

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291780 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(51) Int. Cl. A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.04

(54) ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА ЭЛАФИБРАНОРОМ

(31) 20305124.8

(32) 2020.02.10

(33) EP

(86) PCT/EP2021/052710

(87) WO 2021/160519 2021.08.19

(71) Заявитель:
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:

Пети Стефани, Мутон Жюли (FR),
Дитрих Джули, Олхайе Омар (US),
Бирман Паскаль (FR)

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

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей Элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемую соль Элафибранора или GFT1007, для применения в лечении первичного билиарного холангита (ПБХ) не провоцируя и/или не ухудшая по меньшей мере одного нежелательного явления, ассоциированного с ПБХ.

A1

202291780

202291780

A1

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА ЭЛАФИБРАНОРОМ

Первичный билиарный холангит (ПБХ) (РВС)) представляет собой редкое, хроническое прогрессирующее заболевание печени аутоиммунной этиологии, характеризующееся повреждением внутрипеченочных желчных протоков, которое у нелеченных пациентов может прогрессировать до фиброза, цирроза печени, печеночной декомпенсации и смерти, если пациент не получит трансплантат печени. ПБХ диспропорционально поражает женщин, чем мужчин (приблизительно 10:1) и обычно диагностируется у пациентов в возрасте от 40 лет до 60 лет. В Европе, Северной Америке, Азии и Австралии частота и распространенность ПБХ составляет в диапазоне от 0,33 до 5,8 на 100000 жителей и от 1,91 до 40,2 на 100000 жителей, соответственно.

Более 60% вновь диагностированных случаев являются бессимптомными. У большинства бессимптомных пациентов симптомы появляются в течение 10 лет. Наиболее частыми симптомами ПБХ являются утомляемость и зуд (Crosignani A, et al., Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3313-3327). Механизмы, лежащие в основе таких симптомов, плохо изучены и не коррелируют со стадией заболевания или клиническими исходами.

ПБХ представляет собой одно из ведущих показаний к трансплантации печени. Несмотря на его редкость, ПБХ, следовательно, остается важной причиной инвалидизации в Западном мире. ПБХ также идентифицирован, как важный фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы.

ПБХ характеризуется холестазом, вызванным аутоиммунной деструкцией желчных канальцев с прогрессирующим нарушением тока желчи в печени. Это приводит к увеличению концентраций печеночноклеточных желчных кислот, которые являются токсичными для печени. Такое печеночноклеточное повреждение ассоциировано с местным воспалительным ответом, приводящим к раннему патологическому повышению уровня щелочной фосфатазы сыворотки (ЩФ). Действительно повышение уровня ЩФ ассоциировано с риском трансплантации печени или смерти, который в 2,0-2,5 раз выше, чем риск, ассоциированный с нормальными уровнями. Патологически повышенный уровень билирубина, который наблюдается позже при прогрессировании заболевания, также является сильным предиктором исходов, с риском трансплантации печени или смерти от 5,1 до 10,7 раз выше риска, ассоциированного с нормальными уровнями.

Единственными одобренными лекарственными средствами для лечения пациентов с ПБХ являются урсодезоксихолевая кислота (UDCA) и позднее Ocaliva® (обетихолевоая кислота, ОСА).

Было показано, что UDCA (урсодезоксихолевая кислота) улучшает уровни ЩФ и билирубина и замедляет гистологическое прогрессирование, посредством этого увеличивая время выживаемости без трансплантата печени. Однако, до 40% UDCA-леченных пациентов имеют субоптимальный ответ (Ali AH, et al., Orphan drugs in development for

primary biliary cirrhosis: challenges and progress. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. 2015;5:83-97). Было показано, что ЩФ остается повышенной у до 70% пациентов, которые в настоящее время получают или не переносят UDCA (Lammers WJ, et al., Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014; 147(6):1338-1349.). Такие пациенты остаются в состоянии риска прогрессирования заболевания и длительных нежелательных клинических исходов. В настоящее время 44% получающих UDCA пациентов прогрессируют до трансплантации печени или смерти в течение 15 лет.

Обетихоловая кислота (OCA), для которой было показано снижение ЩФ, недавно была одобрена в нескольких странах в качестве терапии второй линии для лечения ПБХ в качестве монотерапии у взрослых, не способных переносить UDCA, или в комбинации с UDCA у взрослых с неадекватным ответом на UDCA. Снижение уровня ЩФ принимают в качестве особенно важного суррогатного маркера для лечения ПБХ, и в последнее время используют в качестве основы для условного одобрения на рынке OCA для этого показания.

Однако, выраженный зуд сообщали для OCA (Nevens F, et al., A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-643) и улучшение выживаемости или симптомов, связанных с заболеванием, не было пока установлено.

Рассматривая проблемы эффективности и переносимости для доступных в настоящее время вариантов лечения, существует нерешенная необходимость в терапевтических вариантах для пациентов с ПБХ, позволяющих лечить ПБХ, не провоцируя или не ухудшая вторичных эффектов лечения.

Элафибранор (2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропановая кислота) представляет собой лекарственное средство, в настоящее время тестируемое в важнейшем исследовании III фазы для лечения неалкогольного стеатогепатита. Элафибранор также оценивали в исследовании II фазы для лечения ПБХ. Результаты II фазы на ПБХ показывают, что среднее относительное изменение (%) от исходного до конечной точки ЩФ сыворотки составило -48,3% для элафибранора группы лечения 80 мг, -40,6% для группы лечения элафибранор 120 мг, и 3,2% для плацебо. Абсолютное изменение от исходного ЩФ сыворотки статистически значимо отличалось от плацебо в конечной точке для группы лечения элафибранором 80 мг ($p < 0,001$) и группы лечения элафибранором 120 мг.

Следовательно, лечение элафибранором приводило к постоянному статистически значимому снижению уровня ЩФ плазмы от исходного при сравнении с плацебо. Более того, Элафибранор является безопасным и хорошо переносится пациентами.

Следовательно, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из элафибранора, GFT1007, фармацевтической соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007 для применения в лечении ПБХ, не провоцируя и/или не ухудшая по меньшей мере одного нежелательного явления, ассоциированного с ПБХ. В определенном варианте осуществления изобретения

нежелательным явлением является зуд.

Изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из элафибранора, GFT1007, фармацевтической соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007, для применения в способе лечения ПБХ у пациента, имеющего ПБХ с зудом.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из элафибранора, GFT1007, фармацевтической соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007, для применения в способе лечения ПБХ, не провоцируя и/или не ухудшая зуд у пациента, имеющего ПБХ с зудом.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из элафибранора, GFT1007, фармацевтической соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007, для применения в способе лечения ПБХ и для снижения интенсивности или выраженности зуда у пациента, имеющего ПБХ.

Изобретение также относится к способу лечения ПБХ, не провоцируя и/или не ухудшая по меньшей мере одно нежелательное явление, ассоциированное с ПБХ у пациента, нуждающегося в этом, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества элафибранора, GFT1007, или фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007. В определенном варианте осуществления изобретения нежелательным явлением является зуд.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения ПБХ у пациента, имеющего ПБХ с зудом, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбираемого из элафибранора, GFT1007, фармацевтически приемлемой соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007.

Изобретение также относится к способу лечения ПБХ у пациента, имеющего ПБХ с зудом, не провоцируя и/или не ухудшая зуд, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбираемого из элафибранора, GFT1007, фармацевтической соли элафибранора или фармацевтически приемлемой соли GFT1007.

Изобретение также относится к способу лечения ПБХ и для уменьшения интенсивности или выраженности зуда у пациента, имеющего ПБХ, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, выбираемого из элафибранора, GFT1007, фармацевтической соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007.

Элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемая соль элафибранора или GFT1007 могут быть рецептированы в фармацевтической композиции. В определенном варианте осуществления изобретения элафибранор или его фармацевтическую соль рецептируют в фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция, используемая в изобретении, может содержать одно или несколько эксципиентов или носителей, применимых в фармацевтическом контексте

(например, солевые растворы, физиологические растворы, изотонические растворы и др., совместимые с фармацевтическим применением и хорошо известные обычному специалисту в области техники). Такая композиция также может содержать одно или несколько средств или носителей, выбираемых из диспергирующих средств, растворителей, стабилизаторов, консервантов, и др. Средствами или носителями, применимыми для таких композиций (жидкие и/или инъекционные и/или твердые) являются предпочтительно метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, полисорбат 80, маннит, желатин, лактоза, растительные масла, гуммиарабик, липосомы и др. Элафибранор или GFT1007 могут быть рецептированы для энтерального или парентерального введения. Например, элафибранор или GFT1007 могут быть рецептированы для перорального, внутрисосудистого (например, внутривенного или интраартериального), внутримышечного, интраперитонеального, подкожного, трансдермального или назального введения. Фармацевтическая композиция может быть твердой или жидкой лекарственной формой. Иллюстративные композиции включают, без ограничения, инъекционные суспензии, или суспензии для перорального употребления, гель, масло, пилюлю, таблетку, суппозиторий, порошок, гелевую капсулу, капсулу, аэрозоль, мазь, крем, пластырь или средства или галеновы формы для пролонгированного и/или замедленного введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения используют GFT1007, активный метаболит элафибранора. GFT1007 представляет собой 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановую кислоту. Ее свойства и синтез описаны в заявке PCT WO2007/147879, где его называют как соединение 1.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция по изобретению может содержать стереоизомер элафибранора, GFT1007, или фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007.

Сtereoизомер представляет собой изомерное соединение, которое имеет такую же молекулярную формулу и последовательность связанных атомов, но отличается по 3D-мерной ориентации его атомов в пространстве. Stereoизомеры включают энантиомеры, диастереоизомеры, цис-транс и E-Z изомеры, конформеры и таутомеры.

Элафибранор или GFT1007 могут быть рецептированы в качестве фармацевтически приемлемой соли, особенно кислой или основной соли, совместимой с фармацевтическим применением. Соли элафибранора или GFT1007, используемые в настоящем описании, включают фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот, фармацевтически приемлемые аддитивные соли оснований, фармацевтически приемлемые соли металлов, соли аммония и алкилированного аммония. Такие соли могут быть получены во время финальной стадии очистки соединения или посредством включения соли в предварительно очищенное соединение.

В частности, “фармацевтически приемлемые соли” включают соли неорганических, а также органических кислот. Противоионы могут быть выбраны из следующего неисключающего списка: аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, трет-бутиламин

(эрбумин), гидроксид кальция, гидроксид холина, деанол, диэтаноламин (2,2'-минобис(этанол), диэтиламин, эполамин (1-(2-гидроксиэтил)пирролидин), 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин (2-аминоэтанол), этилендиамин, глицин, гидрабамин, 1Н-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, меглюмин (N-метил-глюкамин), 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, гидроксид натрия, триэтаноламин (2,2',2"-нитрило-трис(этанол)), трометамин, гидроксид цинка, в частности трометамин, калий, натрий, бенетамин, бензатин, L-аргинин, этаноламин, меглюмин, глицин, эрбумин, L-лизин, эполамин, холин, предпочтительно трометамин, калий, натрий, бенетамин, бензатин, L-аргинин, более предпочтительно трометамин, калий, натрий, L-аргинин, в частности трометамин.

В определенных вариантах осуществления изобретение включает L-аргинин, бенетамин, бензатин, трет-бутиламин (эрбумин), кальций, холин, деанол, диэтаноламин (2,2'-иминобис(этанол), диэтиламин, эполамин (1-(2-гидроксиэтил)пирролидин), 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин (2-аминоэтанол), этилендиамин, глицин, гидрабамин, 1Н-имидазол, L-лизин, магний, меглюмин (N-метил-глюкамин), 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, калий, натрий, триэтаноламин (2,2',2"-нитрило-трис(этанол)), трометамин или цинковая соль элафибранора или GFT1007. В дополнительном определенном варианте осуществления изобретения элафибранор или GFT1007 выбирают из соли элафибранора или GFT1007 и трометамина, калия, натрия, L-аргинина, бенетамина, бензатина, этаноламина, меглюмина, глицина, эрбумина, L-лизина, холина, эполамина, магния или 2-амино-2-метилпропан-1-ола.

Как используется в настоящем описании термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству элафибранора или GFT1007, которое предотвращает, устраняет или уменьшает ПБХ и одно из его нежелательных явлений, в частности количество элафибранора или GFT1007, которое предотвращает, устраняет или уменьшает ПБХ и зуд. В частности, количество фармацевтической соли элафибранора или GFT1007 обозначает количество свободной формы элафибранора или GFT1007 в его фармацевтической соли.

Вводимое количество может быть адаптировано специалистом в области техники. В частности, дозы и схемы введения могут быть функцией стадии и тяжести ПБХ и/или зуда, которые лечат, а также массы, возраста и общего состояния здоровья пациента, которого лечат, а также мнения врача.

В определенном варианте осуществления изобретения элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемая соль элафибранора или GFT1007 вводят в дозе, варьирующейся от 10 мг до 200 мг на введение, предпочтительно от 80 мг до 120 мг на введение. В дополнительном определенном варианте осуществления изобретения элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемую соль элафибранора или GFT1007 вводят в дозе 80 мг на введение. В другом определенном варианте осуществления изобретения элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемая элафибранора или GFT1007 вводят в дозе 120 мг на введение.

В еще одном варианте осуществления изобретения элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемую соль элафибранора или GFT1007 или фармацевтическую композицию, содержащую указанное, вводят перорально. Предпочтительно, элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемую соль элафибранора или GFT1007, или фармацевтическую композицию, содержащую указанное, перорально вводят один раз в сутки.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой твердую лекарственную форму, такую как таблетка. В дополнительном определенном варианте осуществления изобретения указанная таблетка включает от 10 мг до 200 мг элафибранора, GFT1007 или фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007, например, от 80 мг до 120 мг элафибранора, GFT1007 или фармацевтической соли элафибранора или GFT1007. Например, таблетка может включать 80 мг элафибранора или GFT1007 или фармацевтической соли элафибранора или GFT1007 или 120 мг элафибранора или GFT1007 или фармацевтической соли элафибранора или GFT1007.

В еще одном варианте осуществления изобретения таблетку, содержащую 80 мг элафибранора или GFT1007, перорально вводят один раз в сутки.

В еще одном варианте осуществления изобретения таблетку, содержащую 120 мг элафибранора или GFT1007, перорально вводят один раз в сутки.

В определенном варианте из всех вариантов, описанных выше, соединением является элафибранор или его фармацевтически приемлемая соль. В еще дополнительном варианте осуществления определенного варианта из всех вариантов, описанных выше, соединением является элафибранор.

ПОДПИСИ К ЧЕРТЕЖАМ

Фиг. 1: Относительное изменение от исходного значения щелочной фосфатазы сыворотки в конечной точке - первичная конечная точка эффективности - основной и дополнительные анализы

ЩФ=щелочная фосфатаза; ANCOVA=ковариационный анализ; CI=доверительный интервал; ЕОТ=окончание лечения; SD=стандартное отклонение; trt=лечение.

^a Непараметрический ANCOVA на основе рандомизации с исходной ЩФ в качестве коварианта. р-значения рассчитывали под нулевой гипотезой (на основании ре-рандомизации), тогда как вероятности и ДИ рассчитывали под альтернативной гипотезой (на основании повторных случайных образцов).

^b ANCOVA с исходной ЩФ в качестве коварианта и без эффекта взаимодействия.

Фиг. 2: Средние значения щелочной фосфатазы от исходного до недели 12 по группе лечения

Фиг. 3: Среднее относительное изменение от исходного до недели 12 щелочной фосфатазы по группе лечения

Фиг. 4: Абсолютное и относительное изменение от исходного по визуальной аналоговой шкале зуда

ЕОТ=завершение лечения; SD=стандартное отклонение; VAS=визуальная аналоговая шкала.

Фиг. 5: Среднее относительное изменение от исходного уровня до недели 12 по VAS зуда

Фиг. 6: Абсолютное и относительное изменение от исходного до конечной точки в домене зуда опросника по качеству жизни ПБХ-40

ЕОТ=завершение лечения;

SD=стандартное отклонение;

VAS=визуальная аналоговая шкала.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Включение

Исследование было двойное слепое, рандомизированное, в параллельных группах, плацебо-контролируемое исследование 2 фазы, созданное для оценки эффективности и безопасности элафибранора в дозах 80 мг или 120 мг в сутки по сравнению с плацебо во взрослой популяции с ПБХ. Данное исследование было спланировано для рандомизации приблизительно 45 пациентов в три группы лечения в соотношении 1:1:1 (элафибранор 80 мг, элафибранор 120 мг, или плацебо).

С целью участия в исследовании все пациенты должны были соответствовать всем следующим критериям:

- мужчина или женщина в возрасте от 18 до 75 лет
- имеет определенный или вероятный диагноз ПБХ, продемонстрированный наличием по меньшей мере 2 из следующих 3 диагностических факторов:
 - анамнез повышения уровня ЩФ в течение по меньшей мере 6 месяцев
 - положительный титр антимитохондриальных Ab ($> 1/40$ на иммунофлуоресценции или положительные противовоспалительные макрофаги по иммуноферментному анализу) или положительные ПБХ-специфические антинуклеарные антитела
 - биопсия печени, соответствующая ПБХ
- Имеет ЩФ $\geq 1,67 \times$ (верхняя граница нормы - 104 Ед/л для женщин)
- получали UDCA в течение по меньшей мере 12 месяцев (стабильная доза в течение 6 месяцев) до визита скрининга.

Более того с целью соответствия включению в исследование, ни один из следующих критериев не должен наблюдаться у пациента:

- Имеет в анамнезе или в настоящее время другое сопутствующее заболевание печени, включая:
 - положительный поверхностный антиген к гепатиту В (HBsAg) на скрининге
 - положительная РНК вируса гепатита С (HCV)
 - алкогольное заболевание печени
 - первичный склерозирующий холангит
 - диагностированный аутоиммунный гепатит (АИТ), или “АИТ-ПБХ перекрестный синдром”

- неалкогольный стеатогепатит, подтвержденный биопсией
- известный анамнез дефицита альфа-1 антитрипсина или других метаболических форм хронической болезни печени
- синдром Жильбера

Участие пациентов планировалось максимально в течение 20 недель. Настоящее исследование включало 3 периода: период скрининга, период лечения, и период наблюдения. Период скрининга (неделя -4 до неделя -1) предшествовал 12-недельному периоду двойного слепого лечения.

Средний возраст при включении в исследование составил 59,1 лет, с минимальным возрастом 40 и максимальным 74 года. Пол был диспропорционален, с 95,6% женщин. Большинство пациентов были белыми (97,8%) и не латиноамериканцами (77,8%). Средний ИМТ исходно составил 26,9 кг/м² (минимум 19,1 кг/м², максимум 39,7 кг/м²). Среди пациенток женщин, 11,1% были детородного возраста; и оставшиеся пациентки женщины были в постменопаузе (78,9%) или хирургически стерильными (21,1%). 3 группы лечения имели сходные демографические и исходные характеристики, которые были характерными для популяции клинического ПБХ.

Пример 2: Конечные точки

Переносимость и безопасность перорального введения элафибранора один раз в сутки в дозах 80-мг и 120-мг у пациентов с ПБХ оценивали, как указано далее:

- Физикальное обследование
- показатели жизненно-важных функций
- медицинский анамнез
- ЭКГ
- гематологические параметры
- печеночные маркеры
- другие биохимические параметры безопасности

Снижение уровня ЩФ оценивали, как особенно важный суррогатный маркер для лечения ПБХ. Следовательно, первичной конечной точкой исследования являлась оценка эффективности элафибранора 80 мг или 120 мг в отношении относительного изменения от исходного уровня ЩФ сыворотки по сравнению с плацебо.

Учитывая, что зуд является известным нежелательным явлением у пациентов с ПБХ, оценка зуда также была включена. Более специфически, изменение от исходной степени зуда (посредством 5D-шкалы зуда (оценка степени, продолжительности, направления [улучшение или ухудшение], ограничения здоровья [эффект на ежедневную активность], и распределение зуда) и визуальной аналоговой шкалы зуда (VAS).

5D-шкала зуда является надежной, мультиразмерной оценкой зуда, которую оценивают у пациентов с хроническим зудом для определения изменения с течением времени (Elman S, et al., The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. Br J Dermatol. 2010;162(3):587-593.). VAS является надежным и валидированным методом оценки зуда (Reich A, et al., Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus.

Acta Derm Venereol. 2012;92(5):497-501).

Пример 3: Используемое лекарственное средство

Элафибранор (2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропановая кислота) поставляли в виде 80 мг или 120 мг белых или не совсем белых покрытых оболочкой таблеток без напечатанного изображения.

Две таблетки плацебо (каждая того же размера, как соответствующая активная таблетка), соответствующие элафибранору 80 мг или 120 мг, обеспечивали в виде белой или не совсем белой круглой покрытой оболочкой таблетки без напечатанного обозначения. Таблетки плацебо содержали те же самые эксципиенты в виде активной композиции, а также моногидрат лактозы (которую использовали вместо активного ингредиента).

Пример 4: Результаты уровня ЩФ

Среднее относительное изменение (%) от исходного до конечной точки ЩФ сыворотки составило -48,3% для группы лечения элафибранором 80 мг, -40,6% для группы лечения элафибранором 120 мг, и 3,2% для плацебо.

В анализе первичной эффективности, проводимом с использованием непараметрического ANCOVA на основании рандомизации с исходной ЩФ в качестве коварианта, каждая доза демонстрировала статистически значимый эффект лечения по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Оценка эффекта лечения составила -52,0% (95% ДИ [-62,5; -41,5]) для группы лечения элафибранором 80 мг и -43,9% (95% ДИ [-55,7; -32,1]) для группы лечения элафибранором 120 мг (Фиг 1).

Поддерживающий анализ первичной эффективности проведенный с использованием ANCOVA с исходной ЩФ в качестве коварианта, согласовывался с анализом первичной эффективности. Оцениваемый эффект лечения составил -51,4% (95% ДИ [-63,3; -39,5]) для группы лечения элафибранором 80 мг и -43,9% (95% ДИ [-55,8; -31,9]) для группы лечения элафибранором 120 мг (Фиг. 1).

Средние значения ЩФ (95% ДИ) от исходного до недели 12 показаны на фиг. 2 по группе лечения. Группы лечения и элафибранором 80 мг и 120 мг продемонстрировали снижение средних значения ЩФ в течение 12 недельного исследования.

Средние (95% ДИ) относительные изменения (%) значений ЩФ от исходного до недели 12 показаны на фиг. 3 по группе лечения. Средние относительные изменения (%) от исходного показывают уменьшение значений ЩФ с течением времени для групп лечения элафибранором 80 мг и 120 мг, начиная с недели 2 и продолжая до недели 12.

Относительное изменение от исходного ЩФ сыворотки статистически значимо отличалось от плацебо в конечной точке для группы лечения элафибранором 80 мг и группы лечения элафибранором 120 мг.

Пример 5: Изменение зуда (посредством 5D-шкалы зуда и VAS)

Баллы оценки зуда и абсолютные изменения от исходного обеспечивали для каждого домена 5D-шкалы зуда (продолжительность, степень, направление, ограничение здоровья и распределение) и для VAS по пациенту и по визиту; исходные и конечные значения

помечены в этом списке; общие баллы на каждом визите также суммированы в этом списке.

Оценивали суммы баллов оценки зуда, абсолютные изменения значений оценки зуда, и относительные изменения значений оценки зуда для 5D-шкалы зуда (продолжительность, степень, направление, ограничение здоровья и распределение) и для VAS. Среднее относительное изменение VAS зуда от исходного до конечной точки составили -23,7%, -49,5%, и -7,1% для групп лечения элафибраном 80 мг, элафибраном 120 мг, и плацебо, соответственно (фиг. 4).

Средние относительные изменения (%) VAS зуда от исходного до недели 12 показаны на фиг. 5 по группе лечения. Обе группы лечения и элафибраном 80 мг и элафибраном 120 мг продемонстрировали снижение средней VAS на 2 неделе.

Пример 6: Абсолютное и относительное изменение от исходного качества жизни (с использованием опросника ПБХ-40)

Средние абсолютные изменения от исходного до конечной точки домена зуда (зудения) составили -0,9, -4,1, и 2,1 для групп лечения элафибраном 80 мг, элафибраном 120 мг, и плацебо, соответственно. Средние абсолютные изменения от исходного до конечной точки домена зуд/зудение составили -1,0, -1,0, и 0,0 для групп лечения элафибраном 80 мг, элафибраном 120 мг, и плацебо, соответственно. Средние относительные изменения от исходного до конечной точки домена зуд/зудение составили -25,0%, -20,8%, и 0% для групп лечения элафибраном 80 мг, элафибраном 120 мг, и плацебо соответственно. (фиг. 6).

Заключение

Процент пациентов, сообщавших о ТЕАЕ (нежелательные явления, возникшие в ходе лечения) составил 80,0%, 86,7%, и 80,0% для групп элафибран 80 мг, элафибран 120 мг, и плацебо, соответственно. Не наблюдали ухудшения зуда для элафибранора. Наоборот, более высокое относительное снижение от исходного до конечной точки по шкале оценки зуда VAS было продемонстрировано для групп лечения элафибраном 80 мг (-23,7%) и 120 мг (-49,5%) по сравнению с группой лечения плацебо (-7,1%).

Такое снижение интенсивности/тяжести зуда было ассоциировано с улучшением качества жизни, что оценивали по среднему относительному изменению от исходного в домене зуда опросника ПБХ 40.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из 2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропановой кислоты (элафибранор), 2-[2,6-диметил-4-{3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил}фенокси]-2-метилпропановой кислоты (GFT1007) и фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007 для применения в лечении первичного билиарного холангита (ПБХ) без провокации и/или ухудшения по меньшей мере одного нежелательного явления, ассоциированного с ПБХ.

2. Фармацевтическая композиция для применения по п. 1, где нежелательным явлением является зуд.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из элафибранора, GFT1007, фармацевтически приемлемой соли элафибранора и фармацевтически приемлемой соли GFT1007, для применения в способе лечения ПБХ у пациента, имеющего ПБХ с зудом.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из элафибранора и GFT1007, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения ПБХ без провокации и/или ухудшения зуда у пациента, имеющего ПБХ с зудом.

5. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-4, где указанная композиция является таблеткой, инъекционной суспензией, гелем, пиллюлей, суппозиторием, порошком, гелевой капсулой, капсулой, аэрозолем или лекарственной формой с пролонгированным и/или замедленным высвобождением.

6. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-5, где указанная композиция предназначена для перорального введения один раз в сутки.

7. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-6, где элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемую соль элафибранора или GFT1007 вводят в дозе, варьирующейся от 10 мг до 200 мг на введение.

8. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-7, где элафибранор, GFT1007 или фармацевтически приемлемую соль элафибранора или GFT1007 вводят в дозе, варьирующейся от 80 мг до 120 мг на введение.

9. Фармацевтическая композиция для применения по п. 8, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую 80 мг элафибранора или GFT1007.

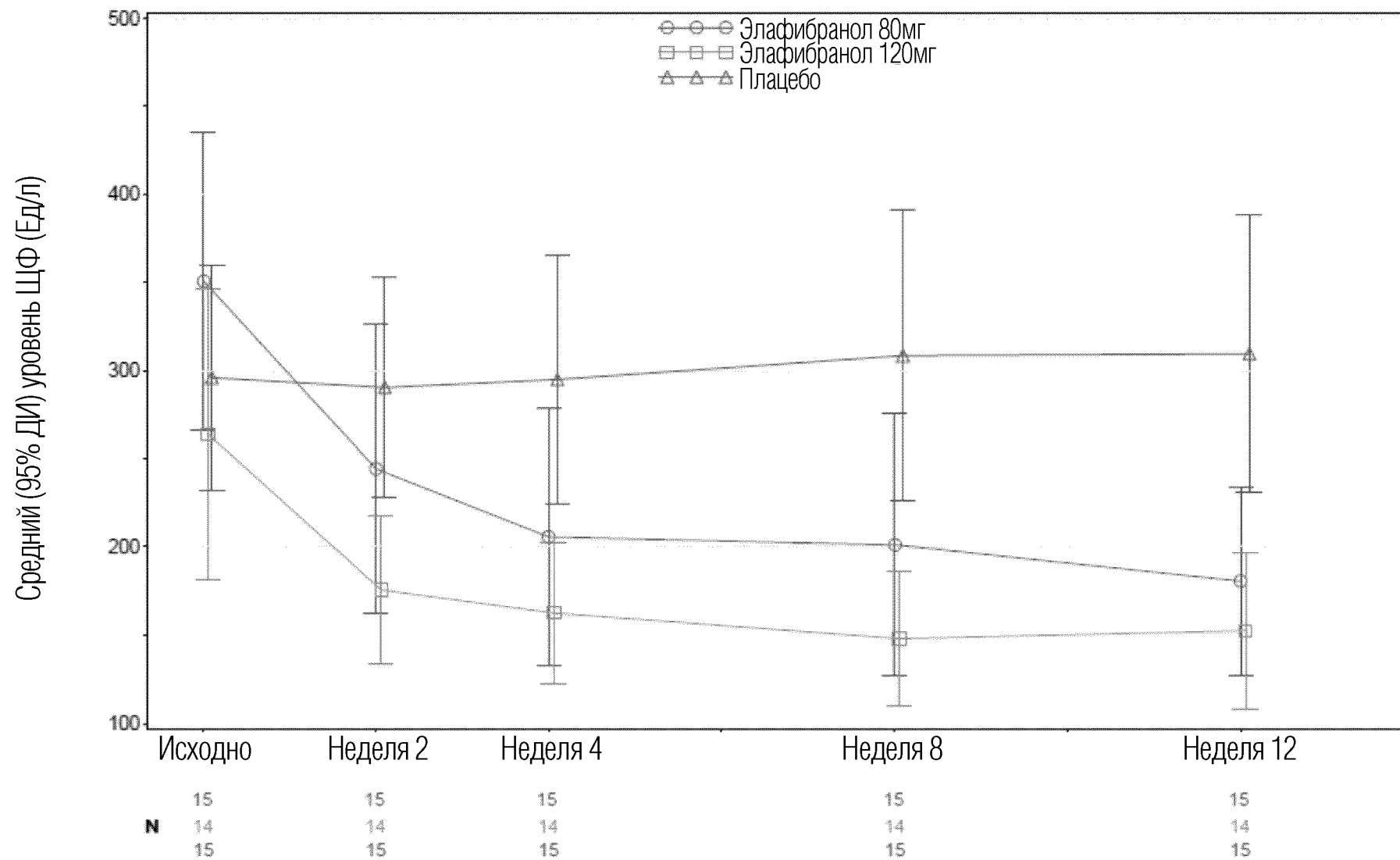
10. Фармацевтическая композиция для применения по п. 8, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую 120 мг элафибранора или GFT1007.

11. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-10, где соединением является элафибранор или его фармацевтически приемлемая соль.

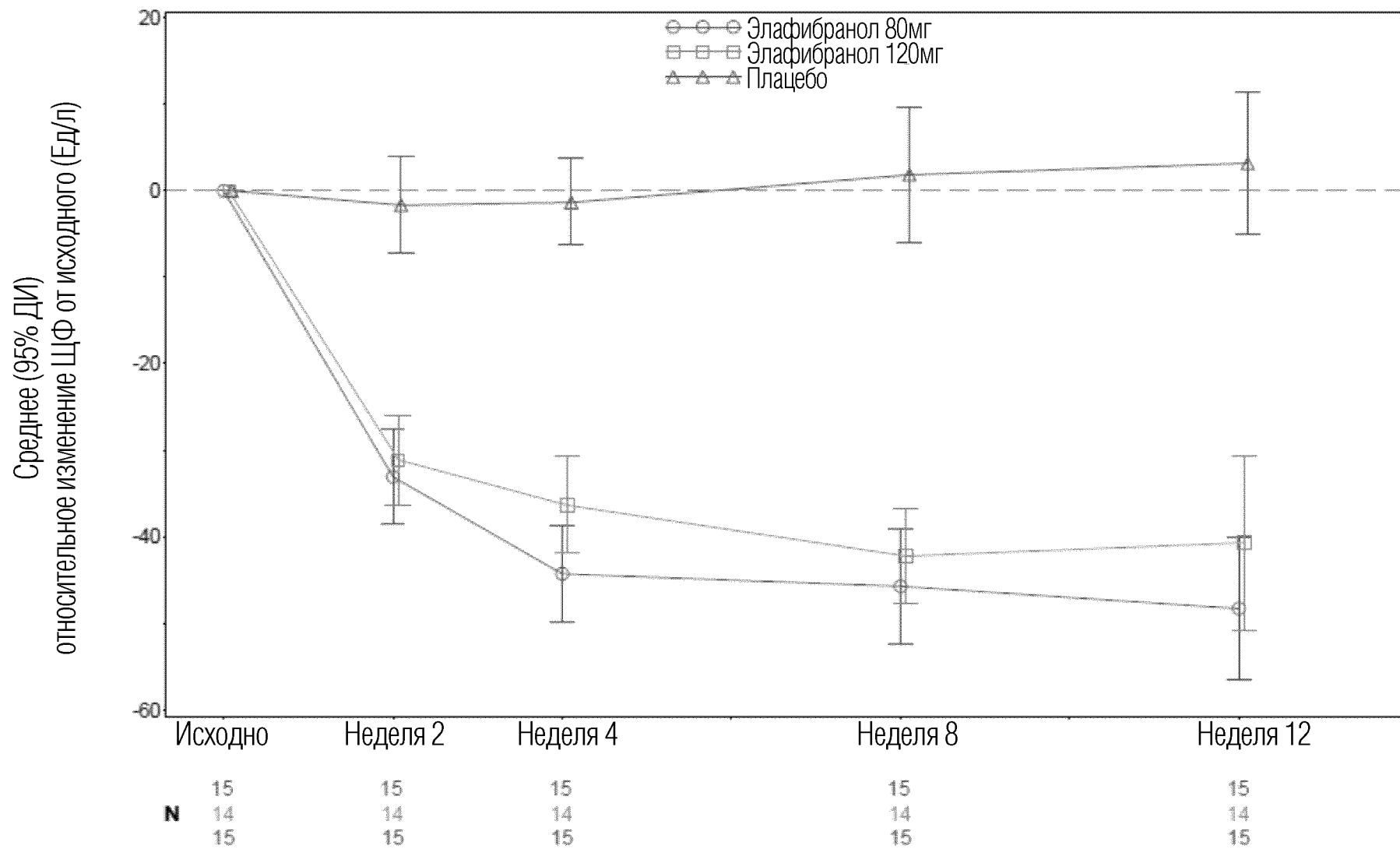
12. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-11, где соединением является элафибранор.

ЩФ сыворотки (Ед/л)	Статистика	Элафибранол 80 мг N=15	Элафибранол 120 мг N=14	Плацебо N=15
Исходно	Среднее $\pm$ SD	350.6 $\pm$ 152.1	263.8 $\pm$ 142.8	296.2 $\pm$ 115.5
	Медиана	321.0	210.0	246.0
Конечная точка (визит 5 или значение EOT)	Среднее $\pm$ SD	180.7 $\pm$ 95.7	152.4 $\pm$ 76.3	309.7 $\pm$ 142.8
	Медиана	161.0	122.0	262.0
Относительное изменение от исходного до конечной точки (%)	Среднее $\pm$ SD	-48.3 $\pm$ 14.8	-40.6 $\pm$ 17.4	3.2 $\pm$ 14.8
	Медиана	-50.6	-41.4	1.4
Первичный анализ - непараметрический ANCOVA на основании рандомизации с исходной ЩФ в качестве коварианта				
Эффект лечения (vs плацебо) ^a	Оценка	-52.0	-43.9	-
	95% CI	[-62.5 ; -41.5]	[-55.7 ; -32.1]	-
	p-значение	< 0.001	< 0.001	-
Дополнительный анализ - ANCOVA с исходной ЩФ в качестве коварианта				
Эффект лечения (vs плацебо) ^b	Оценка	-51.4	-43.9	-
	95% CI	[-63.3 ; -39.5]	[-55.8 ; -31.9]	-
	p-значение	< 0.001	< 0.001	-
Взаимодействие: Исходно*лечение	p-значение	0.528		

ФИГ. 1



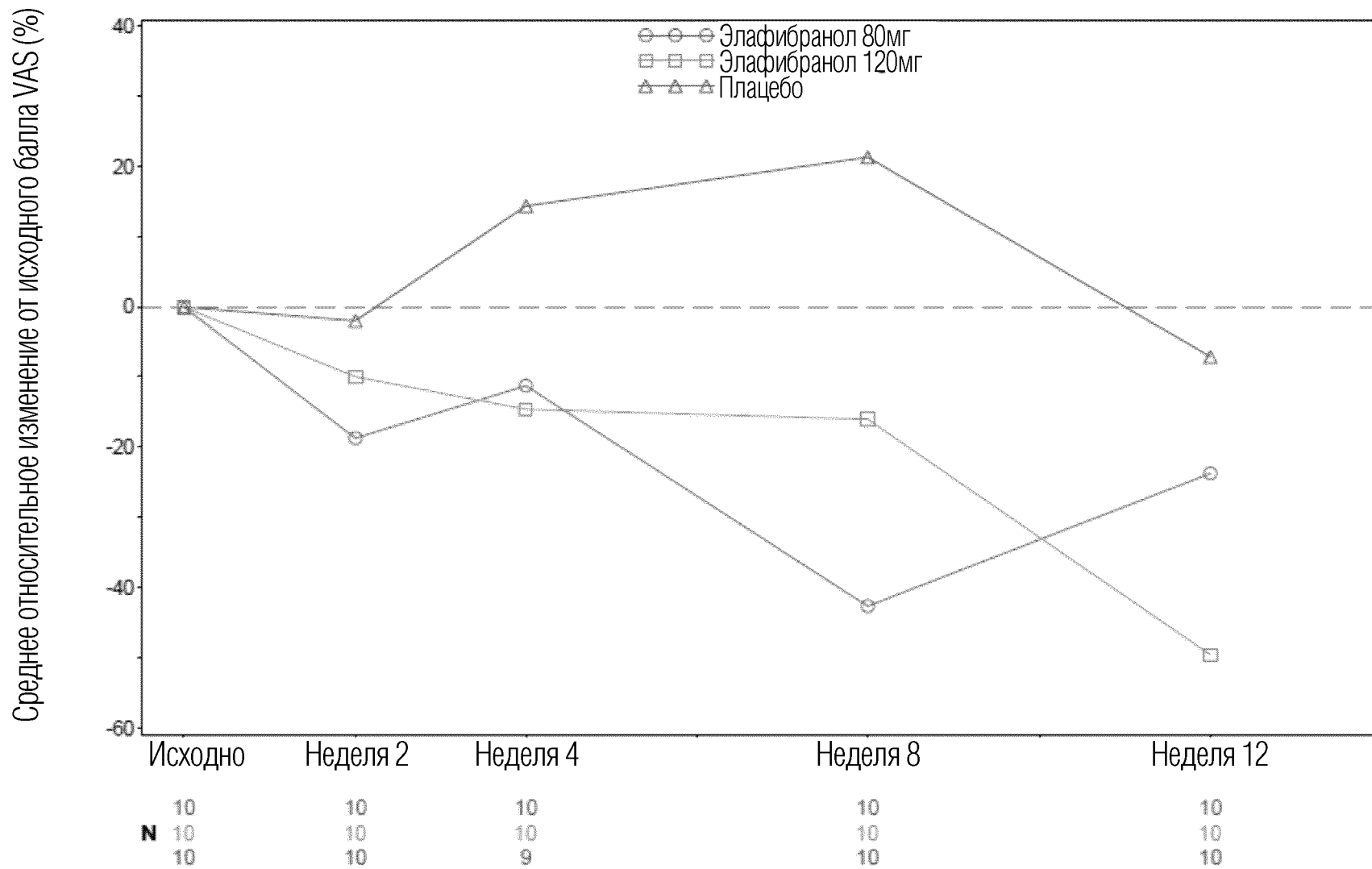
ФИГ. 2



ФИГ. 3

VAS (0 - 100мм)	Статистика	Элафибранол 80 мг N=15	Элафибранол 120 мг N=14	Плацебо N=15
Исходно	n	14	14	15
	Среднее ± SD	33.3 ± 31.2	23.6 ± 27.3	16.5 ± 22.8
	Медиана	27.5	16.0	10.0
Конечная точка (визит 5 или значение EOT)	n	15	14	15
	Среднее ± SD	26.9 ± 27.0	18.9 ± 24.8	25.7 ± 35.3
	Медиана	20.0	8.0	8.0
Абсолютное изменение от исходного до конечной точки	n	14	14	15
	Среднее ± SD	-4.4 ± 22.8	-4.7 ± 11.8	9.3 ± 35.9
	Медиана	-2.5	-0.5	0.0
Относительное изменение от исходного до конечной точки (%)	n	10	10	10
	Среднее ± SD	-1.0 ± 111.3	-39.2 ± 42.3	498.6 ± 1061.1
	Медиана	-23.7	-49.5	-7.1

ФИГ. 4



ФИГ. 5

Зуд	Статистика	Элафибранол 80 мг N=15	Элафибранол 120 мг N=14	Плацебо N=15
Исходно	Среднее $\pm$ SD	9.4 $\pm$ 4.6	9.2 $\pm$ 6.1	7.2 $\pm$ 5.1
	Медиана	11.0	7.5	5.0
Конечная точка (визит 5 или значение EOT)	Среднее $\pm$ SD	8.5 $\pm$ 5.2	5.1 $\pm$ 2.8	9.3 $\pm$ 6.4
	Медиана	7.0	3.5	6.0
Абсолютное изменение от исходного до конечной точки	Среднее $\pm$ SD	-0.9 (6.2)	-4.1 (6.6)	2.1 $\pm$ 5.8
	Медиана	-1.0	-1.0	0.0
Относительное изменение от исходного до конечной точки (%)	Среднее $\pm$ SD	21.1 $\pm$ 140.1	-23.1 $\pm$ 46.7	70.0 $\pm$ 180.1
	Медиана	-25.0	-20.8	0.0

ФИГ. 6