

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042970**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.11

(21) Номер заявки
202090544

(22) Дата подачи заявки
2018.08.29

(51) Int. Cl. **C07K 16/24** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННОГО С TNF- α**

(31) **10-2017-0110426; 10-2017-0144521;
10-2018-0017449**

(32) **2017.08.30; 2017.11.01; 2018.02.13**

(33) **KR**

(43) **2020.06.05**

(86) **PCT/KR2018/009998**

(87) **WO 2019/045452 2019.03.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛЛТРИОН ИНК. (KR)

(72) Изобретатель:
**Ким Сун Чун, Сух Чжи Хе, Ан Хюн
Чул, Ли Сун Ёун (KR)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) KR-A-1020100075698
KR-A-1020130108477
KR-A-1020100106631
KR-A-1020130135266
KR-A-1020140054085
KR-A-1020150110659

(57) Заявленное изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с TNF- α , путем подкожного введения антитела (антитела к TNF- α) или его антигенсвязывающего фрагмента, связывающихся с TNF- α , а также к набору для лечения пациента, имеющего заболевание, связанное с TNF- α , и применению инфликсимаба при получении фармацевтической композиции для лечения такого заболевания. Способ лечения, набор и применение инфликсимаба в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают преимущество, заключающееся в увеличении удовлетворенности пациента посредством улучшения удобства и повышения качества жизни благодаря сокращению времени, которое занимает введение, по сравнению с внутривенными инъекциями, и уменьшению времени пребывания пациентов в больнице.

B1**042970****042970****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к способу лечения заболевания, связанного с TNF- α , путем подкожного введения антитела, связывающегося с TNF- α (антитела к TNF- α).

Уровень техники

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) является клеточным сигнальным белком (цитокином), который вовлечен в системное воспаление и является цитокином, который опосредует ответы острой фазы. TNF- α связан с различными заболеваниями и нарушениями, в том числе с септициемией, инфекцией, аутоиммунными заболеваниями и отторжением трансплантата. TNF- α стимулирует иммунные ответы и вызывает многие клинические проблемы, ассоциированные с аутоиммунными аномалиями, такие как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей, псориаз, псориатический артрит и т.п. Такие аномалии можно лечить с помощью ингибиторов TNF- α .

Инфликсимаб представляет собой тип химерного моноклонального антитела, способный действовать как ингибитор TNF- α , и коммерчески доступные в настоящее время препараты инфликсимаба включают ремсиму, ремикейд, ренфлексис и т.п. Однако все эти препараты представлены в виде лиофилизированных порошков, которые восстанавливают и разбавляют и инъецируют внутривенно в рамках режима дозирования и в дозе, выбранных в соответствии с каждым заболеванием.

Однако для осуществления способа внутривенного введения, описанного выше, необходимо, чтобы пациент совершал визит в больницу для приема лекарственного препарата, что занимает от 2 до 4 часов, включая время ожидания, и это указывает на то, что данный способ представляет значительное бремя и неудобство в повседневной жизни. Кроме того, существует проблема, заключающаяся в том, что лицо, вводящее лекарственное средство, должно быть исключительно лицом, получившим медицинское образование.

Поэтому подкожное (SC) введение предлагается в качестве альтернативного пути введения. Подкожное введение может осуществляться посредством самоинъекции обученным пациентом, и это может сократить время введения с 30-90 минут согласно известному уровню техники до 2-5 минут.

Коммерчески доступные составленные препараты, разработанные не только для внутривенного введения, но также для подкожного введения, включают ритуксан (ритуксимаб), симпони (голимумаб), герцептин (трастузумаб), актемру (тоцилизумаб), ксолар (омализумаб) и т.п., но о составе для подкожного введения инфликсимаба до сих пор не сообщалось.

Для подкожного введения требуется стабильный жидкий состав, содержащий высокую концентрацию антител, и должны быть продемонстрированы его клиническая эффективность и безопасность.

Заявитель продемонстрировал эффективность и стабильность состава инфликсимаба для подкожного введения, которые эквивалентны таковым у традиционных составов для внутривенного введения, с завершением таким образом разработки режима подкожного введения, который улучшает удобство для пациента и улучшает качество жизни пациента.

Раскрытие изобретения

Техническая задача.

Целью настоящего изобретения является обеспечение способа лечения, включающего подкожное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент, для лечения заболевания, связанного с TNF- α .

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение набора, содержащего фармацевтическую композицию, содержащую антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент; и инструкции, в которых содержатся указания по подкожному введению фармацевтической композиции субъекту для лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью антитела к TNF- α .

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение применения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента при изготовлении лекарственного препарата, который должен вводиться субъекту подкожно для лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью антитела к TNF- α .

Техническое решение.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, связанного с TNF- α , включающий этап введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей инфликсимаб, где инфликсимаб вводят пациенту подкожно в дозе 60-300 мг и с интервалами, составляющими 1-8 недель.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с TNF- α , выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, бляшковидного псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилоартрита.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с TNF- α , представляет собой ревматоидный артрит.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят пациенту в дозе 90-180 мг.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с TNF- α ,

выбрано из группы, состоящей из неспецифического язвенного колита, болезни Крона, бляшковидного псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилоартрита.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят пациенту в дозе 120-240 мг.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят пациенту в дозе 80-100 мг, 110-130 мг, 170-190 мг или 230-250 мг.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят пациенту в дозе 90, 120, 180 или 240 мг.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заявленный способ дополнительно включает этап определения дозы в соответствии с массой тела пациента, где инфликсимаб вводят в дозе 90-180 мг, если масса тела пациента составляет менее 80 кг, и вводят в дозе 190-270 мг, если масса тела пациента составляет более 80 кг.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят пациенту с интервалами, составляющими 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят пациенту с интервалами, составляющими 2 или 4 недели.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб вводят совместно с противоревматическим лекарственным средством, модифицирующим течение заболевания (DMARD).

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения противоревматическое лекарственное средство, модифицирующее течение заболевания (DMARD), выбрано из группы, состоящей из метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина и гидроксихлорохина.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент является пациентом, которому до подкожного введения по меньшей мере один раз внутривенно вводили инфликсимаб.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент является пациентом, которому внутривенно вводили инфликсимаб в дозе 1-10 мг/кг при каждом введении.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения первое подкожное введение проводят через 2-8 недель после последнего внутривенного введения.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб поддерживают при минимальной концентрации в крови ($C_{ост.}$) 3-16 мкг/мл после их подкожного введения пациенту.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения инфликсимаб поддерживают при минимальной концентрации в крови ($C_{ост.}$) 9-32 мкг/мл после их подкожного введения пациенту.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента после подкожного введения имеются одна или более из следующих характеристик:

- а) снижение DAS28 (балла активности заболевания по 28 суставам) на по меньшей мере 2,0 или
- б) снижение CDAI (индекса активности болезни Крона) на по меньшей мере 70.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента до подкожного введения имеются одна или более из следующих характеристик:

а) у пациента проявляется недостаточный ответ на противоревматические лекарственные средства, модифицирующие течение заболевания (DMARD), в том числе метотрексат;

б) пациент ранее не получал лечение метотрексатом и другими DMARD;

с) у пациента наблюдаются повышенные серологические показатели, ассоциированные с тяжелыми симптомами с аксиальным преобладанием и воспалением, которые не демонстрируют надлежащий ответ на стандартные виды терапии; или

д) пациент не отвечает на метотрексат, циклоспорин или виды системной терапии, в том числе на терапию псораленом и ультрафиолетовым излучением А (PUVA), или они ему противопоказаны, или у него имеется их непереносимость.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения у пациента до подкожного введения имеются одна или более из следующих характеристик:

а) у пациента проявляется недостаточный ответ на кортикостероиды, 6-меркаптопурин, азатиоприн или иммунодепрессанты, или у него имеется их непереносимость, или ему противопоказано лечение ими; или

б) пациент не отвечает на стандартные виды терапии, в том числе на виды антибиотикотерапии, экскреторной терапии или иммунодепрессивной терапии.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция, содержащая инфликсимаб, содержит: (А) 90-180 мг/мл инфликсимаба; (В) 0,02-0,1% (вес/объем) полисорбата; (С) 1-10% (вес/объем) сорбита; и (D) 1-50 мМ буфера, содержащего ацетат.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения композицией, содержащей инфликсимаб, заполняют предварительно заполненный шприц или автоинъектор перед введением пациенту.

В настоящем изобретении также предусмотрен набор для лечения пациента, имеющего заболевание, связанное с TNF- α , содержащий:

(а) фармацевтическую композицию, содержащую инфликсимаб; и

(б) инструкции, в которых содержатся указания по подкожному введению фармацевтической ком-

позиции в дозе 60-300 мг и с интервалами, составляющими 1-8 недель, для лечения пациента, имеющего заболевание, связанное с TNF- α .

В настоящем изобретении также предусмотрено применение инфликсимаба при получении фармацевтической композиции, которая должна вводиться пациенту подкожно для лечения заболевания, связанного с TNF- α , где инфликсимаб должен вводиться подкожно в дозе 60-300 мг и с интервалами, составляющими 1-8 недель.

Преимущественные эффекты.

Способ лечения, композиция, набор или применение в соответствии с настоящим изобретением делают возможным лечение заболевания, связанного с TNF- α , путем подкожного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента. Кроме того, способ лечения, композиция, набор или применение в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают сокращение времени введения и времени пребывания пациентов в больницах с улучшением, таким образом, удобства для пациента и качества жизни пациента. Это обеспечивает преимущество, заключающееся в улучшении удовлетворенности пациента.

Кроме того, способ лечения, композиция, набор или применение в соответствии с настоящим изобретением добавляются в качестве нового варианта лечения инфликсимабом, в результате чего пациенты, которым внутривенно вводили инфликсимаб, а также медицинские работники не сталкиваются с обременением и отторжением, обусловленными сменой лекарственных средств.

Описание графических материалов

На фиг. 1 схематически показана схема клинического теста подкожного введения инфликсимаба пациентам с ревматоидным артритом (RA).

На фиг. 2 схематически показана схема клинического теста подкожного введения инфликсимаба пациентам с болезнью Крона (CD).

Принцип изобретения

Настоящее изобретение направлено на способ лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью антитела к TNF- α , при этом способ включает этап подкожного введения субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент.

Для облегчения понимания настоящего изобретения термины, используемые в настоящем изобретении, определены следующим образом.

Подразумевается, что "TNF- α " относится к цитокину человека, существующему в виде секретируемой формы размером 17 кДа и мембраносвязанной формы размером 26 кДа, биологически активная форма которого состоит из тримера из нековалентно связанных молекул размером 17 кДа. Структура TNF- α дополнительно описана, например, в Pennica, D., et al. (1984) *Nature* 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) *Biochemistry* 26: 1322-1326; и Jones, E.Y., et al. (1989) *Nature* 338:225-228.

Термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулина, состоящим из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых цепей и двух легких цепей, соединенных между собой дисульфидными связями. Другие встречающиеся в природе антитела, имеющие измененную структуру, например, антитела верблюдовых, также включены в данное определение. Каждая тяжелая цепь состоит из вариательной области тяжелой цепи и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов (CH1, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариательной области легкой цепи и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена (CL). Вариательная область тяжелой цепи и вариательная область легкой цепи дополнительно могут быть подразделены на области гиперварибельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая из вариательной области тяжелой цепи и вариательной области легкой цепи состоит из трех CDR и четырех FR, которые расположены от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность к специфичному связыванию с антигеном. Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают без ограничения Fab, Fab', F(ab')₂, Fv и т.п.

Термин "биоаналог" относится к биологическому препарату, в высокой степени сходному с одобренным FDA биологическим препаратом (эталонным лекарственным средством) и не имеет клинически значимых отличий от эталонного препарата с точки зрения фармакокинетических характеристик, безопасности и эффективности.

Термин "введение" относится к введению вещества (например, антитела к TNF- α) для достижения терапевтических целей (например, для лечения заболевания, связанного с TNF- α).

Термин "заболевание, связанное с TNF- α " относится к местному и/или системному физиологическому заболеванию, где TNF- α является основным медиатором, приводящим к проявлению заболевания. Термины "заболевание, связанное с TNF- α ", "заболевание, поддающееся лечению с помощью антитела к TNF- α " и "заболевание, при котором активность TNF- α является пагубной" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Термин "субъект" включает всех людей или животных, отличных от человека. Термин "животные, отличные от человека" включает без ограничения позвоночных, таких как приматы, отличные от человека, овцы, собаки, кошки, кролики и хорьки, грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки, виды птиц, такие как куры, земноводные и пресмыкающиеся. В предпочтительном варианте осуществления субъектами являются млекопитающие, такие как приматы, отличные от человека, овцы, собаки, кошки, кролики, хорьки или грызуны. В более предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек. Термины "субъект", "пациент" и "индивидуум" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Подразумевается, что термин "IC50" относится к концентрации ингибитора, которая требуется для ингибирования биологического результата, представляющего интерес, например, для нейтрализации цитотоксической активности.

Термин "набор" относится к упакованному продукту, содержащему компоненты для введения антитела к TNF- α по настоящему изобретению для лечения заболевания, связанного с TNF- α . Набор предпочтительно содержит коробку или контейнер, в которых содержатся компоненты набора. К коробке или контейнеру прилагаются этикетка или протокол, одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств. Коробка или контейнер содержат компоненты по настоящему изобретению, которые содержатся в пластиковых, полиэтиленовых, полипропиленовых, этиленовых или пропиленовых контейнерах. Контейнеры могут представлять собой тубы с колпачком или бутылки. Набор также может содержать инструкции по введению антитела к TNF- α .

Различные аспекты настоящего изобретения будут описаны более подробно далее в данном документе.

Антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать в качестве антитела поликлональное антитело, моноклональное антитело, рекомбинантное антитело, одноцепочечное антитело, гибридное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело или их фрагмент. Термин "химерное антитело" относится к антителу, содержащему последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи от одного вида и последовательности константной области от другого вида. В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать в качестве антитела химерное моноклональное антитело на основе IgG человека и мыши. Химерное моноклональное антитело на основе IgG человека и мыши состоит из вариабельных областей тяжелой цепи и легкой цепи мыши и связанных с ними константных областей тяжелой цепи и легкой цепи человека. Химерное моноклональное антитело на основе IgG человека и мыши можно получить в соответствии со способом, известным из уровня техники. Например, инфликсимаб можно получить в соответствии со способом, описанным в патенте США № 6284471.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать в качестве антитела антитело, которое связывается с TNF- α или эпитопом в TNF- α . Антитело, которое связывается с TNF- α или эпитопом в TNF- α , может включать в себя инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб или их биоаналог. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело может включать в себя инфликсимаб.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

Композиция, содержащая антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению.

Используемое в данном документе выражение "композиция, содержащая антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению" используется взаимозаменяемо с термином "стабильный жидкий фармацевтический состав".

Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением содержит:

- (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент;
- (B) поверхностно-активное вещество;
- (C) сахар или его производное; и
- (D) буфер.

Используемый в данном документе термин "не содержащий" означает, что состав совершенно не содержит соответствующий компонент. Кроме того, данный термин означает, что состав практически не содержит соответствующий компонент, т.е. содержит соответствующий компонент в количестве, которое не влияет на активность антитела, а также на стабильность и вязкость жидкого фармацевтического состава. Например, данный термин означает, что состав содержит соответствующий компонент в количестве 0-1% (вес/об.), 0-1 ppm (вес/об.) или 0-1 ppb (вес/об.) по общему весу жидкого фармацевтического состава.

- (A) Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно свободно контролировать в пределах диапазона, который практически не оказывает отрицательного влияния на стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 10-200 мг/мл. В другом варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 50-200 мг/мл. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 80-150 мг/мл. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 90-145 мг/мл. В еще одном другом варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 110-130 мг/мл. Если концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента находится в пределах описанного выше диапазона, то высокое содержание антитела или его антигенсвязывающего фрагмента делает возможным увеличение степени свободы варьирования дозы и цикла введения, и фармацевтический состав может демонстрировать превосходную долговременную стабильность и низкую вязкость.

- (B) Поверхностно-активное вещество.

Примеры поверхностно-активного вещества включают без ограничения полиоксиэтиленовый сложный эфир сорбита и жирной кислоты (например, полисорбат), алкиловый эфир полиоксиэтилена (например, Brij), алкилфениловый эфир полиоксиэтилена (например, Triton-X), сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (например, полуксамер, Pluronic), додецилсульфат натрия (SDS) и т.п.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество может включать в себя полиоксиэтиленовый сложный эфир сорбита и жирной кислоты (полисорбат). Полисорбат может включать в себя полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или смесь двух или более из них. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полисорбат может включать в себя полисорбат 20, полисорбат 80 или их смесь. В другом варианте осуществления настоящего изобретения полисорбат может включать в себя полисорбат 80.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрацию поверхностно-активного вещества можно свободно контролировать в пределах диапазона, который практически не оказывает отрицательного влияния на стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. Например, концентрация поверхностно-активного вещества может составлять 0,001-5% (вес/об.), 0,01-1% (вес/об.) или 0,02-0,1% (вес/об.). Если концентрация поверхностно-активного вещества находится в пределах описанного выше диапазона, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долговременную стабильность и низкую вязкость.

- (C) Сахар или его производное.

Сахар может включать в себя моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или смесь двух или более из них. Примеры моносахарида включают без ограничения глюкозу, фруктозу, галактозу и т.п. Примеры дисахарида включают без ограничения сахарозу, лактозу, мальтозу, трегалозу и т.п. Примеры олигосахарида включают без ограничения фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, маннанолигосахариды и т.п. Примеры полисахарида включают без ограничения крахмал, гликоген, целлюлозу, хитин, пектин и т.п.

Производное сахара может включать в себя сахарный спирт, сахарную кислоту или их смесь. Примеры сахарного спирта включают без ограничения глицерин, эритрит, треит, арабит, ксилит, рибит, маннит, сорбит, галактит, фуцит, идит, инозит, волемит, изомальт, мальтит, лактит, мальтотриит, мальтотетраит, полиглицит и т.п. Примеры сахарной кислоты включают без ограничения альдоновую кислоту (глицериновую кислоту и т.д.), улозоновую кислоту (нейраминовою кислоту и т.д.), уроновую кислоту (глюкуроновую кислоту и т.д.), альдаровую кислоту (винную кислоту и т.д.) и т.п.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар или его производное (C) могут включать в себя сорбит, маннит, трегалозу, сахарозу или смесь двух или более из них.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрацию сахара или его производного можно свободно контролировать в пределах диапазона, который практически не оказывает отрица-

тельного влияния на стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. Например, концентрация сахара или его производного может составлять 0,1-30% (вес/об.), 1-20% (вес/об.) или 1-10% (вес/об.). Если концентрация сахара или его производного может находиться в пределах данного диапазона, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долговременную стабильность и низкую вязкость.

(D) Буфер.

Буфер, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой нейтрализующее вещество, которое минимизирует изменение pH, вызванное кислотой или щелочью. Примеры буфера включают фосфат, ацетат, сукцинат, глюконат, глутамат, цитрат, гистидин и т.п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер может содержать ацетат или гистидин. Если буфер содержит как ацетат, так и гистидин, то стабильность фармацевтического состава может снижаться.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер может содержать ацетат. Примеры ацетата включают без ограничения ацетат натрия, ацетат цинка, ацетат алюминия, ацетат аммония, ацетат калия и т.п. Для регулирования pH буфер может дополнительно содержать кислоту, например, уксусную кислоту. Если буфер содержит ацетат, он может быть наиболее предпочтительным с точки зрения регулирования pH и стабильности.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер может содержать гистидин. Если буфер содержит гистидин, то он может содержать соль гистидина, например, хлорид гистидина, ацетат гистидина, фосфат гистидина, сульфат гистидина и т.п. Для регулирования pH буфер может содержать кислоту, например, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту и т.п.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать цитрат, фосфат или их смесь.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрацию буфера (или аниона буфера) можно свободно контролировать в пределах диапазона, который практически не оказывает отрицательного влияния на стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. Например, концентрация буфера или его аниона может составлять 1-50 мМ, 5-30 мМ или 10-25 мМ. Если концентрация буфера или его аниона находится в пределах данного диапазона, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долговременную стабильность и низкую вязкость.

(E) pH.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения pH стабильной жидкой фармацевтической композиции может составлять 4,0-5,5 или 4,7-5,3. Если pH находится в пределах данного диапазона, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долговременную стабильность и низкую вязкость. pH фармацевтического состава можно регулировать с помощью буфера. Другими словами, если фармацевтический состав содержит определенное количество буфера, то он может демонстрировать pH в описанном выше диапазоне без необходимости применения отдельного средства, регулирующего pH. Если в качестве буфера применяют цитрат, фосфат или их смесь, то может быть сложно продемонстрировать pH в описанном выше диапазоне. Если фармацевтический состав дополнительно содержит кислоту (например, хлористоводородную кислоту) или основание (например, гидроксид натрия) в качестве отдельного средства, регулирующего pH, то стабильность антитела может снижаться.

(F) Другие компоненты.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать аспарагиновую кислоту, лизин, аргинин или их смеси. Если стабильный жидкий фармацевтический состав содержит эти аминокислоты, то он может стать твердым. В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать одну или более аминокислот, за исключением описанных выше трех аминокислот. В этом случае стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать одну или более аминокислот в количестве 5% (вес/об.) или меньше, например, 0,001-5% (вес/об.), 0,001-1% (вес/об.), 0,01-5% (вес/об.), 0,01-1% (вес/об.), 0,1-5% (вес/об.) или 0,1-1% (вес/об.).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать таурин. В этом случае таурин может содержаться в количестве 5% (вес/об.) или меньше, например, 0,001-5% (вес/об.), 0,001-1% (вес/об.), 0,01-5% (вес/об.), 0,01-1% (вес/об.), 0,1-5% (вес/об.) или 0,1-1% (вес/об.).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать соль металла, такую как NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ и т.п. Если стабильный жидкий фармацевтический состав содержит эти соли металлов, то в составе может происходить осаждение, и состав может желатинизироваться и может характеризоваться недостаточной стабильностью.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать хелатообразующее средство (например, EDTA). Если фармацевтический состав содержит хелатообразующее средство, то его показатель окисления может повышаться.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать консервант. Примеры консерванта включают хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый спирт, бензиновый спирт, алкилпарабен, пирокатехин, резорцин, циклогексано́л, 3-пентано́л, м-крезо́л и т.п. Если фармацевтический состав содержит консервант, то консервант может не способствовать улучшению стабильности фармацевтического состава.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав по настоящему изобретению может дополнительно содержать добавку, известную из уровня техники, которая практически не оказывает отрицательного влияния на активность антитела, а также на стабильность и низкую вязкость состава. Например, фармацевтический состав может дополнительно содержать водный носитель, антиоксидант или смесь двух или более из них. Водный носитель представляет собой носитель, который является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным при введении людям) и применимым для получения жидких фармацевтических составов. Примеры водного носителя включают без ограничения стерильную воду для инъекций (SWFI), бактериостатическую воду для инъекций (BWI), стерильный солевой раствор, раствор Рингера, декстрозу и т.п. Примеры антиоксиданта включают без ограничения аскорбиновую кислоту и т.п.

(G) "Стабильный" жидкий фармацевтический состав.

Термин "стабильный" в "стабильном" жидком фармацевтическом составе по настоящему изобретению означает, что антитело в соответствии с настоящим изобретением по сути сохраняет свою физическую стабильность, и/или химическую стабильность, и/или биологическую активность в ходе получения и/или при хранении. Различные аналитические методики для измерения стабильности белка являются легко доступными из уровня техники.

Физическую стабильность можно оценить посредством способов, известных из уровня техники, которые включают измерение кажущегося ослабления света в образце (коэффициента поглощения или оптической плотности). Такое измерение ослабления света связано с мутностью состава. Кроме того, для определения физической стабильности можно измерять значения содержания высокомолекулярных компонентов, значения содержания низкомолекулярных компонентов, значения количества интактных белков, число невидимых невооруженным глазом частиц и т.п.

Химическую стабильность можно оценить, например, путем выявления и количественного оценивания химически измененных форм антитела. Химическая стабильность охватывает изменение заряда (например, происходящее в результате дезамидирования или окисления), которое можно оценить, например, с помощью ионообменной хроматографии. Для определения химической стабильности можно измерять варианты, отличающиеся зарядами (кислотные или основные пики).

Биологическую активность можно оценить посредством способов, известных из уровня техники. Например, аффинность связывания с антигеном можно измерить с помощью ELISA.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав может быть стабильным на протяжении длительного периода времени.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения термин "стабильный" жидкий фармацевтический состав означает жидкий фармацевтический состав, удовлетворяющий одному или более из следующих критериев.

Мутность.

Жидкий фармацевтический состав, имеющий коэффициент поглощения A_{600} 0-0,0300 или 0-0,0700 при измерении с помощью спектрофотометра после 4 недель хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$.

Жидкий фармацевтический состав, имеющий коэффициент поглощения A_{600} 0-0,0300 или 0-0,0700 при измерении с помощью спектрофотометра после 4 недель хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях.

Содержание главного компонента (главный пик).

Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание главного компонента после 4 недель хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ составляет от 98 до 100% при измерении с помощью SE-HPLC.

Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание главного компонента после 4 недель хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет от 98 до 100% при измерении с помощью SE-HPLC.

Содержание высокомолекулярных компонентов (пик, время удерживания для которого является меньшим, чем для главного пика (интактного IgG)).

Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание высокомолекулярных компонентов после 12 месяцев хранения при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ составляет 0-1,00% при измерении с помощью SE-HPLC.

Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание высокомолекулярных компонентов после 12 месяцев хранения при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ в закрытых условиях составляет 0-1,00% при измерении с помощью SE-HPLC.

Показатель окисления.

Жидкий фармацевтический состав, в котором показатель окисления Met 255 тяжелой цепи после 4 недель хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ составляет от 0 до 2,5% при измерении с помощью LC-MS.

Жидкий фармацевтический состав, в котором показатель окисления Met 255 тяжелой цепи после 4 недель хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$ в закрытых условиях составляет от 0 до 2,5% при измерении с помощью LC-MS.

Варианты, отличающиеся зарядами.

Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий кислотный пик величиной от 20 до 35% при измерении с помощью ИЕС-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$.

Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий кислотный пик величиной от 20 до 35% при измерении с помощью ИЕС-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$ в закрытых условиях.

Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий основной пик величиной от 33 до 40% при измерении с помощью ИЕС-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$.

Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий основной пик от 33 до 40% при измерении с помощью ИЕС-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$ в закрытых условиях.

Аффинность связывания с TNF- α .

Жидкий фармацевтический состав, характеризующийся аффинностью связывания с TNF- α от 80 до 120% при измерении с помощью ELISA после 12 месяцев хранения при температуре $5\pm 3^\circ\text{C}$; и

жидкий фармацевтический состав, характеризующийся аффинностью связывания с TNF- α от 80 до 120% при измерении с помощью ELISA после 12 месяцев хранения при температуре $5\pm 3^\circ\text{C}$ в закрытых условиях.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 до 10,0 сП при измерении после 1 месяца хранения при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$. В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 до 5,0 сП при измерении после 6 месяцев хранения при температуре $5\pm 3^\circ\text{C}$.

(Н) Способ получения стабильного жидкого фармацевтического состава.

Стабильный жидкий фармацевтический состав по настоящему изобретению можно получить с помощью любого известного способа, который не ограничивается конкретным способом. Например, стабильный жидкий фармацевтический состав можно получить путем добавления буфера в раствор, содержащий поверхностно-активное вещество и сахар или его производное, регулируя при этом pH раствора, а затем добавления антитела в смешанный раствор. В качестве альтернативы, жидкий фармацевтический состав можно получить путем получения раствора, содержащего некоторые вспомогательные вещества на конечном этапе процесса очистки, а затем добавления оставшегося компонента в раствор. Например, жидкий фармацевтический состав можно получить путем получения раствора, содержащего антитело, буфер и сахар или его производное, а затем добавления поверхностно-активного вещества в раствор.

Кроме того, способ получения состава может включать или не включать этап лиофилизации.

Если способ получения не включает этап лиофилизации, то, например, жидкий фармацевтический состав, полученный в соответствии с настоящим изобретением, можно обработать путем стерилизации, а затем немедленно поместить в закрытый контейнер.

Если способ получения включает этап лиофилизации, то, например, жидкий фармацевтический состав, полученный в соответствии с настоящим изобретением, можно лиофилизировать или лиофилизировать и хранить, а затем компоненты, удаленные или модифицированные в ходе лиофилизации и/или хранения, можно дополнить или заменить, за счет чего обеспечивается получение жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В качестве альтернативы, только компоненты жидкого фармацевтического состава по настоящему изобретению, за исключением компонентов, которые могут быть удалены или модифицированы в ходе лиофилизации и/или хранения, можно лиофилизировать или лиофилизировать и хранить, а затем к ним можно добавить исключенные компоненты, за счет чего обеспечивается получение жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением.

Заявка на патент Кореи № 10-2017-0081814, ранее поданная заявителем, включена в данный документ посредством ссылки.

Способ лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью антитела к TNF- α по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью антитела к TNF- α , при этом способ включает этап подкожного введения субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело может включать в себя инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимуумаб или их биоаналог.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело может включать в себя инфликсимаб.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело может включать в себя химерное моноклональное антитело на основе IgG человека и мыши.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело может содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержаться в концентрации 10-200 мг/мл.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью антитела к TNF- α , при этом способ включает этап подкожного введения субъекту фармацевтической композиции, содержащей:

- (A) антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент;
- (B) поверхностно-активное вещество;
- (C) сахар или его производное;
- (D) буфер.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (B) может включать в себя полисорбат, полоксамер или их смесь.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (B) может включать в себя полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или смесь двух или более из них.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (B) может включать в себя полисорбат 80.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (B) может содержаться в концентрации 0,02-0,1% (вес/об.).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар (C) может включать в себя моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или смесь двух или более из них, а производное сахара (C) может включать в себя сахарный спирт, сахарную кислоту или их смесь.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар или его производное (C) может включать в себя сорбит, маннит, трегалозу, сахарозу или смесь двух или более из них.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар или его производное (C) может содержаться в концентрации 1-10% (вес/об.).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер (D) может содержать ацетат или гистидин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер (D) может иметь концентрацию 1-50 мМ.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может иметь pH 4,0-5,5.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать аспарагиновую кислоту, лизин, аргинин или их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ или их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать хелатообразующее средство.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать консервант.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может дополнительно содержать водный носитель, антиоксидант или смесь двух или более из них.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 до 10 сП при измерении после 1 месяца хранения при температуре $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ или вязкостью от 0,5 до 5 сП при измерении после 6 месяцев хранения при температуре $5\pm 3^{\circ}\text{C}$.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать: (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер, содержащий ацетат или гистидин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать:

(A) 90-180 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6;

(B) 0,02-0,1% (вес/об.) поверхностно-активного вещества;

(C) 1-10% (вес/об.) сахара или его производного; и

(D) 1-50 мМ буфера, содержащего ацетат или гистидин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав можно вводить подкожно.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав можно не подвергать этапу восстановления, этапу разбавления или ни тому, ни другому перед применением.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильным жидким фармацевтическим составом можно заполнять предварительно заполненный шприц перед применением.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предварительно заполненный шприц можно включать в состав автоинъектора перед применением.

Заболевание, поддающееся лечению с помощью антитела к TNF- α .

В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, поддающееся лечению с помощью антитела к TNF- α , выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, бляшковидного псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита, ювенильного идиопатического артрита, гемолитической болезни новорожденных, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, предупреждения отторжения трансплантированного органа, неходжкинской лимфомы, метастатического рака, ретинопатии недоношенных, рака яичника, рака желудка, рака головы и шеи, остеопороза, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, инвазивного кандидоза, рака молочной железы, меланомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, почечноклеточной карциномы, колоректального рака, астмы, рака носоглотки, геморрагического шока, инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, и фолликулярной лимфомы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, поддающееся лечению с помощью антитела к TNF- α , может представлять собой заболевание, поддающееся лечению путем внутривенного введения инфликсимаба.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, поддающееся лечению с помощью антитела к TNF- α , может представлять собой ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, бляшковидный псориаз, псориатический артрит или анкилозирующий спондилоартрит, которые поддаются лечению путем внутривенного введения инфликсимаба.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, которому следует вводить антитело к TNF- α , является пациентом, у которого проявляется недостаточный ответ на противоревматические лекарственные средства, модифицирующие течение заболевания (DMARD), в том числе метотрексат.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, которому следует вводить антитело к TNF- α , является пациентом, который ранее не получал лечение метотрексатом и другими DMARD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, которому следует вводить антитело к TNF- α , является пациентом, у которого наблюдаются повышенные серологические показатели, ассоциированные с тяжелыми симптомами с аксиальным преобладанием и воспалением, которые не демонстрируют надлежащий ответ на стандартные виды терапии.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, которому следует вводить антитело к TNF- α , является пациентом, который не отвечает на метотрексат, циклоспорин или виды системной терапии, в том числе на терапию псораленом и ультрафиолетовым излучением А (PUVA), или которому они противопоказаны, или у которого имеется их непереносимость.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, которому следует вводить антитело к TNF- α , является пациентом, у которого проявляется недостаточный ответ на кортикостероиды, 6-меркаптопурин, азатиоприн или иммунодепрессанты, или у которого имеется их непереносимость, или которому противопоказано лечение ими.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, которому следует вводить антитело к TNF- α , является пациентом, который не отвечает на стандартные виды терапии, в том числе на виды антибиотикотерапии, экскреторной терапии или иммунодепрессивной терапии.

Дозы и интервалы между введениями.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в дозе 60-300 мг. В частности, их можно вводить в дозе 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в дозе 90-180 мг. В другом варианте осуществления антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в дозе 120-240 мг. В еще одном варианте осуществления антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в дозе 120-240 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в дозе 90-180 мг, если масса тела пациента составляет менее 80 кг, и можно вводить в количестве 190-270 мг, если масса тела пациента составляет более 80 кг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить с интервалами, составляющими 1-8 недель. В частности, их можно вводить с интервалами, составляющими 1 неделю, 1,5 недели, 2 недели, 2,5 недели, 3 недели, 3,5 недели, 4 недели, 4,5 недели, 5 недель, 5,5 недели, 6 недель, 6,5 недели, 7 недель, 7,5 недели или 8 недель.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело к TNF- α или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить с интервалами, составляющими 2-4 недели.

Предшествующее введение.

Перед этапом подкожного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 1-10 мг/кг. В частности, может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/кг.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 2-8 мг/кг. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 3-5 мг/кг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента с интервалами, составляющими 1-8 недель. В частности, может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента с интервалами, составляющими 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 или 8 недель.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента с интервалами, составляющими 2-4 недели.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента, и временной интервал между последним внутривенным введением и первым подкожным введением составляет 1-8 недель. В частности, может быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента с интервалами, составляющими 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 или 8 недель.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения перед этапом подкожного введения мо-

жет быть предусмотрен этап внутривенного введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента, и временной интервал между последним внутривенным введением и первым подкожным введением составляет 2-4 недели.

Совместное введение.

Другое биологическое средство или химиотерапевтическое средство можно вводить вместе с антителом к TNF- α или его антигенсвязывающим фрагментом по настоящему изобретению.

Данное введение проводится одновременно с введением, до введения или после введения антитела к TNF- α или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения совместно вводимое биологическое средство может включать в себя этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб или их комбинацию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения совместно вводимое химиотерапевтическое средство может включать в себя противоревматическое лекарственное средство, модифицирующее течение заболевания (DMARD).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения совместно вводимое химиотерапевтическое средство может включать в себя метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин или их комбинацию.

Продукт.

В настоящем изобретении также предусмотрен продукт, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав и контейнер, в котором содержится стабильный жидкий фармацевтический состав в закрытом состоянии.

Стабильный жидкий фармацевтический состав описан выше.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер может быть изготовлен из такого материала, как, без ограничения, стекло, полимер (пластик), металл и т.п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер представляет собой без ограничения бутылку, флакон, картридж, шприц (предварительно заполненный шприц, автоматический шприц) или тубик. В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер может представлять собой стеклянный или полимерный флакон или стеклянный или полимерный предварительно заполненный шприц.

Определенные формы выпуска описанных выше флакона, картриджа, предварительно заполненного шприца или автоматического шприца, а также способы заполнения стабильным жидким фармацевтическим составом флакона, картриджа, предварительно заполненного шприца или автоматического шприца могут быть легкодоступными или реализуемыми любым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, в патентах США № 4861335 и 6331174 и т.д. раскрываются определенная форма выпуска предварительно заполненного шприца и способ заполнения. Например, в патентах США № 5085642 и 5681291 и т.д. раскрываются определенная форма выпуска автоматического шприца и способ сборки. Описанные выше флакон, картридж, предварительно заполненный шприц или автоматический шприц, применяемые в настоящем изобретении, могут представлять собой коммерчески доступный продукт или продукт, изготавливаемый отдельно с учетом физических свойств стабильного жидкого фармацевтического состава, участка, в который состав должен быть введен, дозы состава и т.п.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения внутренняя поверхность контейнера может не быть покрыта силиконовым маслом. Если она покрыта силиконовым маслом, то стабильность состава может снижаться. Контейнер может представлять собой однократный или многократный контейнер.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт может дополнительно содержать инструкции, в которых представлены способ применения стабильного жидкого фармацевтического состава, способ хранения состава или как то, так и другое. Способ применения состава включает способ лечения заболевания, при котором активность TNF- α выступает в качестве пагубного фактора, и может предусматривать путь введения, дозу состава и временные рамки введения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт может содержать другие инструменты (например, иглу, шприц и т.д.), необходимые с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя.

Далее в данном документе настоящее изобретение будет описано со ссылкой на примеры. Однако, следует понимать, что эти примеры приведены исключительно с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1. Оценивание безопасности и терапевтической эффективности инфликсимаба при подкожном введении пациентам с ревматоидным артритом (РА).

Настоящее клиническое испытание инфликсимаба представляло собой рандомизированное многоцентровое испытание фазы МП с параллельными группами, предназначенное для оценивания эффективности, фармакокинетических характеристик и безопасности инфликсимаба для подкожного введения (далее в данном документе инфликсимаба SC) и инфликсимаба для внутривенного введения (далее в

данном документе инфликсимаба IV) в комбинации с метотрексатом (MTX) и фолиевой кислотой у пациентов с активной формой ревматоидного артрита, у которых не проявлялись достаточные ответы на введение MTX в течение по меньшей мере 3 месяцев, при этом настоящее клиническое испытание состояло из двух частей.

Часть 1 была предназначена для подбора оптимальной дозы инфликсимаба SC, где оптимальная доза инфликсимаба SC, соответствующая 3 мг/кг инфликсимаба IV в течение первых 30 недель, была определена с использованием площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC_t) в равновесном состоянии между неделями 22 и 30. В случае с частью 1 период клинического испытания составлял не более 65 недель, включая отрезок времени от скрининга (в течение не более трех недель) до визита окончания исследования.

Часть 2 была предназначена для демонстрации не меньшей эффективности при сравнении инфликсимаба SC и инфликсимаба IV. Таким образом, посредством клинических ответов в соответствии с изменениями индекса активности заболевания (DAS28; балла активности заболевания по 28 суставам) (по уровню С-реактивного белка, CRP) относительно исходного уровня с использованием подсчетов по 28 суставам в неделю 22 можно продемонстрировать, что инфликсимаб SC не уступал по эффективности инфликсимабу IV. В случае с частью 2 вводимая доза и интервал между введениями доз инфликсимаба SC были заданы соответствующими введению 120 мг каждые две недели.

Часть 1.

Пациенты соответствовали требованиям к включению в настоящее клиническое испытание при условии, что они удовлетворяли всем следующим критериям:

- пациент имеет активную форму заболевания, которая определяется по наличию 6 или больше припухших суставов (из 28 оцененных), 6 или больше болезненных суставов (из 28 оцененных) и концентрации CRP в сыворотке крови $> 0,6$ мг/дл при скрининге; и

- пациент завершил по меньшей мере 3-месячное лечение с помощью перорального или парентерального введения метотрексата в дозе 12,5-25 мг/неделя и стабильно принимает метотрексат в дозе 12,5-25 мг/неделя в течение по меньшей мере 4 недель до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0).

Пациенты не соответствовали требованиям к включению в клиническое испытание при условии, что они удовлетворяли любому из следующих критериев:

- пациент ранее получал биологическое средство для лечения РА и/или ингибитор TNF- α для лечения другого заболевания; и

- пациент имеет аллергические реакции на любое из вспомогательных веществ для инфликсимаба или любые другие белки мыши и/или человека, или пациент имеет гиперчувствительность к препарату иммуноглобулина.

Настоящее клиническое испытание состояло из трех периодов клинического испытания: скрининга; периода лечения и визита окончания исследования. Скрининг проводили между днями -21 и -1 до первоначального введения исследуемого лекарственного средства, где оценивали соответствие пациентов требованиям к включению в исследование. Проводили все обследования, в том числе исследование на наличие инфекций, вызванных вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), тестирование мочи и сыворотки крови на беременность у женщин, способных к деторождению, а также исследование на наличие ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинному пептиду, ЭКГ в 12 отведениях, клинические лабораторные тестирования и т.д. Кроме того, в целях исключения пациентов с туберкулезом (ТВ) проводили анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA) и рентгенографию органов грудной клетки.

Всем пациентам, включенным в клиническое испытание, вводили инфликсимаб IV в недели 0 и 2 соответственно. Кроме того, пациентам вводили фолиевую кислоту в комбинации с MTX и исследуемым лекарственным средством для того, чтобы можно было свести к минимуму и предупредить нежелательные явления, ассоциированные с побочными эффектами приема MTX, при этом им также напоминали о необходимости приема поддерживающей дозы MTX от начала до конца клинического испытания. Кроме того, пациенты имели право принимать следующие препараты для премедикации по усмотрению исследователя в момент времени 30-60 минут до начала введения исследуемого лекарственного средства для того, чтобы можно было предупредить их реакции гиперчувствительности к исследуемому лекарственному средству: например, без ограничения, антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 2-4 мг хлорфенирамина), гидрокортизон, парацетамол и/или неседативный антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 10 мг цетиризина).

Пациенты, которым дважды вводили полную дозу исследуемого лекарственного средства и которые по усмотрению исследователя считались не имеющими проблем безопасности, были случайным образом распределены в когорту инфликсимаба SC или в когорту инфликсимаба IV перед введением в неделю 6/день 42. Такое случайное распределение в отношении введения исследуемого лекарственного средства было проведено со стратификацией по странам, концентрации CRP в сыворотке крови (равной или меньшей 0,6 мг/дл или меньше или превышающей 0,6 мг/дл) в неделю 2 и массе тела (равной или

меньшей 70 кг или превышающей 70 кг) в неделю 6. Всего было включено в исследование 50 пациентов с активной формой РА, из которых 48 были случайным образом распределены в четыре когорты для клинического испытания в соотношении 1:1:1:1, где введение исследуемого лекарственного средства проводилось до недели 54 (табл. 1).

Таблица 1

Номер когорты	Вводимая доза	Лекарственные средства для клинических испытаний	Способ введения	Число пациентов
Когорта 1	3 мг/кг	Инфликсимаб IV, 100 мг/флакон	2-часовая IV инфузия	13
Когорта 2	90 мг	Инфликсимаб SC, 90 мг/PFS	Однократная инъекция	11
Когорта 3	120 мг	Инфликсимаб SC, 120 мг/PFS	Однократная инъекция	12
Когорта 4	180 мг	Инфликсимаб SC, 90 мг/PFS	Двукратная инъекция	12

PFS - предварительно заполненный шприц.

Пациентам, которых распределили в когорту 1, вводили 7 дополнительных доз инфликсимаба IV в неделю 6 и затем каждые восемь недель (в недели 14, 22, 30, 38, 46 и 54). Пациентам, которых распределили в когорты 2, 3 и 4, вначале вводили инфликсимаб SC в неделю 6, а затем дополнительно вводили инфликсимаб SC каждые две недели до недели 54. Первоначально назначенную дозу корректировали до оптимальной дозы у всех пациентов из когорт 2, 3 и 4, когда оптимальная доза была подтверждена после подбора дозы. После этого до недели 54 вводили дополнительную SC инъекцию с использованием оптимальной дозы. Инфликсимаб SC пациентам инъектировали медицинские работники при каждом визите (в недели 6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46 и 54) в исследовательском центре. Однако во все остальные недели (недели 12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50 и 52) пациентам позволяли выполнять самоинъекцию инфликсимаба SC, если исследователь полагал это приемлемым после обучения их соответствующим методикам проведения инъекции.

Пациенты совершали визиты в исследовательский центр с предварительно определенными временными интервалами для проведения клинического оценивания и забора образцов крови. При каждом визите им задавали вопросы о нежелательных явлениях и сопутствующих лекарственных препаратах, а также проводили мониторинг клинических признаков и симптомов ТВ. Оценивание первичных фармакокинетических конечных точек проводили во время поддерживающей фазы между неделями 22 и 30, затем проводили оценивание вторичных фармакокинетических конечных точек в течение периода лечения до недели 54, а затем проводили соответственно забор образцов крови для анализа, а также оценивание эффективности, PD и безопасности в момент времени, указанный в графике проведения оценивания.

Визит окончания исследования происходил через 8 недель после получения последней дозы в конце поддерживающей фазы либо раньше, если пациент прекращал участие в исследовании. В момент времени восемь недель после последнего введения пациентам были предприняты все усилия для завершения всех оцениваний при окончании исследования.

Часть 2.

Часть 2 начиналась с опорой на обзор, проведенный Комитетом по мониторингу данных безопасности, в отношении данных отчета о РК-моделировании, в том числе данных о РК-параметрах, эффективности, PD-параметрах и безопасности, которые были определены в течение первых 30 недель в ходе части 1.

Часть 2 состояла из трех периодов клинического испытания, в том числе скрининга; периода лечения (фазы нагрузки дозой и поддерживающей фазы) с периодом исследования в двойном слепом режиме во время поддерживающей фазы до недели 30, за которым следует период исследования в открытом режиме, составляющий 24 недели; и фазы окончания исследования. Скрининг проводили между днем -42 и днем 0 до первоначального введения исследуемого лекарственного средства, где оценивали соответствие пациентов требованиям к включению в исследование. Проводили все обследования, в том числе исследование на наличие инфекций, вызванных вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), тестирование мочи и сыворотки крови на беременность у женщин, способных к деторождению, а также исследование на наличие ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ЭКГ в 12 отведениях, клинические лабораторные тестирования и т.д. Кроме того, в целях исключения пациентов с туберкулезом (ТВ) проводили анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA) и рентгенографию органов грудной клетки.

Всем пациентам, включенным в клиническое испытание, вводили однократную дозу инфликсимаба IV в недели 0 и 2 соответственно. Кроме того, пациентам вводили фолиевую кислоту в комбинации с МТХ и исследуемым лекарственным средством для того, чтобы можно было свести к минимуму и предупредить нежелательные явления, ассоциированные с побочными эффектами приема МТХ, при этом им также напоминали о необходимости приема поддерживающей дозы МТХ от начала до конца клиниче-

ского испытания. Кроме того, пациенты имели право принимать следующие препараты для премедикации по усмотрению исследователя в момент времени 30-60 минут до начала введения исследуемого лекарственного средства для того, чтобы можно было предупредить их реакции гиперчувствительности к исследуемому лекарственному средству: например, без ограничения, антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 2-4 мг хлорфенирамина), гидрокортизон, парацетамол и/или неседативный антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 10 мг цетиризина).

Пациенты, которым дважды вводили полную дозу исследуемого лекарственного средства и которые по усмотрению исследователя считались не имеющими проблем безопасности, были случайным образом распределены в когорту инфликсимаба SC, который вводили с помощью предварительно заполненного шприца (PFS), с плацебо IV, или в когорту инфликсимаба IV с плацебо SC (PFS) перед введением в неделю 6/день 42. Такое случайное распределение в отношении введения исследуемого лекарственного средства было проведено со стратификацией по странам, концентрации CRP в сыворотке крови (равной или меньшей 0,6 мг/дл или превышающей 0,6 мг/дл) в неделю 2 и массе тела (равной или меньшей 100 кг или превышающей 100 кг) в неделю 6. Не менее 218 пациентов с активной формой РА были случайным образом распределены в две исследуемые группы для клинического испытания в соотношении 1:1, где введение исследуемого лекарственного средства проводилось до недели 54. Схема исследования с двойной имитацией использовалась для поддержания слепого режима до недели 30 (табл. 2).

Таблица 2

Номер исследуемой группы	Вводимая доза	Лекарственные средства для клинических испытаний	Способ введения	Число пациентов
Исследуемая группа 1	3 мг/кг	Инфликсимаб IV, 100 мг/флакон	2-часовая инфузия	IV По меньшей мере 109
Исследуемая группа 2	120 мг	Инфликсимаб SC, 120 мг/PFS	Однократная инъекция	SC По меньшей мере 109

PFS - предварительно заполненный шприц.

Пациентам, которых распределили в исследуемую группу 1, вводили 3 дополнительные дозы инфликсимаба IV в неделю 6 и затем каждые восемь недель (в недели 14 и 22) до недели 22, тогда как плацебо SC вводили в неделю 6, а затем каждые две недели до недели 28. После этого в неделю 30 пациентов переводили с инфликсимаба IV на инфликсимаб SC (PFS). Затем инфликсимаб SC (PFS) вводили до недели 54. Пациентам, которых распределили в исследуемую группу 2, первоначально вводили инфликсимаб SC (PFS) в неделю 6, а затем каждые две недели, что продолжалось до недели 54, тогда как плацебо IV вводили в недели 6, 14 и 22.

Инфликсимаб SC (плацебо SC в течение периода исследования в двойном слепом режиме) пациентам инъектировали медицинские работники при каждом визите (в недели 6, 14, 22, 24-28 (для тех, кто совершал визиты для оценивания РК-параметров), 30, 38, 46 и 54) в исследовательском центре. Однако, во все остальные недели (недели 8, 10, 12, 16, 18, 20, 24-28 (для тех, кто не совершал визиты для оценивания РК-параметров), 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50 и 52) пациентам позволяли выполнять самоинъекцию инфликсимаба SC (плацебо SC в течение периода исследования в двойном слепом режиме), если исследователь полагал это приемлемым после обучения их соответствующим методикам проведения инъекции.

В определенной стране инфликсимаб SC вводили посредством самоинъекции с помощью автоинъектора (AI) каждые две недели, начиная с недели 46. Оценивания с использованием опросника для оценки самоинъекции (SIAQ) до и после самоинъекции инфликсимаба SC, контрольного листа для оценки самоинъекций и контрольного листа идентификации потенциальных опасностей проводили таким образом, чтобы можно было оценить пригодность к применению инфликсимаба SC (AI).

В случае с частью 2 клиническое оценивание, забор образцов крови и визиты в рамках исследования каждого типа проводили таким же образом, как показано в части 1, а также в момент времени, указанный в графике проведения оценивания.

Результаты.

1-1. Оценивание безопасности.

Краткое описание нежелательных явлений.

Оценивание безопасности проводили в отношении вторичных конечных точек из части 1, т.е. осуществляли оценку иммуногенности, мониторинг гиперчувствительности (в том числе мониторинг гиперчувствительности замедленного типа), измерение показателей жизненно важных функций (в том числе кровяного давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений и температуры тела), массы тела, анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA), рентгенографию органов грудной клетки, оценку инфекционных состояний, вызванных вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2), заключение по результатам физикального обследования, ЭКГ в 12 отведениях, оценку нежелательных явлений (далее в данном документе AE) (в том числе серьезных нежелательных явлений (далее в данном документе SAE)), оценку нежелательных явлений, представляющих особый интерес (реакции, связанной с инфузией/реакции гиперчувствительно-

сти/анафилактической реакции [реакции, связанной с введением], реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакции в месте инъекции, инфекции и злокачественных новообразований), оценку признаков и симптомов ТВ, клинические лабораторные анализы, тестирование на беременность, оценку приема предшествующих и сопутствующих лекарственных препаратов, оценку болей в локальных участках с использованием визуальной аналоговой шкалы длиной 10 см (VAS) и т.д.

Совокупные данные по безопасности охватывали нежелательные явления (и серьезные нежелательные явления), о которых сообщалось до визита окончания исследования, независимо от их корреляции с приемом клинического лекарственного средства, где общее краткое описание АЕ, о которых сообщается после лечения во время поддерживающей фазы (недели 6-54), представлено в табл.3. В целом, о 109 АЕ, возникших после начала лечения (далее в данном документе ТЕАЕ), сообщалось у 33 пациентов (68,8%) - у девяти пациентов (69,2%) из когорты IV (когорты 1) и у 24 пациентов (68,6%) из совокупности когорт SC (когорт 2, 3 и 4) соответственно, что, таким образом, указывает на то, что доля в совокупности когорт SC была сходна с долей в когорте IV. Кроме того, было продемонстрировано, что интенсивность большинства ТЕАЕ соответствует 1 или 2 степени, при этом среди всех ТЕАЕ о тех АЕ, которые считались связанными с исследуемым лекарственным средством, сообщалось в общей сложности у 23 пациентов (47,9%).

О SAE, возникших после начала лечения (далее в данном документе TESAE), сообщалось в общей сложности у шести пациентов (12,5%) - у одного пациента (7,7%) из когорты IV (когорты 1) и пяти пациентов (14,3%) из совокупности когорт SC (когорт 2 и 4) соответственно. Из когорт SC о TESAE не сообщалось в когорте 3. Было продемонстрировано, что интенсивность TESAE соответствует 2 или 3 степени, и из этих пациентов о тех явлениях, которые считались связанными с исследуемым лекарственным средством, сообщалось у двоих пациентов (16,7%) из когорты 4. Кроме того, введение исследуемого лекарственного средства было прекращено для одного пациента (9,1%) из когорты 2 после введения в неделю 30, а также для двух пациентов (16,7%) из когорты 3 после введения в недели 30 и 32 соответственно, поскольку исследователь определил у них критические медицинские явления среди всех TESAE.

Из ТЕАЕ, классифицируемых как реакции, связанные с введением (ARR), о реакциях, связанных с инфузией, реакциях гиперчувствительности или анафилактических реакциях сообщалось в общей сложности у четырех пациентов (8,3%) - одного пациента (7,7%) из когорты IV (когорты 1) и троих пациентов (8,6%) из совокупности когорт SC (когорт 2 и 3). Из ТЕАЕ, классифицируемых как ARR, о реакциях, связанных с инфузией, реакциях гиперчувствительности или анафилактических реакциях сообщалось в когорте 4 из когорт SC. Поскольку ARR, связанные с приемом инфликсимаба, были ассоциированы с выработкой антител к лекарственному средству (далее в данном документе ADA) (Remsima SmPC 2017), наличие ADA оценивали для пациентов, у которых проявлялись ARR. Количество пациентов, у которых были положительные результаты в отношении ADA и нейтрализующих антител (далее в данном документе NAb), составляло в общей сложности два (по одному в каждой из когорт 1 и 2). Одному пациенту из когорты 2 вводили инфликсимаб IV дважды в течение периода нагрузки дозой, т.е. в недели 0 и 2, а затем вводили инфликсимаб SC в общей сложности дважды, т.е. в недели 6 и 8. Об ARR сообщалось в недели 6 и 8, и они были определены как положительные в отношении ADA и NAb в неделю 6 и при визите окончания исследования (проведенном через десять недель после визита в неделю 8). Об ARR сообщалось у одного пациента из когорты 1 в неделю 38, и они были идентифицированы как положительные в отношении ADA и NAb в недели 30 и 38, а также при визите окончания исследования (проведенном через десять недель после визита в неделю 38).

О ТЕАЕ, классифицируемых как реакции в месте инъекции, сообщалось в общей сложности у пяти пациентов (14,3%) из совокупности когорт SC (когорт 2, 3 и 4), где было продемонстрировано, что интенсивность всех из них соответствует 1 или 2 степени. О ТЕАЕ, классифицируемых как реакции в месте инъекции, не сообщалось в когорте IV (когорте 1). Наличие ADA также оценивали у пациентов, у которых проявлялись реакции в месте инъекции, и у одного (когорты 2) из пяти пациентов были положительные результаты в отношении ADA и NAb при визите в неделю 6, т.е. за день до появления ТЕАЕ, классифицируемых как реакции в месте инъекции.

Об АЕ, возникших после начала лечения, классифицируемых как инфекции, сообщалось у 5 пациентов (38,5%) и 13 пациентов (37,1%) из когорты IV (когорты 1) и из совокупности когорт SC (когорт 2-4) соответственно.

О ТЕАЕ, приводящих к прекращению приема исследуемого лекарственного средства, сообщалось для шести пациентов (17,1%) из когорт SC (когорт 2, 3 и 4), где АЕ, о которых сообщалось, представляли собой антифосфолипидный синдром, реакцию в месте инъекции, ARR, ТВ легких и латентный ТВ. В когорте IV о ТЕАЕ, классифицируемых как инфекции, не сообщалось.

Во время исследования о случаях смерти не сообщалось.

Таблица 3

	Когорта 1 IV 3 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC 90 мг (N = 11)	Когорта 3 SC 120 мг (N = 12)	Когорта 4 SC 180 мг (N = 12)	Совокупность когорт SC (N = 35)
Число пациентов с по меньшей мере одним TEAE (%)	9 (69,2)	7 (63,6)	8 (66,7)	9 (75,0)	24 (68,6)
Связанное	4 (30,8)	5 (45,5)	7 (58,3)	7 (58,3)	19 (54,3)
Несвязанное	9 (69,2)	5 (45,5)	2 (16,7)	4 (33,3)	11 (31,4)
Число пациентов с по меньшей мере одним TESAE (%)	1 (7,7)	2 (18,2)	0	3 (25,0)	5 (14,3)
Связанное	0	0	0	2 (16,7)	2 (5,7)
Несвязанное	1 (7,7)	2 (18,2)	0	1 (8,3)	3 (8,6)
Число пациентов с по меньшей мере одним TEAE, классифицируемым как реакция, связанная с введением (%)	1 (7,7)	1 (9,1)	2 (16,7)	0	3 (8,6)
Число пациентов с по меньшей мере одним TEAE, классифицируемым как реакция в месте инъекции (%)	0	2 (18,2)	1 (8,3)	2 (16,7)	5 (14,3)
Число пациентов с по меньшей мере одним TEAE, классифицируемым как инфекция (%)	5 (38,5)	4 (36,4)	3 (25,0)	6 (50,0)	13 (37,1)
Связанное	2 (15,4)	1 (9,1)	3 (25,0)	3 (25,0)	7 (20,0)
Число пациентов с по меньшей мере одним TEAE, приводящим к прекращению приема исследуемого лекарственного средства (%)	0	2 (18,2)	2 (16,7)	2 (16,7)	6 (17,1)

* на каждом уровне суммирования пациентов подсчитывали один раз, если они сообщали об одном или более явлениях. Подсчитывали только наиболее тяжелое явление. Явление считалось связанным, если взаимосвязь была определена как "возможная", "вероятная", "определенная".

Иммуногенность.

В целом, доля пациентов с положительными результатами в отношении ADA была ниже в когортах SC во время исследования, и у большинства пациентов были отрицательные результаты тестирования на ADA в неделю 54. Также наблюдалась тенденция к снижению частоты положительных результатов в отношении ADA при увеличении дозы инфликсимаба SC. Число пациентов, у которых были положительные результаты в отношении ADA в неделю 54, составляло 9 (69,2%), 4 (36,4%), 2 (16,7%) и 2 (16,7%) пациента в когортах 1-4 соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Визит	Когорта 1 IV 3 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC 90 мг (N = 11)	Когорта 3 SC 120 мг (N = 12)	Когорта 4 SC 180 мг (N = 12)	Совокупность когорт SC (N = 35)
Неделя 0					
Положительный результат в отношении ADA	0	0	0	0	0
Положительный результат в отношении NAb	0	0	0	0	0
Неделя 6					
Положительный результат в отношении ADA	0	2 (18,2)	0	0	2 (5,7)
Положительный результат в отношении NAb	0	2 (18,2)	0	0	2 (5,7)
Неделя 14					
Положительный результат в отношении ADA	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	1 (8,3)	4 (11,4)
Положительный результат в отношении NAb	3 (23,1)	1 (9,1)	1 (8,3)	0	2 (5,7)
Неделя 22					
Положительный результат в отношении ADA	7 (53,8)	3 (27,3)	2 (16,7)	1 (8,3)	6 (17,1)
Положительный результат в отношении NAb	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	0	3 (8,6)
Неделя 30					
Положительный результат в отношении ADA	9 (69,2)	4 (36,4)	3 (25,0)	0	7 (20,0)
Положительный результат в отношении NAb	6 (46,2)	2 (18,2)	1 (8,3)	0	3 (8,6)
Неделя 38					
Положительный результат в отношении ADA	9 (69,2)	4 (36,4)	1 (8,3)	1 (8,3)	6 (17,1)
Положительный результат в отношении NAb	6 (46,2)	3 (27,3)	1 (8,3)	0	4 (11,4)
Неделя 46					
Положительный результат в отношении ADA	7 (53,8)	5 (45,5)	2 (16,7)	0	7 (20,0)
Положительный результат в отношении NAb	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	0	3 (8,6)
Неделя 54					
Положительный результат в отношении ADA	9 (69,2)	4 (36,4)	2 (16,7)	2 (16,7)	8 (22,9)
Положительный результат в отношении NAb	5 (38,5)	2 (18,2)	1 (8,3)	1 (8,3)	4 (11,4)
По меньшей мере один положительный результат в отношении ADA*	11/13 (84,6)	5/9 (55,6)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	12/33 (36,4)
По меньшей мере один положительный результат в отношении NAb**	7/13 (53,8)	2/9 (22,2)	1/12 (8,3)	1/12 (8,3)	4/33 (12,1)

* ADA - антитело к лекарственному средству; NAb - нейтрализующее антитело,

** среди пациентов, у которых никогда не был определен положительный результат в отношении ADA и NAb до введения исследуемого лекарственного средства в неделю 6, для подсчета использовали только пациентов, у которых когда-либо был определен положительный результат в отношении ADA и NAb даже один раз после введения исследуемого лекарственного средства в неделю 6.

Оценка боли в локальных участках с использованием визуальной аналоговой шкалы.

Диапазон VAS составлял от 0 до 100 мм, при этом более высокие баллы указывали на более сильную боль. В когортах SC (когортах 2, 3, 4) наблюдался несколько более высокий уровень боли в локальных участках (VAS) по сравнению с когортой IV (когортой 1) во время первой инъекции SC (в неделю 6), однако, боль в локальных участках постепенно уменьшалась по мере повторного инъектирования инфликсимаба SC, и для когорт SC (когорт 2, 3, 4) сообщалось о более низком уровне боли по сравнению с когортой IV (когортой 1). Среди когорт SC средний уровень боли в локальных участках, определенный с помощью VAS, в когорте SC 180 мг был несколько более высоким, чем в других когортах SC, вследствие одновременного получения двукратной инъекции SC, однако наблюдалась тенденция к снижению уровня боли из когорты SC 180 мг по сравнению с когортой IV (когортой 1) (табл. 5).

Таблица 5

Визит, статистический показатель	Когорта 1 IV, 3 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC, 90 мг (N = 11)	Когорта 3 SC, 120 мг (N = 12)	Когорта 4 SC, 180 мг (N = 12)
Неделя 6				
N	8	11	12	12
Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	9,63 (12,817)	7,09 (9,648)	17,71 (21,922)	11,21 (12,496)
Медиана	5,00	2,00	8,00	7,50
Минимум, максимум	1, 39	0, 30	0, 65	0, 35
Неделя 14				
N	10	10	11	12
Среднее значение (SD)	11,70 (14,080)	4,20 (6,210)	7,82 (8,072)	10,21 (13,934)
Медиана	7,00	1,25	6,00	5,00
Минимум, максимум	1, 45	0, 18	0, 23	0, 41
Неделя 22				
N	13	10	11	12
Среднее значение (SD)	19,15 (32,080)	5,30 (5,912)	6,86 (10,460)	10,17 (10,100)
Медиана	3,00	2,25	2,00	7,00
Минимум, максимум	0, 84	0, 18	0, 36	1, 31
Неделя 30				
N	13	10	11	12
Среднее значение (SD)	13,85 (22,649)	7,55 (10,828)	4,36 (5,446)	6,08 (5,351)
Медиана	3,00	2,25	3,00	3,50
Минимум, максимум	0, 77	0, 35	0, 17	1, 16
Неделя 54				
N	12	9	9	8
Среднее значение (SD)	5,58 (7,868)	5,22 (5,974)	5,22 (5,094)	9,63 (6,718)
Медиана	2,00	2,00	3,00	9,50
Минимум, максимум	1, 26	0, 15	0, 17	1, 19

1-2. Оценивание терапевтической эффективности.

Активность заболевания, измеренная с помощью DAS28.

Результатом анализа DAS28 (по уровню С-реактивного белка; CRP) и DAS28 (по скорости оседания эритроцитов; ESR) в недели 2, 6, 14, 22, 30 и 54 в сравнении с исходным уровнем в качестве вторичной конечной точки эффективности было отсутствие заметных различий между когортами инфликсимаба SC с тремя различными дозами и когортой инфликсимаба IV, где также было определено, что фактические значения имеют тенденцию к снижению с течением времени.

Фактические значения и изменения относительно исходного уровня активности заболевания, измеренные с помощью DAS28, обобщены в табл. 6 (CRP) и 7 (ESR). Средние баллы активности заболевания, измеренные с помощью DAS28, снижались относительно исходного уровня в недели 2, 6, 14, 22, 30 и 54 в каждой когорте. Наблюдалась тенденция к несколько более низкому по сравнению с когортой IV баллу DAS28 (CRP) в когортах SC с недели 22 и баллу DAS28 (ESR) в когортах SC с недели 30, что соответствовало более высоким концентрациям $C_{ост.}$ в когортах SC.

Таблица 6

	IV, 3 мг/кг (N = 13)		SC, 90 мг (N = 11)		SC, 120 мг (N = 12)		SC, 180 мг (N = 12)	
Визит, статистический показатель	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Визит, статистический показатель	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Фактический результат
Исходный уровень								
n	13		11		12		12	
Среднее значение	5,413		6,273		5,719		5,527	
SD	0,7776		0,8234		0,9120		0,8185	
Минимум	4,11		5,13		4,53		4,62	
Медиана	5,355		6,265		5,492		5,299	
Максимум	6,68		7,46		7,31		7,10	
Неделя 2								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
Среднее значение	4,328	-1,086	5,030	-1,243	4,421	-1,297	4,230	-1,297
SD	1,5161	0,9000	1,3922	1,2509	0,8815	0,5899	1,2647	0,8990
Минимум	1,71	-2,41	2,27	-4,09	3,39	-2,10	2,60	-2,94
Медиана	4,661	-1,143	5,367	-1,191	4,067	-1,206	4,317	-1,206
Максимум	6,59	0,34	6,35	0,24	6,48	-0,23	6,59	-0,04
Неделя 6								
n	13	13	11	11	12	12	11	11
Среднее значение	3,902	-1,512	4,600	-1,673	3,921	-1,798	3,419	-2,007
SD	1,4765	0,9278	1,0735	0,7104	1,1911	0,8442	1,1775	0,9631
Минимум	1,82	-2,75	2,90	-2,37	2,55	-3,25	1,56	-3,97
Медиана	4,414	-1,451	4,663	-1,919	3,323	-1,890	3,370	-2,004
Максимум	6,37	-0,28	6,24	-0,03	6,28	-0,43	5,09	-0,27
Неделя 14								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Среднее значение	3,558	-1,856	3,968	-2,296	3,446	-2,255	2,933	-2,594
SD	1,2612	0,8621	1,2485	0,8131	1,3406	1,1376	1,1779	0,8486
Минимум	1,92	-2,89	1,84	-3,43	1,39	-4,41	1,50	-4,00
Медиана	3,549	-2,102	3,740	-2,392	3,223	-1,881	2,702	-2,665
Максимум	6,15	-0,52	5,58	-1,18	5,83	-0,89	5,63	-1,00
Неделя 22								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Среднее значение	3,885	-1,529	3,730	-2,534	3,257	-2,444	2,789	-2,738
SD	1,6167	1,3228	1,0430	0,8491	1,4077	1,2380	1,3266	0,8753
Минимум	1,86	-3,33	1,69	-4,07	1,50	-4,35	1,11	-3,95
Медиана	4,066	-1,404	3,626	-2,324	2,977	-1,989	2,606	-2,922
Максимум	6,74	1,38	5,27	-1,45	5,79	-1,07	5,53	-1,10
Неделя 30								
n	13	13	10	10	10	10	12	12
Среднее значение	3,315	-2,099	3,029	-3,236	3,105	-2,586	2,741	-2,786
SD	1,2515	0,8499	1,1446	1,2430	1,0076	0,9749	0,9661	0,5621
Минимум	1,80	-3,02	1,35	-6,11	1,77	-4,56	1,15	-3,79
Медиана	3,150	-2,312	2,917	-2,931	3,038	-2,345	2,831	-2,668
Максимум	6,41	0,26	4,78	-1,81	4,74	-1,18	4,51	-2,04
Неделя 54								
n	12	12	8	8	10	10	10	10
Среднее значение	3,548	-1,961	3,025	-3,090	3,167	-2,545	2,911	-2,505
SD	1,1928	1,0766	1,0242	0,7390	0,9706	1,3996	0,9929	0,9279
Минимум	1,26	-3,60	1,57	-4,44	1,35	-4,46	1,11	-3,51
Медиана	3,685	-1,742	2,770	-3,025	3,463	-2,585	2,877	-2,866
Максимум	5,28	0,08	4,58	-1,93	4,60	0,00	4,31	-0,55

Таблица 7

	IV, 3 мг/кг (N = 13)		SC, 90 мг (N = 11)		SC, 120 мг (N = 12)		SC, 180 мг (N = 12)	
Визит, статистический показатель	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Визит, статистический показатель	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Фактический результат
Исходный уровень								
n	13		11		12		12	
Среднее значение	6,031		7,091		6,410		6,362	
SD	0,8940		0,8481		1,1642		0,8497	
Минимум	3,85		5,33		4,54		5,04	
Медиана	6,009		7,182		6,360		6,318	
Максимум	7,41		8,18		8,11		7,98	
Неделя 2								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
Среднее значение	4,970	-1,061	5,773	-1,317	5,203	-1,207	5,019	-1,343
SD	1,7649	0,9720	1,8342	1,4313	1,3003	0,8837	1,3065	0,9234
Минимум	1,31	-2,55	1,93	-4,86	3,22	-3,35	3,43	-3,19
Медиана	5,481	-0,816	6,433	-1,116	5,073	-1,014	4,793	-1,285
Максимум	7,51	0,44	7,51	0,10	8,04	-0,07	7,61	-0,01
Неделя 6								
n	13	13	11	11	12	12	12	12
Среднее значение	4,496	-1,535	5,387	-1,704	4,685	-1,725	4,418	-1,944
SD	1,5015	0,8285	1,1940	0,6497	1,3766	1,0068	1,4161	1,0233
Минимум	2,13	-2,78	2,88	-2,45	3,27	-3,37	2,25	-4,38
Медиана	4,714	-1,151	5,331	-1,775	4,184	-1,551	4,361	-1,919
Максимум	7,35	-0,06	7,09	-0,35	7,66	-0,03	7,20	-0,46
Неделя 14								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Среднее значение	4,236	-1,795	4,830	-2,291	4,306	-2,081	3,740	-2,621
SD	1,2772	0,7825	1,4762	0,9005	1,3940	1,3178	1,1732	0,7395
Минимум	2,32	-3,14	1,77	-3,56	2,68	-4,16	2,14	-3,94
Медиана	4,065	-1,588	4,821	-2,288	4,220	-1,395	3,417	-2,732
Максимум	6,88	-0,53	6,48	-0,97	7,00	-0,32	6,48	-1,19
Неделя 22								
n	13	13	10	10	11	11	12	12
Среднее значение	4,354	-1,677	4,515	-2,606	3,875	-2,512	3,380	-2,981
SD	1,8065	1,4558	1,2611	0,8066	1,8028	1,7593	1,1641	0,6857
Минимум	1,60	-4,02	1,57	-3,76	0,60	-6,28	1,85	-3,96
Медиана	4,267	-1,479	4,483	-2,470	3,890	-1,706	2,989	-2,908
Максимум	7,75	1,76	5,90	-1,59	6,67	-0,57	5,97	-1,70
Неделя 30								
n	13	13	10	10	10	10	12	12
Среднее значение	3,866	-2,165	3,669	-3,452	3,776	-2,562	3,318	-3,044
SD	1,3425	0,9643	1,3555	1,1242	1,1186	1,2496	1,0164	0,5380
Минимум	1,83	-3,79	1,15	-5,65	2,02	-4,63	1,54	-3,79
Медиана	4,156	-2,226	3,517	-3,239	3,642	-2,401	3,088	-2,992
Максимум	6,72	-0,03	5,32	-1,81	5,55	-0,69	5,38	-1,98
Неделя 54								
n	12	12	9	9	11	11	10	10
Среднее значение	4,134	-2,078	3,984	-3,129	4,067	-2,320	3,434	-2,847
SD	1,3522	1,2491	1,1889	0,7665	0,9426	1,7582	1,1128	0,8623
Минимум	1,92	-3,67	1,55	-4,68	2,24	-4,34	1,13	-3,91
Медиана	4,112	-2,001	4,305	-3,117	4,337	-2,602	3,284	-2,970
Максимум	6,50	0,38	5,47	-2,00	5,45	0,91	4,87	-1,16

Ответы в соответствии с EULAR.

Доля пациентов с хорошим или умеренным ответом, определенным в соответствии с критериями ответа EULAR (Европейской лиги по борьбе с ревматизмом) с использованием DAS28 (CRP) во время исследования, была сходной среди когорт (табл. 8). Результаты согласно критериям ответа EULAR с использованием ответа по DAS28 (ESR) также были сходными среди когорт во время исследования (табл. 9).

Таблица 8

Визит, статистический показатель	IV, 3 мг/кг (N = 13)	SC, 90 мг (N = 11)	SC, 120 мг (N = 12)	SC, 180 мг (N = 12)
Неделя 2				
Число отвечающих пациентов (%)	7 (53,8)	6 (54,5)	10 (83,3)	8 (66,7)
- Умеренный ответ	3 (23,1)	4 (36,4)	10 (83,3)	4 (33,3)
- Хороший ответ	4 (30,8)	2 (18,2)	0	4 (33,3)
Неделя 6				
Число отвечающих пациентов (%)	9 (69,2)	9 (81,8)	10 (83,3)	10 (88,3)
- Умеренный ответ	4 (30,8)	8 (72,7)	5 (41,7)	6 (50,0)
- Хороший ответ	5 (38,5)	1 (9,1)	5 (41,7)	4 (33,3)
Неделя 14				
Число отвечающих пациентов (%)	12 (92,3)	9 (81,8)	10 (83,3)	11 (91,7)
- Умеренный ответ	6 (46,2)	7 (63,6)	5 (41,7)	2 (16,7)
- Хороший ответ	6 (46,2)	2 (18,2)	5 (41,7)	9 (75,0)
Неделя 22				
Число отвечающих пациентов (%)	10 (76,9)	10 (90,9)	10 (83,3)	11 (91,7)
- Умеренный ответ	5 (38,5)	8 (72,7)	3 (25,0)	4 (33,3)
- Хороший ответ	5 (38,5)	2 (18,2)	7 (58,3)	7 (58,3)
Неделя 30				
Число отвечающих пациентов (%)	12 (92,3)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
- Умеренный ответ	5 (38,5)	5 (45,5)	5 (41,7)	5 (41,7)
- Хороший ответ	7 (53,8)	5 (45,5)	5 (41,7)	7 (58,3)
Неделя 54				
Число отвечающих пациентов (%)	11 (84,6)	8 (72,7)	9 (75,0)	9 (75,0)
- Умеренный ответ	7 (53,8)	3 (27,3)	6 (50,0)	3 (25,0)
- Хороший ответ	4 (30,8)	5 (45,5)	3 (25,0)	6 (50,0)

Таблица 9

Визит, статистический показатель	IV, 3 мг/кг (N = 13)	SC, 90 мг (N = 11)	SC, 120 мг (N = 12)	SC, 180 мг (N = 12)
Неделя 2				
Число отвечающих пациентов (%)	6 (46,2)	5 (45,5)	7 (58,3)	9 (75,0)
- Умеренный ответ	4 (30,8)	3 (27,3)	7 (58,3)	9 (75,0)
- Хороший ответ	2 (15,4)	2 (18,2)	0	0
Неделя 6				
Число отвечающих пациентов (%)	8 (61,5)	9 (81,8)	10 (83,3)	10 (83,3)
- Умеренный ответ	5 (38,5)	8 (72,7)	10 (83,3)	8 (66,7)
- Хороший ответ	3 (23,1)	1 (9,1)	0	2 (16,7)
Неделя 14				
Число отвечающих пациентов (%)	11 (84,6)	8 (82,7)	9 (75,0)	11 (91,7)
- Умеренный ответ	8 (61,5)	7 (63,6)	6 (50,0)	6 (50,0)
- Хороший ответ	3 (23,1)	1 (9,1)	3 (25,0)	5 (41,7)
Неделя 22				
Число отвечающих пациентов (%)	10 (76,9)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
- Умеренный ответ	6 (46,2)	9 (81,8)	6 (50,0)	6 (50,0)
- Хороший ответ	4 (30,8)	1 (9,1)	4 (33,3)	6 (50,0)
Неделя 30				
Число отвечающих пациентов (%)	12 (92,3)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
- Умеренный ответ	7 (53,8)	6 (54,5)	8 (66,7)	4 (33,3)
- Хороший ответ	5 (38,5)	4 (36,4)	2 (16,7)	8 (66,7)
Неделя 54				
Число отвечающих пациентов (%)	11 (84,6)	9 (81,8)	9 (75,0)	9 (75,0)
- Умеренный ответ	9 (69,2)	8 (72,7)	7 (58,3)	5 (41,7)
- Хороший ответ	2 (15,4)	1 (9,1)	2 (16,7)	5 (41,7)

Доля пациентов, достигающих клинического ответа в соответствии с ACR20.

Доля пациентов, достигающих клинического ответа в соответствии с критериями ACR20 (20%)

улучшение в соответствии с Американской коллегией ревматологов) с недели 14 по неделю 54, была сходной между когортой IV (когортой 1) и когортами SC (когортами 2, 3, 4) (табл. 10).

Таблица 10

Параметр, визит	Когорта 1 IV, 3 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC, 90 мг (N = 11)	Когорта 3 SC, 120 мг (N = 12)	Когорта 4 SC, 180 мг (N = 12)
ACR20				
Неделя 2	4 (30,8)	3 (27,3)	4 (33,3)	6 (50,0)
Неделя 6	8 (61,5)	8 (72,7)	7 (58,3)	7 (58,3)
Неделя 14	10 (76,9)	8 (72,7)	8 (66,7)	11 (91,7)
Неделя 22	8 (61,5)	8 (72,7)	9 (75,0)	11 (91,7)
Неделя 30	11 (84,6)	10 (90,9)	10 (83,3)	12 (100,0)
Неделя 54	9 (69,2)	9 (81,8)	8 (66,7)	10 (83,3)

Пример 2. Моделирование подкожного введения инфликсимаба пациентам с RA.

Построение PK-PD-модели.

Фармакокинетическо-фармакодинамическая (PK-PD) модель подкожного (SC) введения инфликсимаба была создана для интеграции с количественной фармакокинетической (PK) моделью не только для имитационного моделирования PK-параметров будущих вводимых доз и схем, но также для имитационного моделирования эффективности и безопасности инфликсимаба SC. В основе PK-PD-модели лежали данные о введении инфликсимаба IV для здоровых добровольцев, пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (AS), пациентов с ревматоидным артритом (RA) и пациентов с болезнью Крона (CD), а также данные о введении инфликсимаба SC для пациентов с CD, пациентов с RA и здоровых добровольцев (Climcaltrials.gov, идентификационный код NCT01220518, NCT01217086, NCT02096861).

PK-PD-модель, построенную на основе указанных данных, можно использовать для имитационного моделирования результатов подкожного введения для пациентов, имеющих показания для приема инфликсимаба (RA, неспецифический язвенный колит (UC), CD, бляшковидный псориаз, псориаатический артрит или анкилозирующий спондилоартрит).

Анализ методом PK-PD-моделирования выполняли с использованием подхода нелинейного моделирования со смешанными эффектами. Анализ данных начинался с выполнения 1-компарментной модели, предусматривающей пропорциональное выведение в модели с пропорциональной погрешностью, а затем выполняли конечную модель с использованием 2-компарментной модели, характеризующейся линейным выведением из центрального компартамента. Во все фармакокинетические модели вводили переменные клиренса (CL) и объема распределения.

Что касается конечной PK-модели, профиль предсказывали таким образом, что каждое оценочное значение параметров площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC_{tau}) и минимальной концентрации непосредственно перед следующим введением лекарственного средства ($C_{ост.}$) применительно к клиническому испытанию инфликсимаба применялось к каждой фактической дозе, порядку применения и пути введения, где указанные данные были обобщенно описаны с медианным значением и доверительным интервалом 90%. Кроме того, выполняли дополнительное имитационное моделирование для оценивания эффекта по фиксированной дозе, порядку применения и пути введения для каждого значения массы тела. PK-PD-моделирование и имитационное моделирование подкожных доз выполняли с помощью NONMEMv7.2.

Сценарий режима дозирования лекарственной формы для SC при моделировании у пациентов с RA.

Фармакокинетический аспект прогнозировали на основании следующего сценария имитационного моделирования, в котором соответственно эффективность и безопасность предсказывали, а затем оценивали по сравнению с порядком применения IV инфузии инфликсимаба, где поддерживающую дозу 3 мг/кг вводили с интервалом в восемь недель (табл. 11).

Таблица 11

Инфликсимаб SC, 120 мг
каждые 2 недели
Инфликсимаб SC, 120 мг
каждые 4 недели
Инфликсимаб SC, 180 мг
каждые 4 недели

Оценочные значения параметров воздействия инфликсимаба по дозе инфликсимаба SC и порядку его применения для каждого значения массы тела пациентов с RA.

Проводили имитационное моделирование фармакокинетических параметров воздействия (AUC_{τ} , $C_{ост.}$ и C_{max}) по дозе инфликсимаба SC и порядку его применения таким образом, чтобы диапазон значений массы тела 50-130 кг был разделен на единицы, каждая из которых охватывает по 10 кг, где оценочные значения параметров воздействия инфликсимаба SC $C_{ост.}$ и AUC_{τ} для каждого значения массы тела демонстрировали корреляцию с дозой лекарственного средства (табл. 12).

Таблица 12

Сравне- ние (а)	N	Пара- метр	C _{ост.}			AUC _T			C _{max}		
			Сред- нее геоме- триче- ское по LS	Соотно- шение средних геометри- ческих по LS	90% CI для соотно- шения (%)	Сред- нее геоме- триче- ское по LS	Соотно- шение средних геометри- ческих по LS	90% CI для соотно- шения (%)	Сред- нее геоме- триче- ское по LS	Соотно- шение средних геометри- ческих по LS	90% CI для соотно- шения (%)
Эксперимент: 120 мг SC с 2-недельными интервалами по сравнению с базовым лечением ^(b)											
Все значе- ния массы тела	1125	SC	13,4	10,13	9,53; 10,78	22492	1,37	1,33; 1,40	18,8	0,25	0,25; 0,26
		IV	1,3			16467,2			74,8		
50-60 кг	100	SC	16,1	11,67	9,23; 14,76	26855,2	1,69	1,54; 1,85	22,4	0,33	0,31; 0,35
		IV	1,4			15893,1			68		
60-70 кг	100	SC	15,4	9,14	7,31; 11,43	25450,4	1,44	1,32; 1,58	21,1	0,29	0,27; 0,31
		IV	1,7			17660,9			73,3		
70-80 кг	100	SC	13,3	8,65	7,01; 10,67	22143	1,25	1,15; 1,35	18,4	0,24	0,22; 0,25
		IV	1,5			17751,1			77,6		
80-90 кг	100	SC	11,9	8,16	6,61; 10,07	20002,3	1,11	1,02; 1,20	16,7	0,21	0,19; 0,22
		IV	1,5			18037			81		
90-100 кг	100	SC	11	7,25	5,91; 8,90	18518,3	0,99	0,91; 1,07	15,5	0,18	0,17; 0,20
		IV	1,5			18754,6			84		
100-110 кг	100	SC	10,3	6,85	5,53; 8,49	17386,5	0,9	0,82; 0,98	14,5	0,16	0,15; 0,18
		IV	1,5			19379,7			88,3		
110-120 кг	100	SC	10,1	5,74	4,57; 7,22	16873	0,82	0,75; 0,89	14	0,16	0,15; 0,17
		IV	1,8			20696,5			89,8		
120-130 кг	100	SC	10	4,78	3,99; 5,72	16620,2	0,75	0,70; 0,81	13,8	0,15	0,14; 0,16
		IV	2,1			22191,7			94,1		
Эксперимент: 120 мг SC с 4-недельными интервалами по сравнению с базовым лечением ^(b)											
Все значе- ния массы тела	1125	SC	4,3	3,24	3,04- 3,46	11280,7	0,69	0,67- 0,70	11,6	0,15	0,15; 0,16
		IV	1,3			16467,2			74,8		
50-60 кг	100	SC	5,1	3,8	3,09; 4,68	13169,4	0,86	0,79; 0,92	13,4	0,2	0,19; 0,21
		IV	1,3			15378,9			66,3		
60-70 кг	100	SC	4,3	3,57	2,81; 4,54	11414,3	0,73	0,67; 0,79	11,7	0,17	0,16; 0,18
		IV	1,2			15670,8			70,5		
70-80 кг	100	SC	4,2	2,93	2,31; 3,72	10878,8	0,63	0,58; 0,69	11,1	0,15	0,14; 0,16
		IV	1,4			17260,6			75,8		
80-90 кг	100	SC	4	2,49	2,02; 3,07	10230,8	0,55	0,51; 0,60	10,4	0,13	0,12; 0,14
		IV	1,6			18448,9			80,6		
90-100 кг	100	SC	3,2	2,56	2,05; 3,19	8676,4	0,5	0,46; 0,54	9	0,11	0,11; 0,12
		IV	1,2			17419,8			80,7		
100-110 кг	100	SC	3,5	2,01	1,61; 2,52	9106,1	0,45	0,41; 0,49	9,2	0,1	0,10; 0,11
		IV	1,8			20263,6			88,3		
110-120 кг	100	SC	3,5	1,74	1,38; 2,19	8906	0,41	0,38; 0,45	8,9	0,1	0,09; 0,11
		IV	2			21633			89,4		
120-130 кг	100	SC	3,2	1,67	1,34; 2,07	8200	0,38	0,35; 0,41	8,3	0,09	0,08; 0,09
		IV	1,9			21756,9			94,1		
Эксперимент: 180 мг SC с 4-недельными интервалами по сравнению с базовым лечением ^(b)											
Все значе- ния массы тела	1125	SC	6,4	4,86	4,55- 5,18	16904,6	1,03	1,00- 1,05	17,3	0,23	0,23; 0,24
		IV	1,3			16467,2			74,8		
50-60 кг	100	SC	7,8	5,77	4,48; 7,44	20079,1	1,28	1,17; 1,41	20,4	0,31	0,29; 0,32
		IV	1,3			15688,4			66,7		
60-70 кг	100	SC	6,8	4,94	4,04; 6,05	17638	1,08	1,01; 1,16	18	0,31	0,29; 0,32
		IV	1,4			16310,1			72,1		
70-80 кг	100	SC	5,9	4,66	3,63; 5,99	15874,1	0,94	0,86; 1,03	16,3	0,22	0,20; 0,23
		IV	1,3			16812			76		
80-90 кг	100	SC	5,6	3,97	3,24; 4,87	14770,1	0,83	0,77; 0,90	15,2	0,19	0,18; 0,20
		IV	1,4			17720,6			80,5		
90-100 кг	100	SC	5,9	3,11	2,52; 3,84	14659,7	0,75	0,69; 0,81	14,7	0,18	0,17; 0,19
		IV	1,9			19596,1			80,4		

100-110 кг	100	SC	5,2	3,04	2,37;	13442,9	0,67	0,61;	13,6	0,16	0,15;
		IV	1,7		3,91	19982,3		0,74	85,1		0,17
110-120 кг	100	SC	4,4	3,04	2,42;	11861,8	0,61	0,57;	12,2	0,14	0,13;
		IV	1,5		3,83	19353,4		0,66	87,9		0,15
120-130 кг	100	SC	4,7	2,58	2,05;	12121,8	0,57	0,52;	12,3	0,13	0,12;
		IV	1,8		3,24	21419,9		0,62	93,4		0,14

Примечание. (а) Все пациенты получали 3 мг/кг инфликсимаба посредством IV инфузии в течение 2 часов в недели 0 и 2 до начала поддерживающего режима, начинающегося в неделю 6 (как в экспериментальном, так и в базовом периодах перекрестного исследования).
(б) Базовое лечение состояло из 3 мг/кг инфликсимаба каждые 8 недель путем IV инфузии в течение 2 часов (поддерживающий режим).
(с) Соотношение средних геометрических по LS = экспериментальный период/базовый период
Сокращения: CI: доверительный интервал, LS: метод наименьших квадратов, SD: стандартное отклонение

Пример 3. Оценивание безопасности и терапевтической эффективности инфликсимаба при подкожном введении пациентам с CD или UC.

Настоящее клиническое испытание инфликсимаба представляло собой открытое рандомизированное многоцентровое испытание фазы I с параллельными группами, предназначенное для оценивания фармакокинетических характеристик, эффективности и безопасности инфликсимаба SC и инфликсимаба IV у пациентов с активной формой CD или активной формой UC до недели 54, при этом настоящее клиническое испытание состояло из двух частей.

Часть 1 была предназначена для подбора оптимальной дозы инфликсимаба SC для пациентов с CD, где оптимальная доза инфликсимаба SC, соответствующая 5 мг/кг инфликсимаба IV в течение первых 30 недель, была определена с использованием площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC_t) в равновесном состоянии между неделями 22 и 30. В случае с частью 1 период клинического испытания составлял не более 65 недель, включая отрезок времени от скрининга (в течение не более трех недель) до визита окончания исследования.

Часть 2 была предназначена для обнаружения того, что инфликсимаб SC не уступал инфликсимабу IV у пациентов с CD или UC с точки зрения фармакокинетических характеристик, что будет подтверждаться концентрацией перед введением ($C_{ост}$) в неделю 22. В случае с частью 2 оптимальную вводимую дозу и интервал дозирования инфликсимаба SC, соответствующего 5 мг/кг инфликсимаба IV, определяли следующим образом на основании данных о фармакокинетических характеристиках, эффективности, фармакодинамических характеристиках и безопасности в течение первых 30 недель выполнения части 1 по рекомендациям Комитета по мониторингу данных безопасности (DSMB):

пациенты с массой тела менее 80 кг: введение 120 мг инфликсимаба SC с интервалом в две недели;

и

пациенты с массой тела 80 кг или больше: введение 240 мг инфликсимаба SC с интервалом в две недели.

Часть 1.

Пациенты соответствовали требованиям к включению в настоящее клиническое испытание при условии, что они удовлетворяли всем следующим критериям:

пациент имел болезнь Крона с баллом CDAI от 220 до 450 единиц;

пациент имел болезнь Крона с продолжительностью заболевания по меньшей мере 3 месяца до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0); и

пациент получал лечение активной формы болезни Крона, но не отвечал на лечение, несмотря на полный и достаточный курс терапии кортикостероидами и/или иммунодепрессантами; или у пациента имеются непереносимость или медицинские противопоказания в отношении таких видов терапии.

Пациенты не соответствовали требованиям к включению в клиническое испытание при условии, что они удовлетворяли любому из следующих критериев:

пациент ранее получал биологическое средство для лечения болезни Крона или неспецифического язвенного колита и/или ингибитор TNF- α (фактора некроза опухоли-альфа) для лечения другого заболевания;

пациент имел аллергические реакции на любое из вспомогательных веществ для инфликсимаба или любые другие белки мыши и/или человека, или пациент имеет гиперчувствительность к препарату иммуноглобулина;

пациент имел активные кишечно-мочепузырные, кишечно-зачервинные, кишечно-кожные и кишечно-влагалищные свищи в течение 6 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0). Допускались энтероэнтеральные свищи без клинически значимых симптомов согласно мнению исследователя и анальные свищи без проблем с дренированием; и

пациент перенес более 3 процедур резекции тонкой кишки до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0).

Настоящее клиническое испытание состояло из трех периодов клинического испытания: скрининга; периода лечения и окончания исследования. Скрининг проводили между днями -21 и -1 до первоначального введения исследуемого лекарственного средства, где оценивали соответствие пациентов требовани-

ям к включению в исследование. Проводили все обследования, в том числе исследование на наличие инфекций, вызванных вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), тестирование мочи и сыворотки крови на беременность у женщин, способных к деторождению, а также колоноскопию, анализ уровня CRP, ЭКГ в 12 отведениях, клинические лабораторные тестирования и т.д. Кроме того, в целях исключения пациентов с туберкулезом (ТВ) проводили анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA) и рентгенографию органов грудной клетки.

Пациенты, которые удовлетворяли всем критериям включения в неделю 0/день 0 и не соответствовали ни одному из критериев исключения, были включены в клиническое испытание, в котором всем включенным пациентам вводили однократную дозу инфликсимаба IV дважды в недели 0 и 2. Пациенты имели право принимать следующие препараты для премедикации по усмотрению исследователя в момент времени 30-60 минут до начала введения исследуемого лекарственного средства для того, чтобы можно было предупредить их реакции гиперчувствительности к исследуемому лекарственному средству: например, без ограничения, антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 2-4 мг хлорфенирамина), гидрокортизон, парацетамол и/или неседативный антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 10 мг цетиризина).

Пациенты, которым дважды вводили полную дозу исследуемого лекарственного средства и которые по усмотрению исследователя считались не имеющими проблем безопасности, были случайным образом распределены в когорту инфликсимаба SC или в когорту инфликсимаба IV перед введением в неделю 6/день 42. Такое случайное распределение в отношении введения исследуемого лекарственного средства было проведено со стратификацией по региону (Европа или не Европа), текущему применению лечения азатиоприном (AZA), или 6-меркаптопурином (6-MP), или метотрексатом (MTX) (применяется или не применяется), наличию клинических ответов согласно CDAI-70 в неделю 6 и массе тела (равной или меньшей 70 кг или превышающей 70 кг) в неделю 6. Всего было включено в исследование 45 пациентов с активной формой CD, из которых 44 были случайным образом распределены в четыре когорты для клинического испытания в соотношении 1:1:1:1, где введение исследуемого лекарственного средства проводилось до недели 54 (табл. 13).

Таблица 13

Номер когорты	Вводимая доза	Лекарственные средства для клинических испытаний	Способ введения	Число пациентов
Когорта 1	5 мг/кг	Инфликсимаб IV, 100 мг/флакон	2-часовая инфузия	IV 13
Когорта 2	120 мг	Инфликсимаб SC, 120 мг/PFS	Однократная инъекция	SC 11
Когорта 3	180 мг	Инфликсимаб SC, 90 мг/PFS	Двукратная инъекция	SC 12
Когорта 4	240 мг	Инфликсимаб SC, 120 мг/PFS	Двукратная инъекция	SC 8

PFS - предварительно заполненный шприц.

Пациентам, которых распределили в когорту 1, вводили 7 дополнительных доз инфликсимаба IV в неделю 6 и затем каждые восемь недель (в недели 14, 22, 30, 38, 46 и 54). Пациентам, которых распределили в когорты 2, 3 и 4, вначале вводили инфликсимаб SC в неделю 6, а затем дополнительно вводили инфликсимаб SC каждые две недели до недели 54. Первоначально назначенную дозу корректировали до оптимальной дозы у всех пациентов из когорт 2, 3 и 4, когда оптимальная доза была подтверждена после подбора дозы. После этого до недели 54 вводили дополнительную SC инъекцию с использованием оптимальной дозы. Инфликсимаб SC пациентам инъектировали медицинские работники при каждом визите (в недели 6, 8, 10, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46 и 54) в исследовательском центре. Однако, во все остальные недели (недели 12, 16, 18, 20, 32, 34, 36, 40, 42, 44, 48, 50 и 52) пациентам позволяли выполнять самоинъекцию инфликсимаба SC, если исследователь полагал это приемлемым после обучения их соответствующим методикам проведения инъекции.

Пациенты совершали визиты в исследовательский центр с предварительно определенными временными интервалами для проведения клинического оценивания и забора образцов крови. При каждом визите им задавали вопросы о нежелательных явлениях и сопутствующих лекарственных препаратах, а также проводили мониторинг клинических признаков и симптомов ТВ. Оценивание первичных фармакокинетических конечных точек проводили во время поддерживающей фазы между неделями 22 и 30, затем проводили оценивание вторичных фармакокинетических конечных точек в течение периода лечения до недели 54, а затем проводили соответственно забор образцов крови для анализа, а также оценивание эффективности, PD и безопасности в момент времени, указанный в графике проведения оценивания.

Визит окончания исследования проводили через восемь недель после окончания поддерживающей фазы. Однако его проводили через восемь недель после последнего момента времени введения, если пациенты досрочно прекращали участие в клиническом испытании. В случае с выбывшими пациентами все процедуры клинического испытания выполняли в день выбывания или на следующий день после такого

выбывания, при этом были предприняты все усилия для завершения всех оценок при окончании исследования в момент времени восемь недель после последнего введения пациентам.

Часть 2.

Часть 2 будет начинаться с опорой на обзор, проведенный Комитетом по мониторингу данных безопасности, в отношении данных отчета о РК-моделировании, в том числе данных о РК-параметрах, эффективности, PD-параметрах и безопасности, которые были определены в течение первых 30 недель в ходе части 1.

Пациенты будут соответствовать требованиям к включению в часть 2 настоящего клинического испытания при условии, что они удовлетворяют всем следующим критериям.

В случае с пациентами с активной формой CD:

пациент имел болезнь Крона с баллом CDAI от 220 до 450 единиц;

пациент имел болезнь Крона с продолжительностью заболевания по меньшей мере 3 месяца до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0); и

пациент получал лечение активной формы болезни Крона, но не отвечал на лечение, несмотря на полный и достаточный курс терапии кортикостероидами и/или иммунодепрессантами; или у пациента имеются непереносимость или медицинские противопоказания в отношении таких видов терапии;

они удовлетворяли по меньшей мере одному из следующих пунктов:

концентрация С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови составляла более 0,5 мг/дл;

уровень фекального кальпротектина составлял более 100 мкг/г; и

пациенты с подвздошно-толстокишечной формой CD имели балл по колоноскопической шкале (SES-CD), составляющий 6 единиц или выше, или пациенты с подвздошной формой или толстокишечной формой CD имели такой балл, составляющий 4 единицы или выше, и имели балл изъязвления в по меньшей мере одном сегменте.

В случае с пациентами с активной формой UC:

пациент имел активную форму неспецифического язвенного колита, определяемую по баллу по полной шкале Мейо, составляющему от 6 до 12 единиц, с эндоскопическим признаком активной формы колита, на которую указывает балл по эндоскопической подшкале > 2 при скрининге;

пациент имел неспецифический язвенный колит с продолжительностью заболевания по меньшей мере 3 месяца до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0); и

пациент получал лечение активной формы неспецифического язвенного колита, но не отвечал на лечение, несмотря на применение традиционной терапии, включающей прием кортикостероидов в отдельности или в комбинации с 6-MP или AZA и лекарственными препаратами, содержащими 5-ASA, или имеет непереносимость или медицинские противопоказания в отношении таких видов терапии.

Пациенты не будут соответствовать требованиям к включению в часть 2 клинического испытания при условии, что они удовлетворяют любому из следующих критериев:

пациент ранее получал биологическое средство для лечения CD или UC и/или ингибитор TNF- α для лечения другого заболевания;

пациент имеет аллергические реакции на любое из вспомогательных веществ для инфликсимаба или любые другие белки мыши и/или человека, или пациент имеет гиперчувствительность к препарату иммуноглобулина;

пациент имел активные кишечно-мочепузырные, кишечно-забрюшинные, кишечно-кожные и кишечно-влагалищные свищи в течение 6 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0). Допускались энтероэнтеральные свищи без клинически значимых симптомов согласно мнению исследователя и анальные свищи без проблем с дренированием;

пациент перенес более 3 процедур резекции тонкой кишки до первого введения исследуемого лекарственного средства (дня 0); и

пациент получал ректально вводимые лекарственные препараты, содержащие кортикостероиды или 5-ASA, для лечения неспецифического язвенного колита в течение 2 недель до скрининга.

Часть 2 будет состоять из трех периодов клинического испытания: скрининга; периода лечения и окончания исследования. Скрининг будут проводить между днями -42 и 0 до первоначального введения исследуемого лекарственного средства, где будут оценивать соответствие пациентов требованиям к включению в исследование. Будут проводить все обследования, в том числе исследование на наличие инфекций, вызванных вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), тестирование мочи и сыворотки крови на беременность у женщин, способных к деторождению, а также колоноскопию (у пациентов с CD), гибкую проктосигмоидоскопию (у пациентов с UC), анализ уровня CRP, ЭКГ в 12 отведениях, клинические лабораторные тестирования и т.д. Кроме того, в целях исключения пациентов с туберкулезом (ТБ) будут проводить анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA) и рентгенографию органов грудной клетки.

Пациентов, которые удовлетворяли всем критериям включения в неделю 0/день 0 и не соответствовали ни одному из критериев исключения, будут включать в клиническое испытание, в котором всем включенным пациентам будут вводить однократную дозу инфликсимаба IV дважды в недели 0 и 2. Пациенты будут иметь право принимать следующие препараты для премедикации по усмотрению исследо-

вателя в момент времени 30-60 минут до начала введения исследуемого лекарственного средства для того, чтобы можно было предупредить их реакции гиперчувствительности к исследуемому лекарственному средству: например, без ограничения, антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 2-4 мг хлорфенирамина), гидрокортизон, парацетамол и/или неседативный антигистаминный препарат (в эквивалентной дозе 10 мг цетиризина).

Пациенты, которым дважды вводили полную дозу исследуемого лекарственного средства и которые по усмотрению исследователя считались не имеющими проблем безопасности, были случайным образом распределены в исследуемую группу инфликсимаба SC или в исследуемую группу инфликсимаба IV перед введением в неделю 6/день 42. Такое случайное распределение в отношении введения исследуемого лекарственного средства будет проведено со стратификацией по текущему применению лечения азатиоприном, или 6-меркаптопурином, или MTX, заболеванию (CD или UC), наличию клинических ответов CD согласно CDAI-70 или клинических ответов UC согласно частичной шкале Мейо в неделю 6 и массе тела (менее 80 кг или 80 кг или больше) в неделю 6. Не менее 130 пациентов с активной формой CD или активной формой UC будут случайным образом распределены в две исследуемые группы для клинического испытания в соотношении 1:1, где введение исследуемого лекарственного средства будет проводить до недели 54 (табл. 14).

Таблица 14

Номер исследуемой группы	Вводимая доза	Лекарственные средства для клинических испытаний	Способ введения	Число пациентов
Исследуемая группа 1	5 мг/кг	Инфликсимаб IV, 100 мг/флакон	2-часовая инфузия IV	По меньшей мере 65
Исследуемая группа 2	120 мг (< 80 кг)	Инфликсимаб SC, 120 мг/PFS	Однократная SC инъекция	По меньшей мере 65
	240 мг ($\geq$ 80 кг)	Инфликсимаб SC, 120 мг/PFS	Двукратная SC инъекция	

PFS - предварительно заполненный шприц.

Пациентам, которых распределили в исследуемую группу 1, будут дополнительно вводить инфликсимаб IV в неделю 6 и затем каждые восемь недель (в недели 14 и 22) до недели 22. После этого пациентов будут переводить с инфликсимаба IV на инфликсимаб SC с недели 30, при этом дозу для SC введения будут определять, исходя из массы тела в неделю 30. Эту дозу будут вводить каждые две недели до недели 54. Что касается пациентов, которых распределили в исследуемую группу 2, то дозу для SC введения инфликсимаба SC будут определять, исходя из массы тела в неделю 6, где эту дозу будут вводить каждые две недели с недели 6 до недели 54. Увеличение дозы будет разрешено в соответствии с решением исследователя после недели 30. Инфликсимаб SC пациентам инъектировали медицинские работники при каждом визите (в недели 6, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 38, 46 и 54) в исследовательском центре. Однако во все остальные недели пациентам будут позволять выполнять самоинъекцию инфликсимаба SC, если исследователь полагает это приемлемым после обучения их соответствующим методикам проведения инъекции.

Оценивание первичных фармакокинетических конечных точек будут проводить в неделю 22, а затем оценивание вторичных фармакокинетических конечных точек будут проводить во время поддерживающей фазы между неделями 22 и 30 и в течение периода лечения до недели 54. Забор образцов крови для анализа, а также оценивание эффективности, PD и безопасности будут соответственно проводить в момент времени, указанный в графике проведения оценивания.

Визит окончания исследования будут проводить через две недели после окончания поддерживающей фазы. Однако его будут проводить через две недели после последнего момента времени введения, если пациенты досрочно прекращали участие в клиническом испытании после введения SC. Однако его будут проводить через восемь недель после последнего момента времени введения, если пациенты досрочно прекращали участие в клиническом испытании после введения IV. В случае с выбывшими пациентами все процедуры клинического испытания будут выполнять в день выбывания или на следующий день после такого выбывания, при этом будут предприняты все усилия для завершения всех оцениваний при окончании исследования в предварительно определенный момент времени после последнего введения пациентам.

В случае с частью 2 клиническое оценивание, забор образцов крови и визиты в рамках исследования каждого типа будут проводить таким же образом, как показано в части 1, а также в момент времени, указанный в графике проведения оценивания.

Результаты.

3-1. Оценивание безопасности.

Краткое описание нежелательных явлений.

Оценивание безопасности проводили в отношении вторичных конечных точек из части 1, т.е. осуществляли оценку иммуногенности, мониторинг гиперчувствительности (в том числе мониторинг гиперчувствительности замедленного типа), измерение показателей жизненно важных функций (в том числе

кровенного давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений и температуры тела), массы тела, анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA), рентгенографию органов грудной клетки, оценку инфекционных состояний, вызванных вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2), заключение по результатам физикального обследования, ЭКГ в 12 отведениях, оценку нежелательных явлений (далее в данном документе АЕ) (в том числе серьезных нежелательных явлений (далее в данном документе SAE)), оценку нежелательных явлений, представляющих особый интерес (реакции, связанной с инфузией/реакции гиперчувствительности/анафилактической реакции [реакции, связанной с введением], реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакции в месте инъекции, инфекции и злокачественных новообразований), оценку признаков и симптомов ТБ, клинические лабораторные анализы, тестирование на беременность, оценку приема предшествующих и сопутствующих лекарственных препаратов, оценку болей в локальных участках с использованием визуальной аналоговой шкалы длиной 100 мм (VAS) и т.д.

Совокупные данные по безопасности охватывали АЕ до недели 30, где общее краткое описание АЕ, о которых сообщается после лечения во время поддерживающей фазы (недели 6-30), представлено в табл. 15. В целом, о 70 ТЕАЕ сообщалось у 28 пациентов (63,6%) - у восьми пациентов (61,5%) из когорты IV (когорты 1) и у 20 пациентов (64,5%) из совокупности когорт SC (когорт 2-4), что указывает на то, что доля была сходной между двумя группами. Кроме того, было продемонстрировано, что интенсивность большинства ТЕАЕ соответствует 1 или 2 степени. Среди всех ТЕАЕ о тех АЕ, которые считались связанными с исследуемым лекарственным средством, сообщалось у девяти пациентов (20,5%).

О серьезных АЕ, возникших после начала лечения (далее в данном документе ТЕСАЕ), сообщалось у восьми пациентов (18,2%) - у двух пациентов (15,4%) из когорты IV (когорты 1) и шести пациентов (19,4%) из совокупности когорт SC (когорт 2-4). Все ТЕСАЕ считались не связанными с исследуемым лекарственным средством.

Из ТЕАЕ, классифицируемых как АРР, о реакциях, связанных с инфузией, реакциях гиперчувствительности или анафилактических реакциях сообщалось у одного пациента (непосредственно в день приема лекарственного препарата в неделю 30) из когорты IV (когорты 1) и одного пациента (через два дня после приема лекарственного препарата в неделю 6) из когорты SC (когорты 4). Поскольку реакция, связанная с введением инфликсимаба, была ассоциирована с выработкой антител к лекарственному средству (АДА) (Remsima SmPC 2017), наличие АДА оценивали для пациентов, у которых проявлялась реакция, связанная с введением. Количество пациентов, у которых были положительные результаты в отношении АДА и нейтрализующих антител (NAb), составляло всего один (когорта IV (когорта 1)), где пациент принимал лекарственный препарат в виде лекарственного средства для IV введения в поддерживающей фазе после периода нагрузки дозой, т.е. в недели 6 и 14, затем у него с недели 22 был определен положительный результат в отношении АДА, а затем в неделю 30 сообщалось о реакции, связанной с введением.

О ТЕАЕ, классифицируемых как реакции в месте инъекции, сообщалось у четырех пациентов (12,9%) из когорты SC (когорт 2-4), где было продемонстрировано, что интенсивность всех из них соответствует 1 или 2 степени. Наличие АДА оценивали даже у пациентов, у которых проявлялись реакции в месте инъекции, где у двух из четырех пациентов были положительные результаты в отношении АДА и NAb в течение периода клинического испытания.

О ТЕАЕ, классифицируемых как инфекции, сообщалось у двух пациентов (15,4%) из когорты IV (когорты 1) и семи пациентов (22,6%) из когорты SC (когорт 2-4).

О ТЕАЕ, приводящих к прекращению приема исследуемого лекарственного средства, сообщалось у одного пациента (7,7%) из когорты IV (когорты 1) и четырех пациентов (12,9%) из когорты SC (когорт 2-4), из которых только один пациент из когорты 3 прекратил введение исследуемого лекарственного средства вследствие ТЕАЕ, считающегося связанным с исследуемым лекарственным средством, которое представляло собой латентный ТБ 1 степени интенсивности.

В течение периода клинического испытания сообщалось о двух случаях смерти (по одному в каждой из когорт 1 и 3). Один пациент из когорты IV (когорты 1) умер в результате внезапной сердечной смерти дома через один месяц после завершения приема лекарственного препарата в неделю 6, что, как сообщается, не было связано с исследуемым лекарственным средством. Этот пациент имел сопутствующие гипертензию и хроническую сердечную недостаточность. В когорте SC (когорте 3) один пациент умер в результате внезапной смерти дома в ту же ночь после приема лекарственного препарата в неделю 30, что, как сообщается, не было связано с исследуемым лекарственным препаратом. Этот пациент имел сопутствующие хроническую кальцификацию аорты, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром.

Таблица 15

	Когорта 1 IV, 5 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC, 120 мг (N = 11)	Когорта 3 SC, 180 мг (N = 12)	Когорта 4 SC, 240 мг (N = 8)	Совокупность когорт SC (N = 31)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ (%)	8 (61,5)	8 (72,7)	7 (58,3)	5 (62,5)	20 (64,5)
Связанное	4 (30,8)	1 (9,1)	1 (8,3)	3 (37,5)	5 (16,1)
Несвязанное	6 (46,2)	7 (63,6)	7 (58,3)	4 (50,0)	18 (58,1)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕСАЕ (%)	2 (15,4)	2 (18,2)	1 (8,3)	3 (37,5)	6 (19,4)
Связанное	0	0	0	0	0
Несвязанное	2 (15,4)	2 (18,2)	1 (8,3)	3 (37,5)	6 (19,4)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ, классифицируемым как реакция, связанная с введением (%)	1 (7,7)	0	0	1 (12,5)	1 (3,2)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ, классифицируемым как реакция в месте инъекции (%)	0	1 (9,1)	2 (16,7)	1 (12,5)	4 (12,9)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ, классифицируемым как инфекция (%)	2 (15,4)	4 (36,4)	1 (8,3)	2 (25,0)	7 (22,6)
Связанное	1 (7,7)	0	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (6,5)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ, приводящим к прекращению приема исследуемого лекарственного средства (%)	1 (7,7)	1 (9,1)	2 (16,7)	1 (12,5)	4 (12,9)

* на каждом уровне суммирования пациентов подсчитывали один раз, если они сообщали об одном или более явлениях. Подсчитывали только наиболее тяжелое явление. Явление считалось связанным, если взаимосвязь была определена как "возможная", "вероятная", "определенная".

Иммуногенность.

В целом, доля пациентов, у которых были положительные результаты в отношении ADA, была низкой в когортах SC, при этом у большинства пациентов результат тестирования в отношении ADA в неделю 30 был отрицательным. Число пациентов, у которых были положительные результаты в отношении ADA в неделю 30, составляло 8 (61,5%), 0 (0,0%), 3 (25,0%) и 1 (12,5%) в когортах 1-4 соответственно (табл. 16).

Таблица 16

Визит	Когорта 1 IV, 5 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC, 120 мг (N = 11)	Когорта 3 SC, 180 мг (N = 12)	Когорта 4 SC, 240 мг (N = 8)	Совокупность когорт SC (N = 31)
Неделя 0					
Положительный результат в отношении ADA	0	0	0	1 (12,5)	1 (3,2)
Положительный результат в отношении NAb	0	0	0	0	0
Неделя 6					
Положительный результат в отношении ADA	1 (7,7)	0	0	3 (37,5)	3 (9,7)
Положительный результат в отношении NAb	1 (7,7)	0	0	2 (25,0)	2 (6,5)
Неделя 14					
Положительный результат в отношении ADA	4 (30,8)	0	1 (8,3)	2 (25,0)	3 (9,7)

Положительный результат в отношении NAb	2 (15,4)	0	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (6,5)
Неделя 22					
Положительный результат в отношении ADA	7 (53,8)	0	1 (8,3)	2 (25,0)	3 (9,7)
Положительный результат в отношении NAb	5 (38,5)	0	1 (8,3)	2 (25,0)	3 (9,7)
Неделя 30					
Положительный результат в отношении ADA	8 (61,5)	0	3 (25,0)	1 (12,5)	4 (12,9)
Положительный результат в отношении NAb	4 (30,8)	0	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (6,5)
По меньшей мере один положительный результат в отношении ADA** после 6 недель	7 (58,3)	0	3 (25,0)	0	3 (9,7)
По меньшей мере один положительный результат в отношении NAb** после 6 недель	5 (41,7)	0	1 (8,3)	0	1 (3,2)

* ADA - антитело к лекарственному средству; NAb - нейтрализующее антитело,

** процентную долю по визитам рассчитывали с использованием числа случайно распределенных пациентов в знаменателе,

* знаменатель: число пациентов с отрицательным результатом в отношении ADA в недели 0 и 6; числитель: число пациентов с положительным результатом в отношении ADA или NAb в недели 14 и 30.

Оценивание боли в локальных участках с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS).

Диапазон VAS составлял от 0 до 100 мм, при этом более высокие баллы указывали на более сильную боль. В когортах 3 и 4, в которых необходимо было проводить две инъекции при каждом визите, наблюдался несколько более высокий уровень болей в локальных участках, чем в других когортах. В целом, во всех когортах наблюдался низкий уровень болей в локальных участках (в среднем равный или меньший 21,05 мм) (табл. 17).

Таблица 17

Визит, статистический показатель	Когорта 1 IV, 5 мг/кг (N = 13)	Когорта 2 SC, 120 мг (N = 11)	Когорта 3 SC, 180 мг (N = 12)	Когорта 4 SC, 240 мг (N = 8)
Неделя 6				
n	13	11	12	8
Среднее значение (SD)	16,32 (18,929)	8,43 (7,807)	21,87 (26,124)	19,31 (18,676)
Медиана	7	7	11,85	11,5
Минимум, максимум	0, 67	0, 25	0, 79,2	6, 63
Неделя 14				
n	12	10	12	6
Среднее значение (SD)	6,38 (8,742)	5,60 (4,203)	11,93 (13,145)	18,75 (22,018)
Медиана	2,25	6	6,65	8,5
Минимум, максимум	0, 28	0, 13	0, 39	3, 59
Неделя 22				
n	11	10	11	7
Среднее значение (SD)	4,23 (5,574)	10,10 (12,838)	14,15 (13,828)	12,07 (10,675)
Медиана	2	6	9	10
Минимум, максимум	0, 15	0, 45,5	0, 40	3, 34,5
Неделя 30				
n	10	9	11	5
Среднее значение (SD)	4,69 (6,872)	9,08 (8,851)	21,05 (21,887)	12,60 (10,158)
Медиана	2,7	9	12	8
Минимум, максимум	0, 23,5	0, 29,1	1, 71	3,5, 29

3-2. Оценивание терапевтической эффективности.

Активность заболевания, измеренная с помощью CDAI.

В результате анализа баллов CDAI (индекса активности болезни Крона) в недели 2, 6, 14, 22 и 30 в сравнении с исходным уровнем в качестве вторичной конечной точки эффективности было определено, что в каждой когорте фактические значения имели тенденцию к снижению с течением времени. Доля пациентов, отвечающих на лечение в соответствии с критериями CDAI-70 в неделю 6, одна из переменных стратифицированной рандомизации, была несколько выше в когорте 2, чем в других когортах, где, соответственно, необходимо было уделить больше внимания интерпретации результатов исследования эффективности.

Фактические значения активности заболевания, измеренные с помощью CDAI, а также значения изменения относительно исходного уровня обобщены в табл. 18.

Таблица 18

	IV, 5 мг/кг (N = 12)		SC, 120 мг (N = 11)		SC, 180 мг (N = 12)		SC, 240 мг (N = 7)	
Визит, статистический показатель	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Визит, статистический показатель	Фактический результат	Изменение относительно исходного уровня	Фактический результат
Исходный уровень								
n	12		11		12		7	
Среднее значение	310,13		298,16		302,38		324,36	
SD	73,353		56,490		73,633		47,866	
Минимум	221,8		228,8		229,1		249,9	
Медиана	279,35		290,10		266,75		317,40	
Максимум	433,5		409,2		422,5		394,9	
Неделя 2								
n	12	12	11	11	12	12	7	7
Среднее значение	243,01	-67,13	219,88	-78,28	266,96	-35,43	254,59	-69,77
SD	97,757	59,875	99,370	72,811	52,401	67,369	90,915	69,656
Минимум	48,8	-173,0	120,9	-169,6	175,0	-163,4	117,5	-199,9
Медиана	227,05	-57,10	174,70	-77,70	269,75	-39,25	228,90	-42,00
Максимум	394,1	72,0	457,8	48,6	357,8	86,0	381,0	-7,8
Неделя 6								
n	12	12	11	11	12	12	7	7
Среднее значение	212,20	-97,93	172,58	-125,58	216,43	-85,96	220,34	-104,01
SD	92,019	98,599	105,719	115,909	70,507	82,388	79,041	61,204
Минимум	56,2	-211,1	47,6	-268,0	28,6	-209,4	103,5	-213,9
Медиана	230,65	-145,40	149,20	-141,70	240,20	-88,25	215,30	-88,40
Максимум	371,7	102,2	365,4	102,3	280,5	42,0	340,5	-34,6
Неделя 14								
n	12	12	10	10	12	12	7	7
Среднее значение	192,33	-117,81	138,86	-156,55	188,41	-113,98	216,24	-108,11
SD	96,466	103,053	97,259	128,873	82,635	109,633	108,773	105,399
Минимум	5,0	-259,0	49,0	-360,2	27,0	-328,3	54,8	-252,4
Медиана	203,55	-101,95	89,40	-151,00	206,10	-101,70	258,40	-85,30
Максимум	346,0	76,5	334,6	61,3	276,5	23,4	355,8	17,6
Неделя 22								
n	11	11	10	10	11	11	7	7
Среднее значение	145,25	-168,58	126,86	-168,55	155,41	-136,05	159,67	-164,69
SD	103,340	107,225	78,765	109,101	66,512	90,717	124,519	117,773
Минимум	-11,8	-369,6	35,6	-312,2	23,6	-314,0	22,6	-293,2
Медиана	154,40	-133,00	107,20	-164,15	164,00	-106,40	158,20	-198,40
Максимум	348,1	-32,3	304,2	41,1	252,9	-0,2	317,2	7,3
Неделя 30								
n	10	10	9	9	11	11	6	6
Среднее значение	138,10	-178,92	83,37	-215,63	121,38	-170,08	136,12	-191,07
SD	109,844	105,117	40,112	62,241	70,646	79,501	96,749	87,759
Минимум	-16,0	-355,6	21,4	-299,0	17,8	-265,0	19,6	-297,8
Медиана	125,40	-156,95	73,40	-199,50	125,80	-178,40	135,65	-211,70
Максимум	397,4	-36,1	138,5	-107,9	274,1	21,0	306,6	-68,4

Оценивание ответа в соответствии с критериями ответа CDAI-70 и CDAI-100.

Доля пациентов, отвечающих на лечение в соответствии с критериями ответа CDAI-70 на основании баллов CDAI (характеризующихся снижением баллов CDAI на 70 единиц или больше относительно исходного значения), демонстрировала сходный уровень среди соответствующих групп лечения (табл. 19). Доля пациентов, отвечающих на лечение в соответствии с критериями ответа CDAI-100 (характеризующихся снижением баллов CDAI на 100 единиц или больше относительно исходного значения), также демонстрировала сходный уровень среди соответствующих групп лечения (табл. 20).

Таблица 19

Визит, статистический показатель	IV, 5 мг/кг (N = 12)	SC, 120 мг (N = 11)	SC, 180 мг (N = 12)	SC, 240 мг (N = 7)
Неделя 2				
Число отвечающих пациентов (%)	5 (41,7)	7 (63,6)	3 (25,0)	3 (42,9)
Неделя 6				
Число отвечающих пациентов (%)	7 (58,3)	9 (81,8)	7 (58,3)	5 (71,4)
Неделя 14				
Число отвечающих пациентов (%)	8 (66,7)	8 (72,7)	8 (66,7)	4 (57,1)
Неделя 22				
Число отвечающих пациентов (%)	9 (75,0)	9 (81,8)	9 (75,0)	5 (71,4)
Неделя 30				
Число отвечающих пациентов (%)	8 (66,7)	9 (81,8)	10 (83,3)	5 (71,4)

Таблица 20

Визит, статистический показатель	IV, 5 мг/кг (N = 12)	SC, 120 мг (N = 11)	SC, 180 мг (N = 12)	SC, 240 мг (N = 7)
Неделя 2				
Число отвечающих пациентов (%)	3 (25,0)	5 (45,5)	2 (16,7)	3 (42,9)
Неделя 6				
Число отвечающих пациентов (%)	7 (58,3)	6 (54,5)	5 (41,7)	3 (42,9)
Неделя 14				
Число отвечающих пациентов (%)	6 (50,0)	6 (54,5)	6 (50,0)	3 (42,9)
Неделя 22				
Число отвечающих пациентов (%)	8 (66,7)	7 (63,6)	7 (58,3)	4 (57,1)
Неделя 30				
Число отвечающих пациентов (%)	7 (58,3)	9 (81,8)	10 (83,3)	5 (71,4)

Оценивание клинической ремиссии.

Доля пациентов, достигших клинической ремиссии (пациентов с абсолютным баллом CDAI менее 150 единиц), была сходной среди групп лечения. Сравнительно высокая доля пациентов, достигших клинической ремиссии, наблюдалась в когорте 2 в течение периода поддерживающего лечения лекарственным препаратом (недели 6-30), но шестеро пациентов (54,5%) из когорты 2 уже находились в состоянии достижения клинической ремиссии в неделю 6, при этом большинство из этих пациентов сохраняли состояние клинической ремиссии до недели 30 (табл. 21).

Таблица 21

Визит, статистический показатель	IV, 5 мг/кг (N = 12)	SC, 120 мг (N = 11)	SC, 180 мг (N = 12)	SC, 240 мг (N = 7)
Неделя 2				
Число пациентов, достигших ремиссии (%)	2 (16,7)	2 (18,2)	0	1 (14,3)
Неделя 6				
Число пациентов, достигших ремиссии (%)	3 (25,0)	6 (54,5)	2 (16,7)	1 (14,3)
Неделя 14				
Число пациентов, достигших ремиссии (%)	3 (25,0)	6 (54,5)	4 (33,3)	2 (28,6)
Неделя 22				
Число пациентов, достигших ремиссии (%)	5 (41,7)	7 (63,6)	4 (33,3)	3 (42,9)
Неделя 30				
Число пациентов, достигших ремиссии (%)	7 (58,3)	9 (81,8)	7 (58,3)	5 (71,4)

Пример 4. Моделирование подкожного введения инфликсимаба пациентам с CD.

Построение PK-PD-модели.

Построение PK-PD-модели проводили таким же образом, как показано в способе в примере 2.

Сценарий режима дозирования лекарственной формы для SC при моделировании у пациентов с CD Фармакокинетический аспект прогнозировали на основании следующего сценария имитационного

моделирования, в котором соответственно эффективность и безопасность также предсказывали, а затем оценивали по сравнению с порядком применения IV инфузии инфликсимаба, где поддерживающую дозу 5 мг/кг вводили с интервалом в восемь недель (табл. 22).

Таблица 22

Инфликсимаб SC, 120 мг каждые 2 недели
Инфликсимаб SC, 180 мг каждые 2 недели
Инфликсимаб SC, 240 мг каждые 2 недели

Оценочные значения параметров воздействия инфликсимаба по дозе инфликсимаба SC и порядку его применения для каждого значения массы тела пациентов с CD.

Проводили имитационное моделирование фармакокинетических параметров воздействия по дозе инфликсимаба SC и порядку его применения таким образом, чтобы диапазон значений массы тела 50-130 кг был разделен на единицы, каждая из которых охватывает по 10 кг, где оценочные значения параметров воздействия SC минимальной концентрации непосредственно перед следующим введением исследуемого лекарственного средства ($C_{ост.}$) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC_T) демонстрировали корреляцию с дозой лекарственного средства (табл. 23).

Таблица 23

Таблица 23

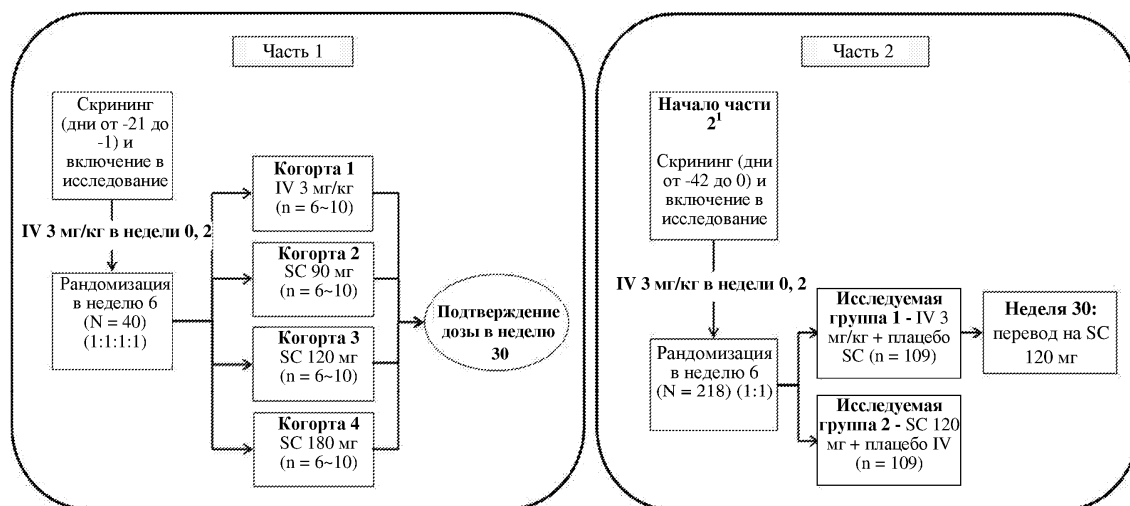
Сравнение (а)	N	Параметр	C _{ост.}			AUC _T			C _{max}		
			Среднее геометрическое по LS	Соотношение средних геометрических по LS	90% CI для соотношения (%)	Среднее геометрическое по LS	Соотношение средних геометрических по LS	90% CI для соотношения (%)	Среднее геометрическое по LS	Соотношение средних геометрических по LS	90% CI для соотношения (%)
Эксперимент: 120 мг SC с 2-недельными интервалами по сравнению с базовым лечением ^(b)											
Все значения массы тела	265	SC	12,8	7,76	6,57; 9,16	21591,7	0,9	0,84; 0,95	18	0,18	0,17; 0,18
		IV	1,7			24093,4			102,3		
50-60 кг	100	SC	15,8	8,14	6,39; 10,36	26409,1	1,05	0,96; 1,15	21,9	0,19	0,18; 0,21
		IV	1,9			25184,2			112,4		
60-70 кг	100	SC	12,8	8,43	6,60; 10,75	21721,4	0,88	0,80; 0,96	18,2	0,15	0,14; 0,16
		IV	1,5			24685,5			119,6		
70-80 кг	100	SC	12,3	6,68	5,26; 8,48	20668,2	0,76	0,70; 0,83	17,2	0,13	0,13; 0,14
		IV	1,8			27245,1			129		
80-90 кг	100	SC	11,3	6,18	4,75; 8,03	19046,9	0,67	0,61; 0,74	15,9	0,12	0,11; 0,13
		IV	1,8			28287,6			134,3		
90-100 кг	100	SC	11,2	4,93	3,82; 6,37	18698,2	0,6	0,55; 0,66	15,5	0,11	0,10; 0,12
		IV	2,3			30916,4			139,7		
100-110 кг	100	SC	10,3	4,64	3,59; 5,99	17331,1	0,54	0,49; 0,60	14,4	0,1	0,09; 0,10
		IV	2,2			31999,9			149		
110-120 кг	100	SC	9,9	4,17	3,20; 5,42	16654,4	0,5	0,45; 0,55	13,9	0,09	0,08; 0,10
		IV	2,4			33437,4			152,6		
120-130 кг	100	SC	9	4,43	3,33; 5,90	15388,5	0,46	0,41; 0,51	12,9	0,08	0,07; 0,09
		IV	2			33509,7			161,9		
Эксперимент: 180 мг SC с 2-недельными интервалами по сравнению с базовым лечением ^(b)											
Все значения массы тела	265	SC	19,2	11,62	9,85; 13,72	32367,4	1,34	1,26; 1,43	26,9	0,26	0,25; 0,28
		IV	1,7			24093,4			102,3		

50-60 кг	100	SC	23,7	12,19	9,57;	39576,4	1,57	1,44;	32,8	0,29	0,27;
		IV	1,9		15,51	25184,2		1,72	112,4		0,31
60-70 кг	100	SC	19,2	12,62	9,90;	32541,4	1,32	1,20;	27,2	0,23	0,21;
		IV	1,5		16,11	24685,5		1,45	119,6		0,24
70-80 кг	100	SC	18,4	10,01	7,88;	30981	1,14	1,05;	25,8	0,2	0,19;
		IV	1,8		12,72	27245,1		1,24	129		0,21
80-90 кг	100	SC	16,9	9,26	7,13;	28541,7	1,01	0,92;	23,8	0,18	0,16;
		IV	1,8		12,04	28287,6		1,11	134,3		0,19
90-100 кг	100	SC	16,7	7,39	5,72; 9,54	28000,4	0,91	0,82;	23,2	0,17	0,15;
		IV	2,3			30916,4		0,99	139,7		0,18
100-110 кг	100	SC	15,4	6,95	5,38; 8,98	25959	0,81	0,74;	21,6	0,14	0,14;
		IV	2,2			31999,9		0,89	149		0,16
110-120 кг	100	SC	14,9	6,25	4,80; 8,13	24932,8	0,75	0,68;	20,7	0,14	0,13;
		IV	2,4			33437,4		0,82	152,6		0,15
120-130 кг	100	SC	13,5	6,64	4,98; 8,84	23025	0,69	0,62;	19,3	0,12	0,11;
		IV	2			33509,7		0,76	161,9		0,13
Эксперимент: 240 мг SC с 2-недельными интервалами по сравнению с базовым лечением ^(b)											
Все значения массы тела	265	SC	25,6	15,49	13,12;	43143,1	1,79	1,68;	35,9	0,35	0,33;
		IV	1,7			18,28		24093,4	1,91		102,3
50-60 кг	100	SC	31,6	16,23	12,75;	52743,5	2,09	1,91;	43,7	0,39	0,36;
		IV	1,9		20,66	25184,2		2,29	112,4		0,42
60-70 кг	100	SC	25,5	16,81	13,18;	43361,1	1,76	1,60;	36,3	0,3	0,28;
		IV	1,5		21,44	24685,5		1,93	119,6		0,33
70-80 кг	100	SC	24,5	13,34	10,50;	41293,8	1,52	1,39;	34,4	0,27	0,25;
		IV	1,8		16,94	27245,1		1,65	129		0,28
80-90 кг	100	SC	22,5	12,34	9,49;	38036,3	1,34	1,22;	31,7	0,24	0,22;
		IV	1,8		16,04	28287,6		1,48	134,3		0,25
90-100 кг	100	SC	22,3	9,85	7,62;	37302	1,21	1,10;	31	0,22	0,21;
		IV	2,3		12,72	30916,4		1,32	139,7		0,24
100-110 кг	100	SC	20,6	9,26	7,17;	34586,7	1,08	0,98;	28,8	0,19	0,18;
		IV	2,2		11,96	31999,9		1,19	149		0,21
110-120 кг	100	SC	19,8	8,33	6,40;	33210,9	0,99	0,90;	27,6	0,18	0,17;
		IV	2,4		10,83	33437,4		1,10	152,6		0,19
120-130 кг	100	SC	18,0	8,84	6,64;	30661,1	0,91	0,83;	25,7	0,16	0,15;
		IV	2		11,78	33509,7		1,01	161,9		0,17
Примечание. (a) Все пациенты получали 5 мг/кг инфликсимаба посредством IV инфузии в течение 2 часов в недели 0 и 2 до начала поддерживающего режима, начинающегося в неделю 6 (как в экспериментальном, так и в базовом периодах перекрестного исследования).											
(b) Базовое лечение состояло из 5 мг/кг инфликсимаба каждые 8 недель путем IV инфузии в течение 2 часов (поддерживающий режим).											
(c) Соотношение средних геометрических по LS = экспериментальный период/базовый период											
Сокращения: CI: доверительный интервал. LS: метод наименьших квадратов. SD: стандартное отклонение											

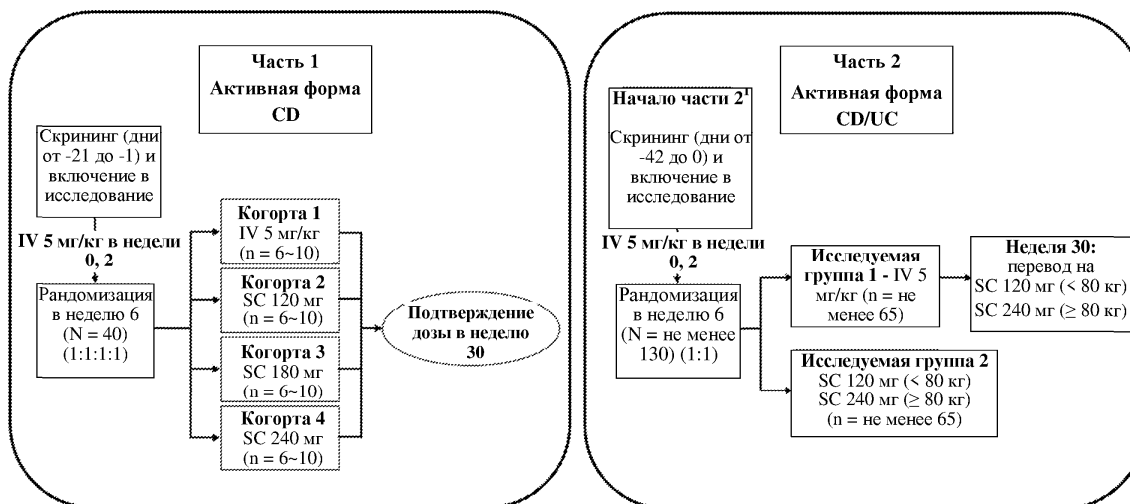
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания, связанного с TNF- α , включающий этап введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей инфликсимаб, где инфликсимаб вводят пациенту подкожно в дозе 60-300 мг и с интервалами, составляющими 1-8 недель.
2. Способ по п.1, где заболевание, связанное с TNF- α , выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, бляшковидного псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилоартрита.
3. Способ по п.2, где заболевание, связанное с TNF- α , представляет собой ревматоидный артрит.
4. Способ по п.3, где инфликсимаб вводят пациенту в дозе 90-180 мг.
5. Способ по п.2, где заболевание, связанное с TNF- α , выбрано из группы, состоящей из неспецифического язвенного колита, болезни Крона, бляшковидного псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилоартрита.
6. Способ по п.5, где инфликсимаб вводят пациенту в дозе 120-240 мг.
7. Способ по п.1, где инфликсимаб вводят пациенту в дозе 80-100 мг, 110-130 мг, 170-190 мг или 230-250 мг.
8. Способ по п.7, где инфликсимаб вводят пациенту в дозе 90, 120, 180 или 240 мг.
9. Способ по п.1, дополнительно включающий этап определения дозы в соответствии с массой тела пациента, где инфликсимаб вводят в дозе 90-180 мг, если масса тела пациента составляет менее 80 кг, и вводят в дозе 190-270 мг, если масса тела пациента составляет более 80 кг.
10. Способ по п.1, где инфликсимаб вводят пациенту с интервалами, составляющими 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель.

11. Способ по п.10, где инфликсимаб вводят пациенту с интервалами, составляющими 2 или 4 недели.
12. Способ по п.1, где инфликсимаб вводят совместно с противоревматическим лекарственным средством, модифицирующим течение заболевания (DMARD).
13. Способ по п.12, где противоревматическое лекарственное средство, модифицирующее течение заболевания (DMARD), выбрано из группы, состоящей из метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина и гидроксихлорохина.
14. Способ по п.1, где пациент является пациентом, которому до подкожного введения по меньшей мере один раз внутривенно вводили инфликсимаб.
15. Способ по п.14, где пациент является пациентом, которому внутривенно вводили инфликсимаб в дозе 1-10 мг/кг при каждом введении.
16. Способ по п.14, где первое подкожное введение проводят через 2-8 недель после последнего внутривенного введения.
17. Способ по п.1, где инфликсимаб поддерживают при минимальной концентрации в крови ($C_{ост.}$) 3-16 мкг/мл после их подкожного введения пациенту.
18. Способ по п.1, где инфликсимаб поддерживают при минимальной концентрации в крови ($C_{ост.}$) 9-32 мкг/мл после их подкожного введения пациенту.
19. Способ по п.1, где у пациента после подкожного введения имеются одна или более из следующих характеристик:
 - а) снижение DAS28 (балла активности заболевания по 28 суставам) на по меньшей мере 2,0; или
 - б) снижение CDAI (индекса активности болезни Крона) на по меньшей мере 70.
20. Способ по п.1, где у пациента до подкожного введения имеются одна или более из следующих характеристик:
 - а) у пациента проявляется недостаточный ответ на противоревматические лекарственные средства, модифицирующие течение заболевания (DMARD), в том числе метотрексат;
 - б) пациент ранее не получал лечение метотрексатом и другими DMARD;
 - с) у пациента наблюдаются повышенные серологические показатели, ассоциированные с тяжелыми симптомами с аксиальным преобладанием и воспалением, которые не демонстрируют надлежащий ответ на стандартные виды терапии; или
 - д) пациент не отвечает на метотрексат, циклоспорин или виды системной терапии, в том числе на терапию псораленом и ультрафиолетовым излучением А (PUVA), или они ему противопоказаны, или у него имеется их непереносимость.
21. Способ по п.1, где у пациента до подкожного введения имеются одна или более из следующих характеристик:
 - а) у пациента проявляется недостаточный ответ на кортикостероиды, 6-меркаптопурин, азатиоприн или иммунодепрессанты, или у него имеется их непереносимость, или ему противопоказано лечение ими; или
 - б) пациент не отвечает на стандартные виды терапии, в том числе на виды антибиотикотерапии, экскреторной терапии или иммунодепрессивной терапии.
22. Способ по п.1, где композиция, содержащая инфликсимаб, содержит:
 - (A) 90-180 мг/мл инфликсимаба;
 - (B) 0,02-0,1% (вес/объем) полисорбата;
 - (C) 1-10% (вес/объем) сорбита; и
 - (D) 1-50 мМ буфера, содержащего ацетат.
23. Способ по п.1, где композицией, содержащей инфликсимаб, заполняют предварительно заполненный шприц или автоинъектор перед введением пациенту.
24. Набор для лечения пациента, имеющего заболевание, связанное с TNF- α , содержащий:
 - (а) фармацевтическую композицию, содержащую инфликсимаб; и
 - (б) инструкции, в которых содержатся указания по подкожному введению фармацевтической композиции в дозе 60-300 мг и с интервалами, составляющими 1-8 недель, для лечения пациента, имеющего заболевание, связанное с TNF- α .
25. Применение инфликсимаба при получении фармацевтической композиции, которая должна вводиться пациенту подкожно для лечения заболевания, связанного с TNF- α , где инфликсимаб должен вводиться подкожно в дозе 60-300 мг и с интервалами, составляющими 1-8 недель.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2