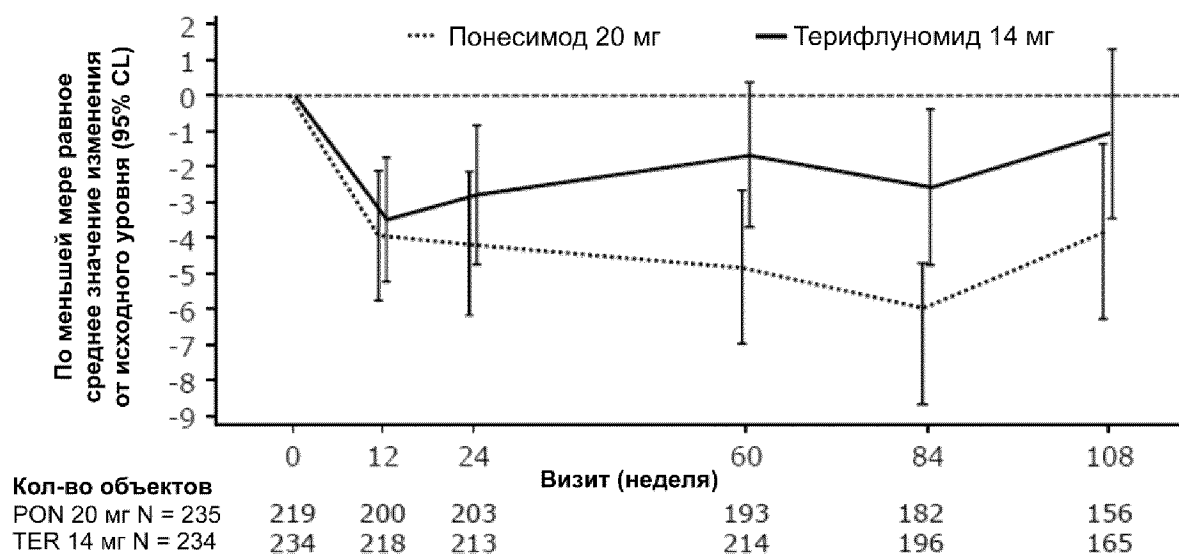


ФИГ. 12

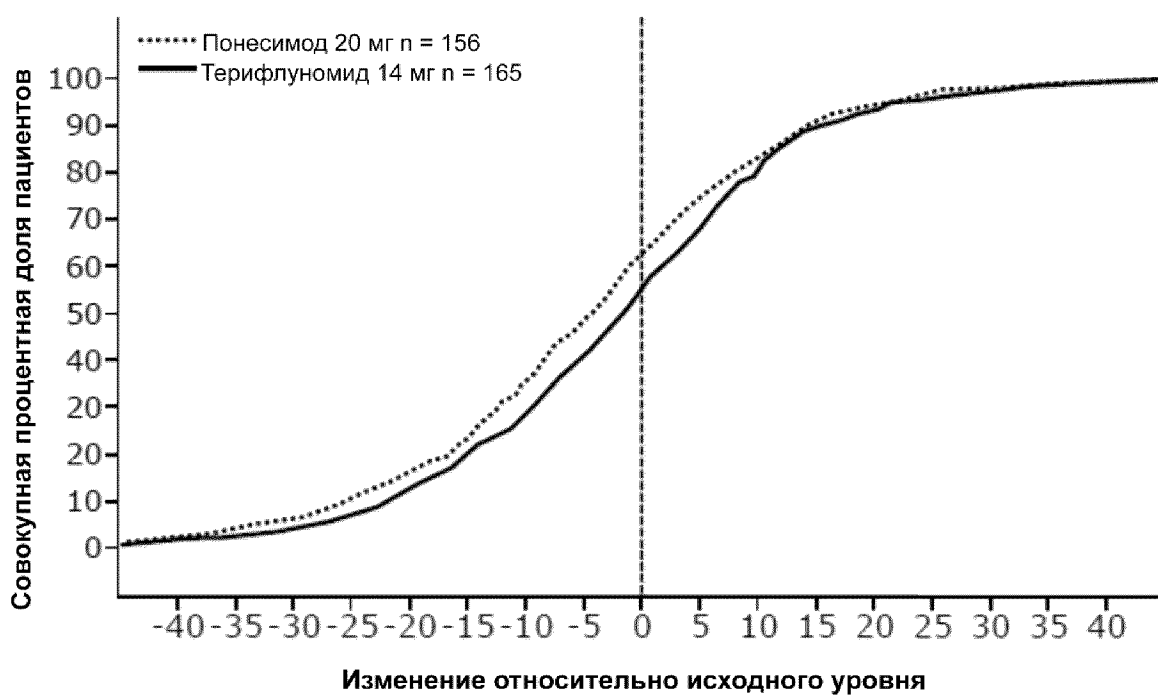
12/19



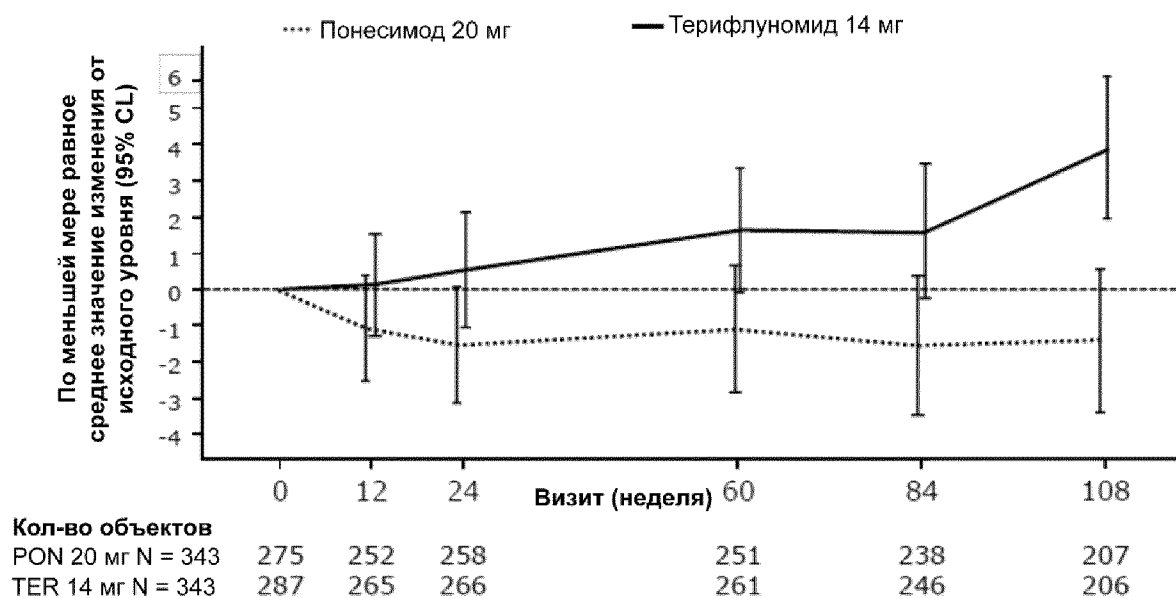
ФИГ. 13



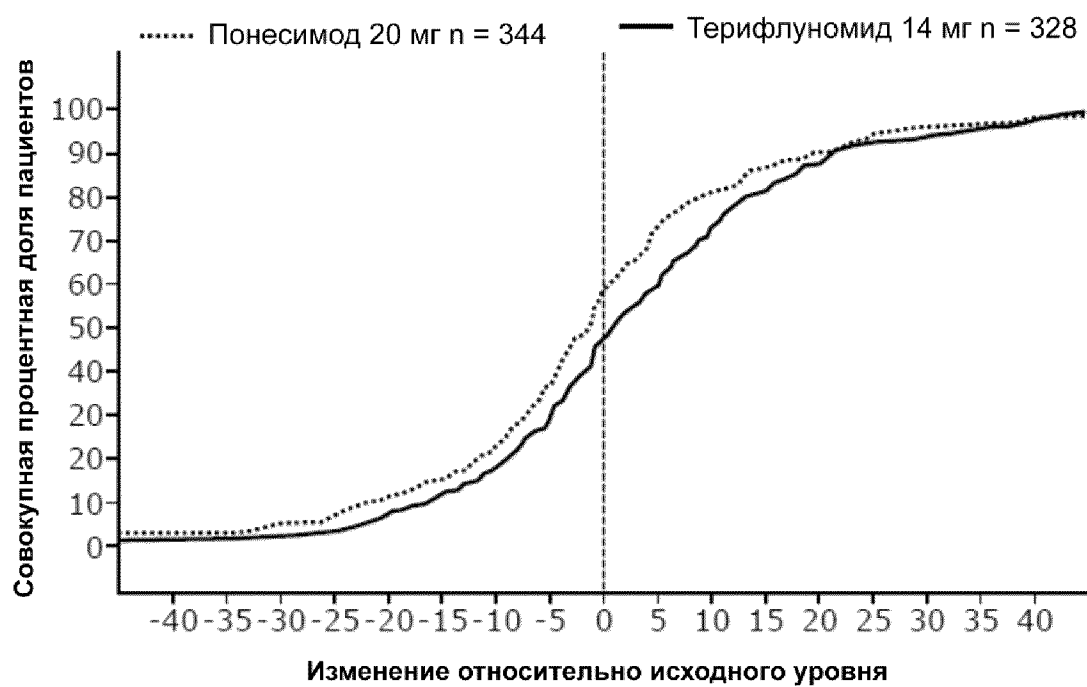
ФИГ. 14



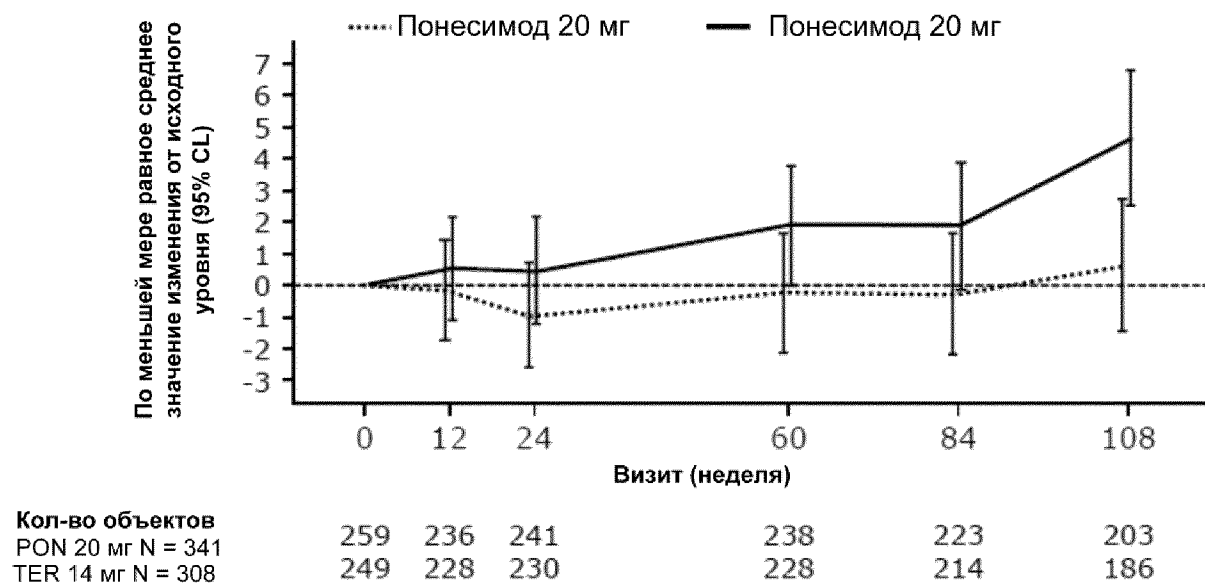
ФИГ. 15



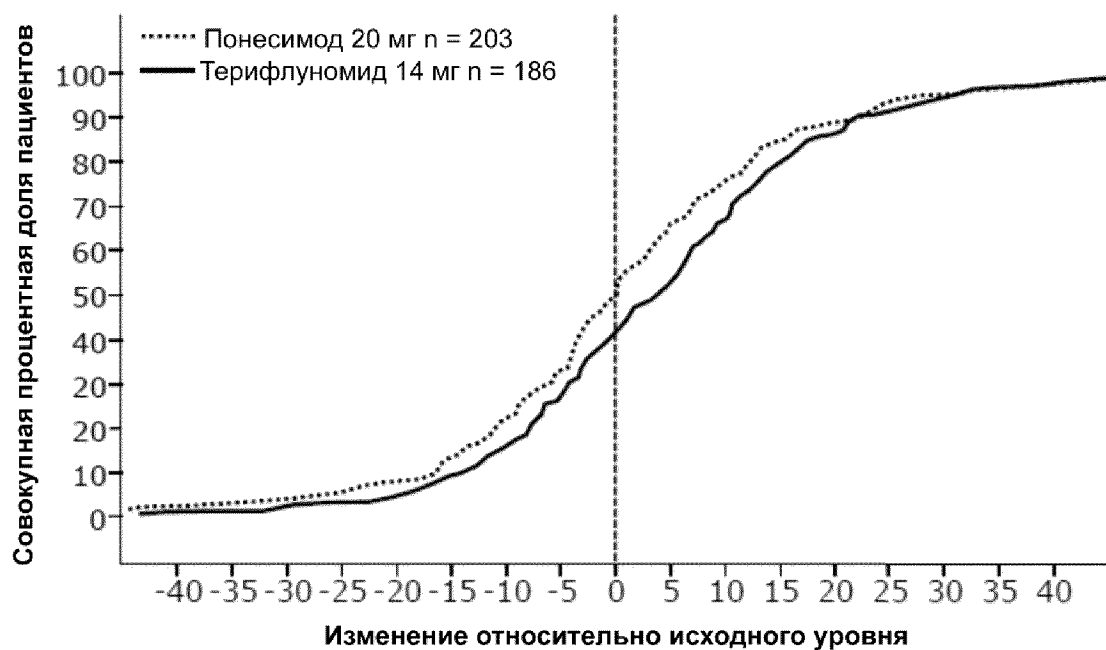
ФИГ. 16



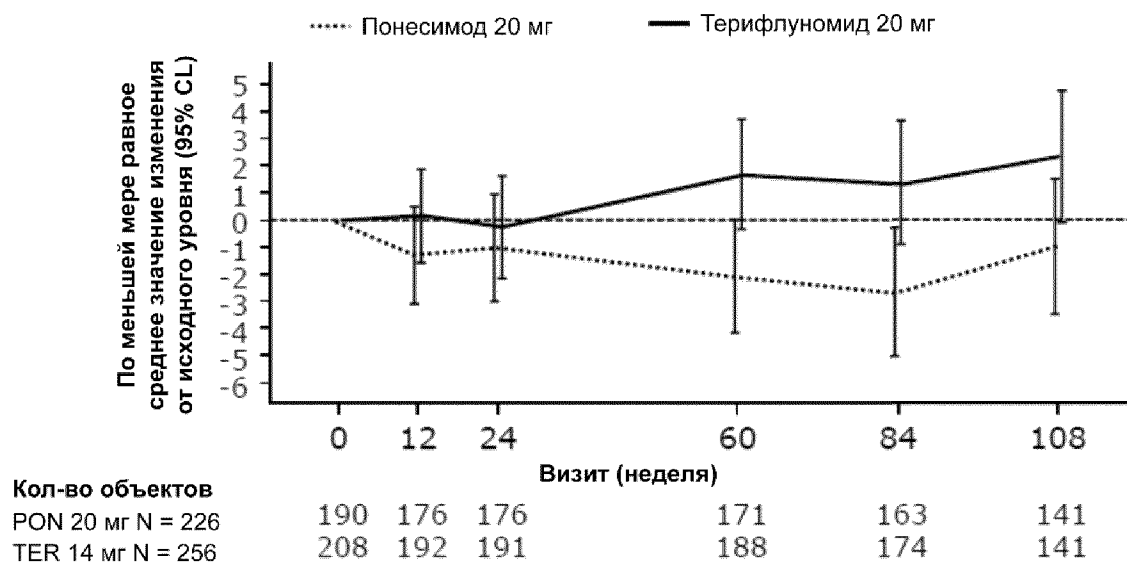
ФИГ. 17



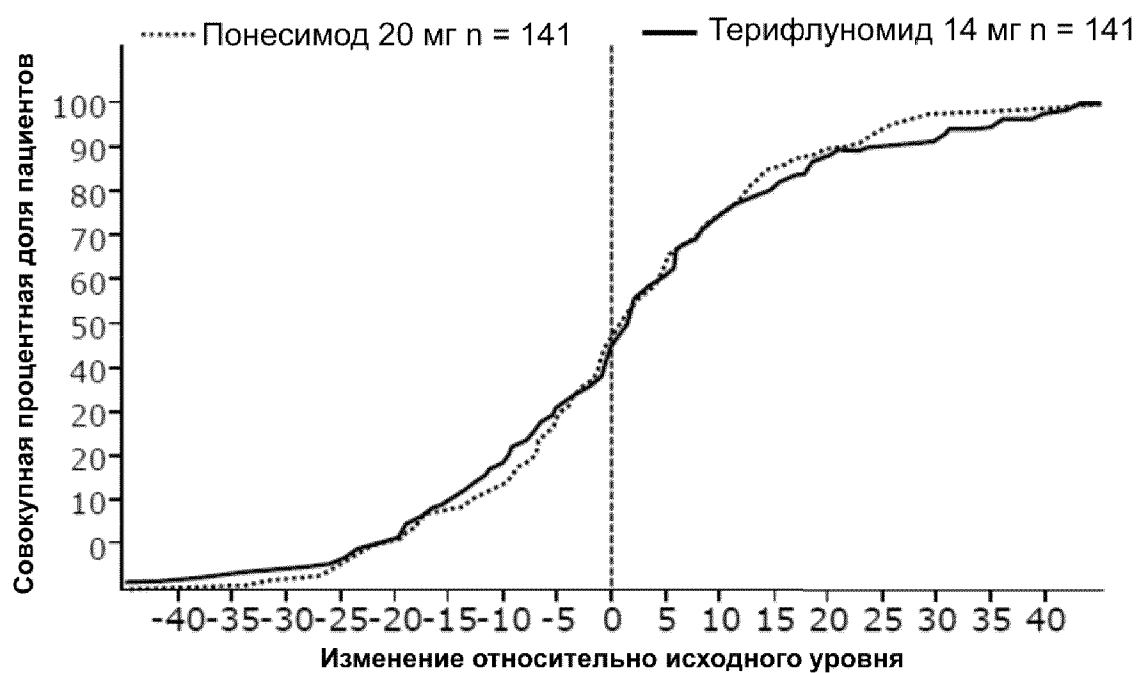
ФИГ. 18



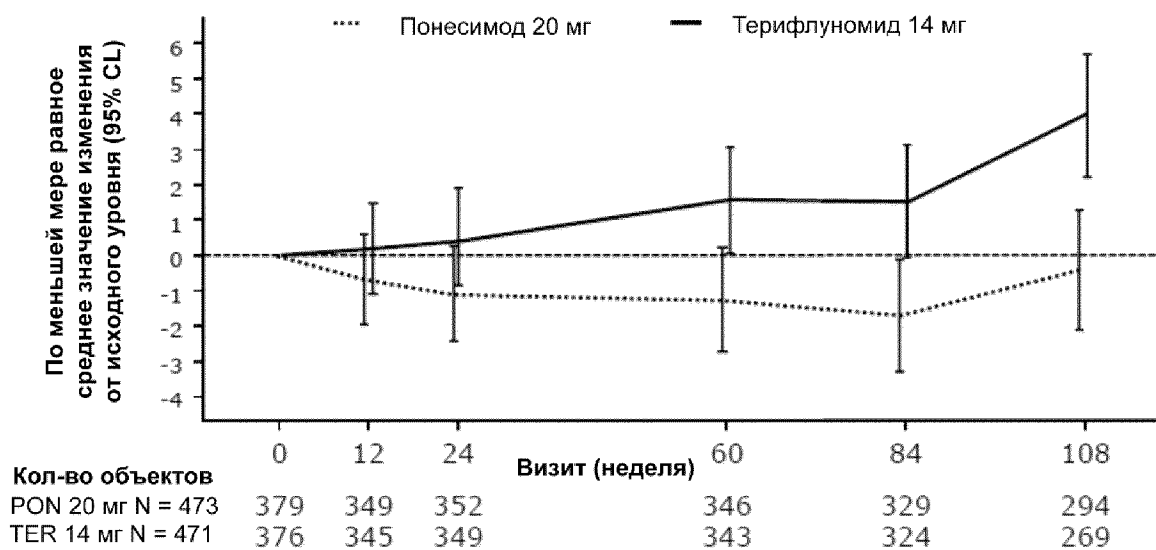
ФИГ. 19



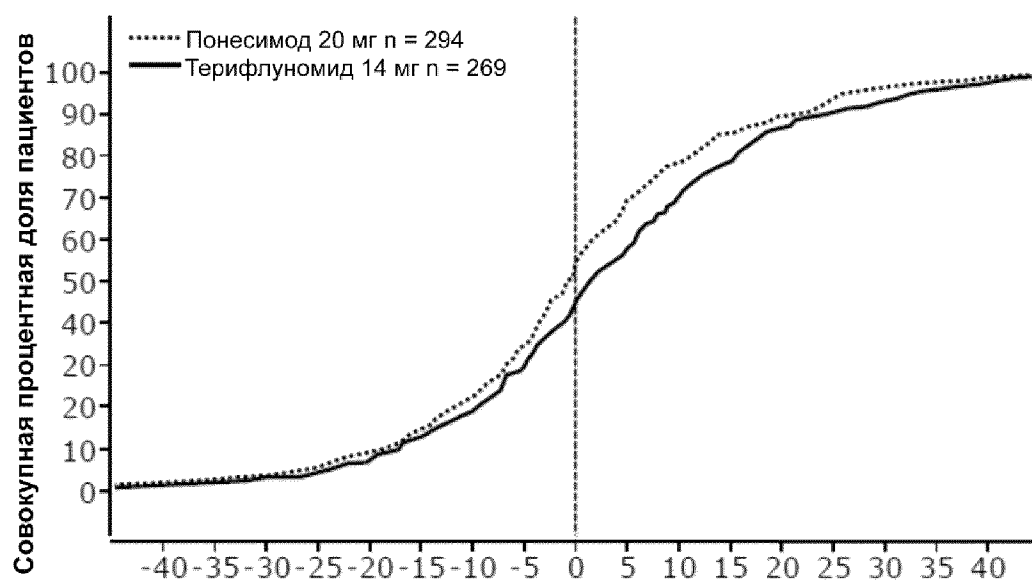
ФИГ. 20



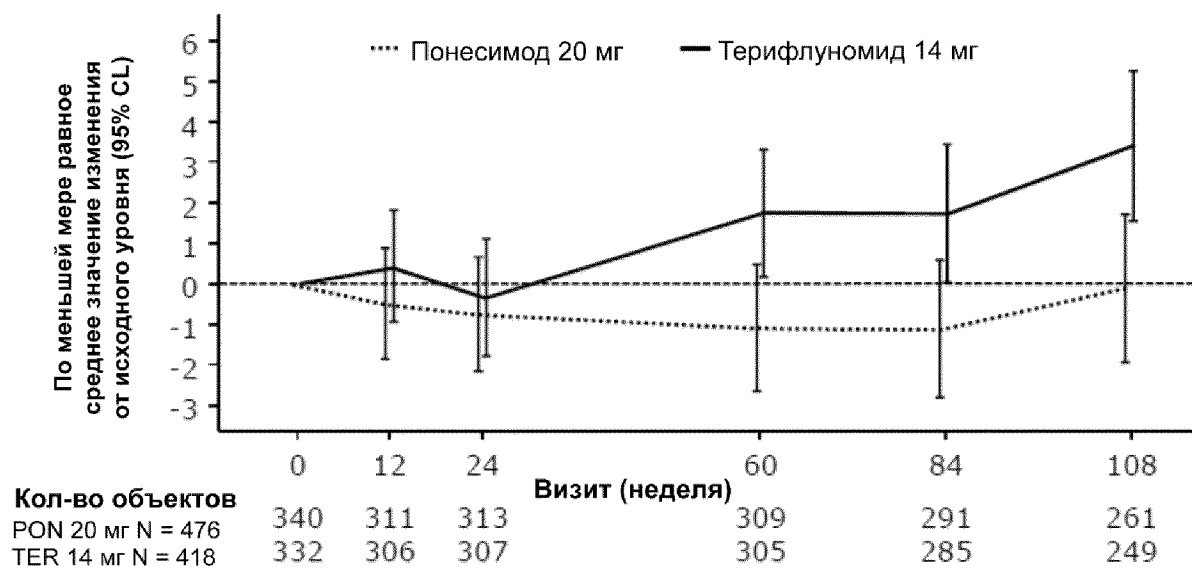
ФИГ. 21



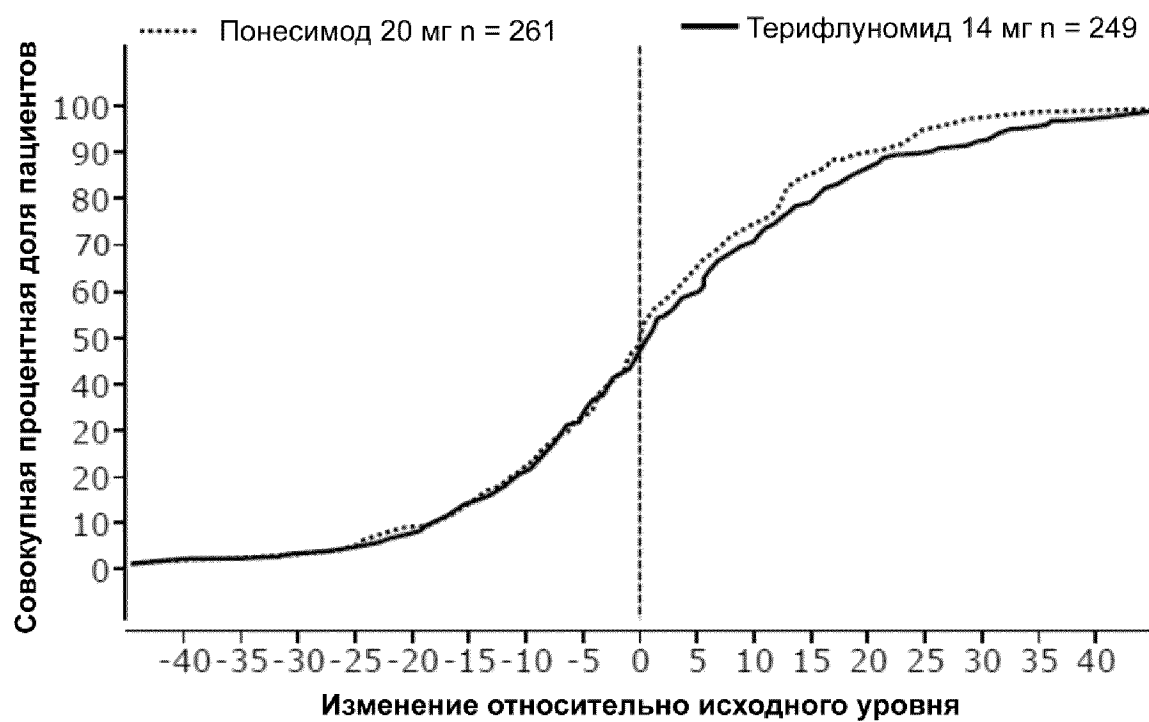
ФИГ. 22



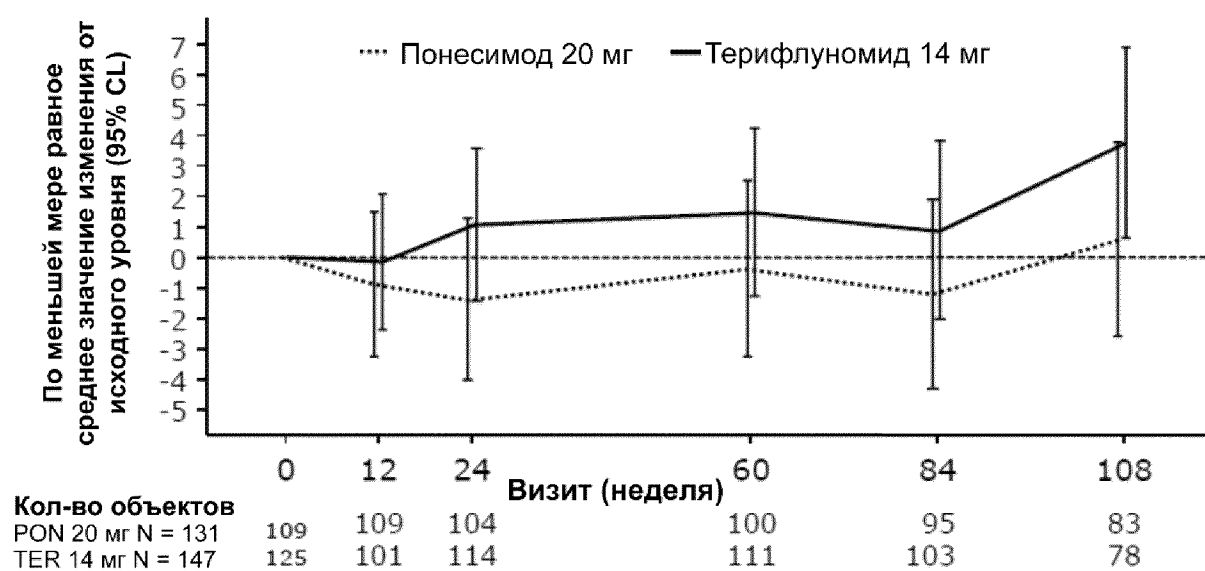
ФИГ. 23



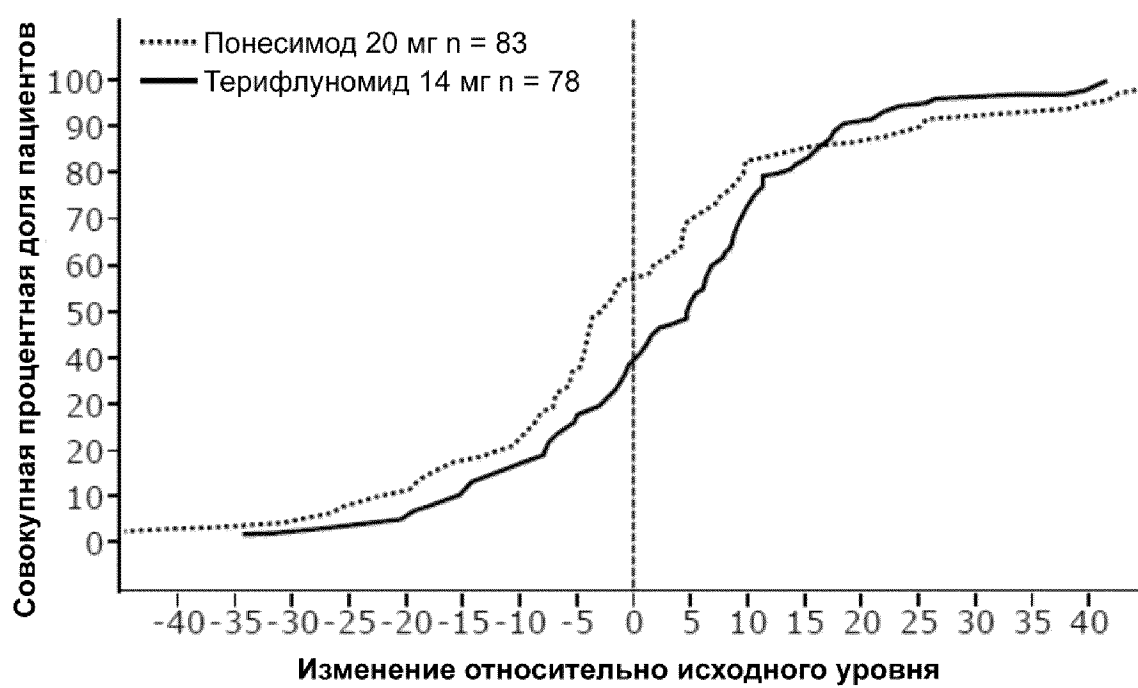
ФИГ. 24



ФИГ. 25



ФИГ. 26



ФИГ. 27