

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) **202390381** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.05.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)  
*A61P 16/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.08.25

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО  
ХОЛАНГИТА**

---

(31) 20305953.0

(32) 2020.08.26

(33) EP

(86) PCT/EP2021/073473

(87) WO 2022/043367 2022.03.03

(71) Заявитель:  
**ЖЕНФИТ (FR)**

(72) Изобретатель:

**Бирман Паскаль, Рудо Алис, Магре  
Давид, Ноэль Бенуа (FR)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения первичного билиарного холангита (PBC) у индивидуума с непереносимостью урсодезоксихолевой кислоты (UDCA).

---

202390381

A1

A1

202390381

**КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО  
ХОЛАНГИТА**

Первичный билиарный холангит (РВС) представляет собой редкое хроническое прогрессирующее заболевание печени аутоиммунной этиологии, характеризующееся повреждением внутрипеченочных протоков, которое у пациентов без лечения может прогрессировать в фиброз печени, цирроз, декомпенсацию печени и смерть, если только пациентам не провести трансплантацию печени. РВС непропорционально поражает женщин относительно мужчин (приблизительно 10:1) и обычно диагностируется у пациентов в возрасте от 40 лет до 60 лет. Согласно сообщенным данным, в Европе, Северной Америке, Азии и Австралии заболеваемость и распространенность РВС находится в диапазоне от 0,33 до 5,8 на 100000 населения и от 1,91 до 40,2 на 100000 населения, соответственно.

Более 60% вновь диагностируемых случаев являются бессимптомными. У большинства бессимптомных пациентов симптомы появляются в пределах 10 лет. Наиболее распространенными симптомами РВС являются усталость и зуд (Crosignani A, et al., Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3313-3327). Механизмы, лежащие в основе этих симптомов, точно не установлены и не коррелируют со стадией заболевания или клиническими исходами.

РВС является одним из основных показаний для трансплантации печени. Таким образом, несмотря на его редкость, РВС остается важной причиной заболеваемости в западном мире. РВС также идентифицирован в качестве важного фактора риска печеночно-клеточной карциномы.

РВС характеризуется холестазом, вызываемым аутоиммунным разрушением желчных протоков с прогрессирующим ухудшением тока желчи в печени. Это приводит к увеличению концентраций в клетках печени желчных кислот, которые являются токсичными для печени. Такое повреждение клеток печени ассоциировано с локальным воспалительным ответом, на ранней стадии вызывающим аномальное повышение сывороточных уровней щелочной фосфатазы (ALP). Действительно, повышение уровня ALP ассоциировано с риском трансплантации печени или смерти, который в 2,0-2,5 раза превышает риск, ассоциированный с нормальными уровнями. Аномально повышенный уровень билирубина, который встречается впоследствии при прогрессировании заболевания, также является надежным прогностическим параметром исходов, при этом риск трансплантации печени или смерти в 5,1-10,7 раз превышает риск, ассоциированный с нормальными уровнями.

Единственными одобренными лекарственными средствами для лечения пациентов с РВС являлись урсодезоксихолевая кислота (UDCA) и позднее Ocaliva® (обетихолевоая кислота, OCA).

Было показано, что UDCA (урсодезоксихолевая кислота) повышает уровни ALP и

билирубина и замедляют гистологическое прогрессирование, тем самым увеличивая выживаемость без трансплантации печени. Однако вплоть до 40% пациентов, которых лечат UDCA, имеют субоптимальный ответ (Ali AH, et al., Orphan drugs in development for primary biliary cirrhosis: challenges and progress. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. 2015; 5:83-97). Более того, было показано, что уровни ALP остаются повышенными у вплоть до 70% пациентов, которых лечат в данный момент или которые имеют непереносимость UDCA (Lammers WJ, et al., Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014; 147(6):1338-1349.).

Более того, от 3 до 5% пациентов имеют непереносимость UDCA.

"Имеющий непереносимость UDCA" означает:

- либо наличие противопоказаний к лечению UDCA, таких как беременные женщины; пациенты с полной билиарной обструкцией внепеченочного происхождения; пациенты с широко распространенной внутрипеченочной обструкцией; пациенты с кальцифицированными холестериновыми конкрементами, рентгеноконтрастными конкрементами или рентгенопроницаемыми конкрементами из желчных пигментов, нарушающими функционирование желчного пузыря, пациенты с острым воспалением желчного пузыря или желчевыводящих путей, пациенты с частой желчной коликой или пациенты с гиперчувствительностью к Урсодиолу® или к любому ингредиенту его состава.

- либо неспособный соблюдать режим лечения UDCA вследствие серьезного неблагоприятного явления(й) или серьезного состояния(й). Среди возможных серьезных неблагоприятных явлений или серьезных состояний, ведущих к непереносимости, можно назвать лейкопению; изъязвления; иммуносупрессию и последующую лихорадку; неукротимую или необъяснимую иным образом диарею; пневмонию; фарингит; отит среднего уха; бронхопневмонию; бронхит; кандидоз слизистой оболочки полости рта; абсцедирование; дизурию или рецидивирующую водянистую диарею; изжогу; тубулоинтерстициальный нефрит; лейкоцитокластический васкулит; кожную сыпь; тромбоцитопению; рецидивирующие хрипы в грудной клетке, кашель или интерстициальное заболевание легких; печеночные осложнения, такие как синдром исчезновения желчных путей, зуд, холангит, асцит, увеличение холестаза, портальная гипертензия или недостаточность печеночных клеток; судороги; тошноту; рвоту; нарушение сна или диабет.

Учитывая проблемы эффективности и переносимости существующих доступных возможностей лечения существует неудовлетворенная потребность в терапевтических возможностях для пациентов с PBC, обеспечивающих лечение PBC, для пациентов с непереносимостью UDCA.

Элафибранор (2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропионовая кислота) представляет собой лекарственное средство, в настоящее время протестированное в пилотном испытании фазы III для лечения PBC.

Элафибранор также оценивали в испытании фазы II для лечения РВС. Результаты фазы II при РВС показывают, что среднее относительное изменение (%) от исходного уровня до конечного результата сывороточных уровней ALP составило -48,3% для группы лечения элафибранором 80 мг, -40,6% для группы лечения элафибранором 120 мг и 3,2% для плацебо. Абсолютное изменение от исходного уровня сывороточной ALP на статистически значимом уровне отличалось от плацебо в конечный момент времени испытания как для группы лечения элафибранором 80 мг ( $p < 0,001$ ), так и для группы лечения элафибранором 120 мг.

Таким образом, лечение элафибранором приводило к неизменному статистически значимому снижению уровней ALP в плазме от исходного уровня по сравнению с плацебо. Более того, элафибранор является безопасным и хорошо переносится пациентами.

Таким образом, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения РВС у пациентов с непереносимостью UDCA.

Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения РВС у индивидуума, имеющего РВС и имеющего непереносимость UDCA.

Изобретение также относится к способу лечения РВС без индукции и/или ухудшения по меньшей мере одного неблагоприятного эффекта, ассоциированного с РВС, у пациента с непереносимостью UDCA, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения РВС у индивидуума с непереносимостью UDCA, причем указанный способ включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли.

Также изобретение относится к способу лечения РВС у индивидуума, имеющего РВС и имеющего непереносимость лечения UDCA, причем указанный способ включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли.

Иллюстративные способы синтеза элафибранора включают способы, описанные в заявках РСТ WO2004/005233, WO2005/005369 и WO 2011/144579.

В соответствии с настоящим изобретением, фармацевтическая композиция по изобретению может включать стереоизомер элафибранора или GFT1007, или соль элафибранора или GFT1007.

В некоторых вариантах осуществления изобретения применяют GFT1007, активный метаболит элафибранора. GFT1007 представляет собой 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]феноксид]-2-метилпропионовую кислоту. Ее свойства и синтез описаны в заявке РСТ WO2007/147879, где она обозначается как соединение 1.

Стереоизомеры представляют собой изомерные соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу и последовательность связанных атомов, но различаются 3D-мерной ориентацией их атомов в пространстве. Стереоизомеры включают энантиомеры, диастереоизомеры, цис-транс и E-Z изомеры, конформеры и таутомеры.

Элафибранор или GFT1007 может быть составлен в качестве фармацевтически приемлемой соли, в частности, кислотной или основной соли, совместимой с фармацевтическим применением. Соли элафибранора или GFT1007, подразумеваемые в рамках настоящего описания, включают фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли, фармацевтически приемлемые соли металлов, соли аммония или алкилированные соли аммония. Эти соли могут быть получены в ходе конечной стадии очистки соединения или путем включения соли в предварительно очищенное соединение.

В частности, "фармацевтически приемлемые соли" включают соли неорганических, а также органических кислот. Противоионы могут быть выбраны из следующего неисчерпывающего перечня: аммиак, L-аргинин, бенэтамин, бензатин, трет-бутиламин (эрбумин), гидроксид кальция, гидроксид холина, деанол, диэтанолламин (2,2'-иминобис(этанол), диэтиламин, эполамин (1-(2-гидроксиэтил)пирролидин), 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин (2-аминоэтанол), этилендиамин, глицин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, меглумин (N-метилглюкамин), 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, гидроксид натрия, триэтанолламин (2,2',2''-нитрилотрис(этанол)), трометамин, гидроксид цинка, в частности, трометамин, калий, натрий, бенэтамин, бензатин, L-аргинин, этаноламин, меглумин, глицин, эрбумин, L-лизин, эполамин, холин, предпочтительно трометамин, калий, натрий, бенэтамин, бензатин, L-аргинин, более предпочтительно, трометамин, калий, натрий, L-аргинин, более конкретно, трометамин.

В конкретных вариантах осуществления изобретение предусматривает соль элафибранора или GFT1007 с аммиаком, L-аргонином, бенэтамином, бензатином, трет-бутиламином (эрбумин), кальцием, холином, деанолом, диэтанолламином (2,2'-иминобис(этанол), диэтиламином, эполамином (1-(2-гидроксиэтил)пирролидин), 2-(диэтиламино)этанолом, этаноламином (2-аминоэтанол), этилендиамином, глицином, гидрабамин, 1H-имидазолом, L-лизином, магнием, меглумином (N-метилглюкамин), 4-(2-гидроксиэтил)морфолином, пиперазином, калием, натрием, триэтанолламином (2,2',2''-нитрило-трис(этанол)), трометином или цинком. В следующем конкретном варианте осуществления соль элафибранора или GFT1007 выбрана из соли элафибранора с трометином, калием, натрием, L-аргонином, бенэтамином, бензатином, этаноламином, меглумином, глицином, эрбутином, L-лизином, холином, эполамином, магнием или 2-амино-2-метил-пропан-1-олом.

Элафибранор или GFT1007 (в частности, элафибранор), или их фармацевтическая соль, могут быть составлены в фармацевтическую композицию.

Фармацевтические композиции, используемые в рамках изобретения, могут

содержать один или несколько эксципиентов или носителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, солевые растворы, физиологические растворы, изотонические растворы и т.д., совместимые с фармацевтическим применением и хорошо известные специалисту в данной области). Эта композиция также может содержать одно или несколько средств или носителей, выбранных из диспергирующих агентов, солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов и т.д. Средства или носители, пригодные для этих составов (жидкие, и/или инъекционные, и/или твердые), в частности, представляют собой метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, полисорбат 80, маннит, желатин, лактозу, растительные масла, гуммиарабик, липосомы и т.д. Элафибранор может быть составлен для энтерального или парентерального введения. Например, элафибранор может быть составлен для перорального, внутрисосудистого (например, внутривенное или внутриаартериальное), внутримышечного, внутривнутрибрюшинного, подкожного, чрескожного или назального введения. Фармацевтическая композиция может представлять собой твердую или жидкую дозированную форму. Иллюстративные составы включают, но не ограничиваются ими, инъекционную суспензию или суспензию для перорального приема, гель, масло, пилюлю, таблетку, суппозиторий, порошок, желатиновую капсулу, капсулу, аэрозоль, мазь, крем, пластырь или галеновые формы для пролонгированного и/или замедленного высвобождения.

Как описано в настоящем описании, термин "лечение" или "проведение лечения" относится к улучшению, профилактике заболевания или нарушения, или по меньшей мере одного его симптома, который может быть заметным. Это также означает улучшение, предупреждение по меньшей мере одного поддающегося измерению физического параметра, ассоциированного с подвергаемым лечению заболеванием или нарушением, который не обязательно является заметным для индивидуума. Кроме того, "лечение" или "проведение лечения" относится к ингибированию или замедлению прогрессирования заболевания или нарушения физически, стабилизации заметного симптома физиологически, например, стабилизации физического параметра, или и то, и другое. "Лечение" или "проведение лечения" также относится к отсрочиванию возникновения заболевания или нарушения. В некоторых конкретных вариантах осуществления представляющие интерес соединения вводят в качестве профилактической меры. В этом контексте "предупреждение" или "проведение предупреждения" относится к уменьшению риска возникновения конкретного заболевания или нарушения.

Термины "пациент", "субъект", "индивидуум" и т.п. используются в настоящем описании взаимозаменяемо, и они относятся к любому человеку или не являющемуся человеком млекопитающему, включая людей, лабораторных, домашних, диких или сельскохозяйственных животных. В определенных неограничивающих вариантах осуществления пациентом, субъектом или индивидуумом является человек. Предпочтительно индивидуумом является пациент-человек независимо от возраста или пола, включая новорожденных, младенцев, детей, взрослых. Предпочтительно, возраст

пациента составляет от 40 лет до 60 лет. Предпочтительно, пациентом является женщина.

Как подробно описано выше, от 3 до 5% пациентов имеют непереносимость UDCA. "Непереносимость UDCA" или "непереносимость лечения UDCA" означает:

- либо наличие противопоказаний к лечению UDCA, таких как беременные женщины; пациенты с полной билиарной обструкцией внепеченочного происхождения; пациенты с широко распространенной внутрипеченочной обструкцией; пациенты с кальцифицированными холестериновыми конкрементами, рентгеноконтрастными конкрементами или рентгенопроницаемыми конкрементами из желчных пигментов, нарушающими функционирование желчного пузыря, пациенты с острым воспалением желчного пузыря или желчевыводящих путей, пациенты с частой желчной коликой или пациенты с гиперчувствительностью к Урсодиолу® или к любому ингредиенту его состава.

- либо неспособность соблюдать режим лечения UDCA вследствие серьезного неблагоприятного явления(й) или серьезного состояния(й). Среди возможных серьезных неблагоприятных явлений или серьезных состояний, ведущих к непереносимости, можно назвать лейкопению; изъязвления; иммуносупрессию и последующую лихорадку; неукротимую или необъяснимую иным образом диарею; пневмонию; фарингит; отит среднего уха; бронхопневмонию; бронхит; кандидоз слизистой оболочки полости рта; абсцедирование; дизурию или рецидивирующую водянистую диарею; изжогу; тубулоинтерстициальный нефрит; лейкоцитокластический васкулит; кожную сыпь; тромбоцитопению; рецидивирующие хрипы в грудной клетке, кашель или интерстициальное заболевание легких; печеночные осложнения, таких как синдром исчезновения желчных путей, зуд, холангит, асцит, увеличение холестаза, портальная гипертензия или недостаточность печеночных клеток; судороги; тошноту; рвоту; нарушение сна или диабет.

Как используют в рамках изобретения, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству элафибранора, которое предупреждает, устраняет или снижает РВС и одно из его неблагоприятных явлений. В частности, под количеством фармацевтической соли элафибранора подразумевается количество свободной формы элафибранора в этой фармацевтической соли.

Количество, подлежащее введению, может быть модифицировано специалистом в данной области. В частности, дозы и режим введения могут зависеть от стадии и тяжести подвергаемого лечению РВС, а также от массы тела, возраста и общего состояния здоровья подвергаемого лечению индивидуума, а также мнения лечащего врача.

В конкретном варианте осуществления элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, варьирующей от 10 мг до 200 мг на введение, предпочтительно от 80 мг до 120 мг на введение. В следующем конкретном варианте осуществления элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 80 мг на введение. В другом конкретном варианте осуществления элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 120 мг на введение.

В другом варианте осуществления элафибранор, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, вводят перорально. Предпочтительно, элафибранор, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, вводят перорально один раз в сутки.

В соответствии с одним из вариантов осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердую дозированную форму, такую как таблетка. В следующем конкретном варианте осуществления указанная таблетка содержит от 10 мг до 200 мг элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли, как например, от 80 мг до 120 мг элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли. Например, таблетка может содержать 80 мг элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли или 120 мг элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления таблетку, содержащую 80 мг элафибранора, вводят перорально один раз в сутки.

### **ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ И ТАБЛИЦ**

Сокращения, используемые на чертежах, в таблицах и в тесте:

Ab: антитело

ABV: объемная доля спирта

ADR: неблагоприятная реакция на лекарственное средство

AE: неблагоприятное явление

AESI: представляющее особый интерес неблагоприятное явление

AFP: альфа-фетопротейн

AIH: аутоиммунный гепатит

ALD: алкогольное заболевание печени

ALP: щелочная фосфатаза

ALT: аланинаминотрансфераза

AMA: антимитохондриальные антитела

ANA: антиядерные антитела

ANCOVA: ковариационный анализ

AST: аспартатаминотрансфераза

AT: аминотрансфераза

AUC<sub>ss</sub>: площадь под кривой в стационарном состоянии

BP: кровяное давление

BUN: азот мочевины в крови

C4: сывороточный 7 $\alpha$ -гидрокси-4-холестен-3-он

CA: холевая кислота

CCl<sub>4</sub>: тетрахлорметан

CDCA: хенодезоксихолевая кислота

CI: доверительный интервал

CK-18: цитокератин-18

CKD-EPI: Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронических



## заболеваний почек

СРК: креатинфосфокиназа

CRF: индивидуальная регистрационная карта

CRO: клиническая исследовательская организация

CSR: отчет о клиническом испытании

СТ: компьютерная томография

СYP: цитохром P450

DB: двойной слепой принцип

DCA: дезоксихолевая кислота

DDI: взаимодействие лекарственное средство-лекарственное средство

DILI: индуцированное лекарственными средствами повреждение печени

DSUR: отчет об обновлении данных по безопасности разрабатываемого лекарственного средства

EAIR: частота явлений, скорректированная по длительности воздействия

ЭКГ: электрокардиограмма

eCRF: электронная индивидуальная регистрационная карта

eGFR: оцененная скорость клубочковой фильтрации

ELF: усиленный фиброз печени

ELISA: твердофазный иммуноферментный анализ

EOT: конец лечения

ePRO: электронный дневник пациента

FGF19: фибробластный фактор роста 19

FPG: уровень глюкозы в плазме натощак

GCA: гликохолевая кислота

GCDCA: гликохенодезоксихолевая кислота

GCP: Правила проведения качественных клинических исследований

GDCA: гликодезоксихолевая кислота

GGT: гамма-глутамилтрансфераза

GLCA: гликолихолевая кислота

HAV: вирус гепатита А

HBsAg: поверхностный антиген гепатита В

hCG: хорионический гонадотропин человека

HCV: вирус гепатита С

HCV Ab: антитела против вируса гепатита С

HDL-C: холестерин липопротеинов высокой плотности

hHSC: звездчатые клетки печени человека

ВИЧ: вирус иммунодефицита человека

HRQoL: качество жизни, связанное с состоянием здоровья

hsCRP: высокочувствительный С-реактивный белок

ICE: интеркуррентное событие

ICF: форма информированного согласия  
 IgG: иммуноглобулин G  
 IgM: иммуноглобулин M  
 IL: интерлейкин  
 INR: международный коэффициент нормализации  
 IRT: технология интерактивного ответа  
 ITT: выборка пациентов, прошедших рандомизацию  
 LCA: литохолевая кислота  
 LDL-C: холестерин липопротеинов низкой плотности  
 LLN: нижняя граница нормы  
 LTE: долгосрочное дополнительное исследование  
 LVDB: последнее посещение по двойному слепому принципу  
 MCP: моноцитарный хемотактический белок  
 MDR3: белок множественной лекарственной резистентности типа 3  
 MDRD: модификация рациона при заболевании почек  
 MELD-Na: модель для заболевания печени терминальной стадии-натрий  
 MMRM: смешанная модель для повторных измерений  
 MRI: магнитно-резонансная томография  
 NA: не применимо  
 NASH: неалкогольный стеатогепатит  
 NF-κB: ядерный фактор каппа B  
 NOAEL: максимальная доза без наблюдаемых неблагоприятных явлений  
 NRS: числовая оценочная шкала  
 OATP1B3: транспортирующий органические анионы полипептид 1B3  
 OCA: обетихолевая кислота  
 PAI: ингибитор активатора плазминогена  
 PBC: первичный билиарный холангит  
 PBI: множественная подстановка на основе плацебо  
 PDGF: тромбоцитарный фактор роста  
 PGIC: общее впечатление пациента об изменении состояния  
 PGIS: общее впечатление пациента о тяжести  
 PK: фармакокинетика  
 PKS: выборка для исследования фармакокинетики  
 PP: согласно протоколу  
 PPAR: активируемый пролифератором пероксисом рецептор  
 PRO: сообщаемый пациентом исход  
 PSC: первичный склерозирующий холангит  
 PT: протромбиновое время  
 QoL: качество жизни  
 PHK: рибонуклеиновая кислота

SADR: серьезная неблагоприятная реакция на лекарственное средство  
 SAE: серьезное неблагоприятное явление  
 SAP: план статистического анализа  
 SD: стандартное отклонение  
 SMA: гладкомышечные антитела  
 SOP: стандартная производственная инструкция  
 SS: выборка для оценки безопасности  
 SUSAR: предполагаемая непредвиденная серьезная неблагоприятная реакция  
 SV: скрининговое посещение  
 TB: общий билирубин  
 TC: общий холестерин  
 TCA: таурохолевая кислота  
 TCDCA: таурохенодезоксихолевая кислота  
 TDCA: тауродезоксихолевая кислота  
 TE: транзистентная эластография  
 TG: триглицериды  
 TGF- $\beta$ : трансформирующий фактор роста-бета  
 TIPS: трансяремные внутрпеченочные портосистемные шунты  
 TLCA: тауролитохолевая кислота  
 TNF $\alpha$ : фактор некроза опухоли-альфа  
 Trt: лечение  
 UDCA: урсодезоксихолевая кислота  
 ULN: верхняя граница нормы  
 ACR в моче: соотношение альбумина и креатинина  
 UV-LLNA: локальный УФ-анализ лимфатических узлов  
 VLDL: липопротеин очень низкой плотности  
 WBC: лейкоцитарная формула  
 WOCBP: женщины с детородным потенциалом

**Фиг.1:** Относительное изменение от исходного уровня сывороточной щелочной фосфатазы в конечный момент времени - первичный показатель эффективности - основной и вспомогательный анализы

ALP=щелочная фосфатаза; ANCOVA=ковариационный анализ; CI=доверительный интервал; EOT=конец лечения; SD=стандартное отклонение; trt=лечение.

а ANCOVA на основе непараметрической рандомизации с исходным уровнем ALP в качестве ковариаты. Значения  $p$  вычисляли согласно нулевой гипотезе (на основе рерандомизаций выборки), в то время как оценки и CI вычисляли согласно альтернативной гипотезе (на основе повторяющегося случайного выбора).

б ANCOVA с исходным уровнем ALP в качестве ковариаты и без члена, характеризующего взаимодействие.

**Фиг.2:** Средние уровни щелочной фосфатазы от исходного уровня до 12 недели по

группам лечения

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

#### ПРИМЕРЫ

##### Пример 1: используемое лекарственное средство

Элафибранор (2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропионовая кислота) был предоставлен в качестве округлых покрытых таблеток с дозировкой 80 мг от белого цвета до не совсем белого цвета без нанесенной надписи.

Таблетка плацебо (того же размера, что и соответствующая таблетка активного вещества) для соответствия элафибранору 80 мг была предоставлена в качестве округлой покрытой таблетки от белого цвета до не совсем белого цвета без нанесенной надписи. Таблетка плацебо содержала те же эксципиенты, что и активный состав, а также моногидрат лактозы (который использовался вместо активного ингредиента).

##### Пример 2: Результаты уровней ALP

Среднее относительное изменение (%) сывороточной ALP от исходного уровня до конечного момента времени составило -48,3% для группы лечения элафибранором 80 мг, -40,6% для группы лечения элафибранором 120 мг и 3,2% для плацебо.

В первичном анализе эффективности, проведенном с использованием непараметрического ANCOVA на основе рандомизации с ALP на исходном уровне в качестве ковариаты, каждая доза продемонстрировала статистически значимый эффект лечения против плацебо ( $p < 0,001$ ). Оцененный эффект лечения составлял -52,0% (95% CI [-62,5 ; -41,5]) для группы лечения элафибранором 80 мг и -43,9% (95% CI [-55,7; -32,1]) для группы лечения элафибранором 120 мг (фиг.1).

Вспомогательный анализ эффективности, проведенный с использованием ANCOVA с ALP на исходном уровне в качестве ковариаты, согласовывался с первичным анализом эффективности. Оцененный эффект лечения составлял -51,4% (95% CI [-63,3; -39,5]) для группы лечения элафибранором 80 мг и -43,9% (95% CI [-55,8; -31,9]) для группы лечения элафибранором 120 мг (фиг.1).

Средние величины (95% CI) ALP от исходного уровня до 12 неделе представлены на фиг.2 по группам лечения. Обе группы лечения элафибранором 80 мг и 120 мг продемонстрировали снижение средних величин ALP на протяжении испытания в течение 12 недель.

Средние (95% CI) относительные изменения (%) величин ALP от исходного уровня до 12 неделе представлены на фиг.3 по группам лечения. Средние относительные изменения (%) от исходного уровня демонстрируют снижение величин ALP с течением времени для групп лечения элафибранором 80 мг и 120 мг, начиная на 2 неделе и продолжая вплоть до 12 недели.

Относительное изменение от исходного уровня сывороточной ALP на статистически значимом уровне отличалось от плацебо в конечный момент времени как

для группы лечения элафибраном 80 мг, так и для группы лечения элафибраном 120 мг.

### Пример 3: клиническое испытание при РВС

Двойное слепое (DB), рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание фазы 3 и открытое длительное расширенное клиническое испытание проводят у пациентов с первичным билиарным холангитом и непереносимостью урсодезоксихолевой кислоты для оценки эффективности и безопасности лечения элафибраном, вводимым перорально (80 мг каждые сутки).

В период DB пациентов случайным образом распределяют в соотношении 2:1 для введения элафибранора 80 мг или плацебо один раз в сутки. Период DB длится до последней завершающей недели 52 (V6) или до максимального срока периода DB 104 недели, в зависимости от того, что произойдет первым, для дальнейшего получения данных о безопасности и данных клинических исходах по принципу DB. После периода DB всем пациентам вводят элафибранор 80 мг каждые сутки в течение вплоть до 5 лет в ходе периода LTE.

### *Первичный результат*

Первичным результатом является оценка эффекта элафибранора (80 мг/сутки) на холестаз при лечении в течение 52 недель по сравнению с плацебо у пациентов с непереносимостью урсодезоксихолевой кислоты (UDCA).

### *Вторичные задачи*

Вторичными задачами являются:

- 1) Оценка эффекта элафибранора (80 мг/сутки) на нормализацию щелочной фосфатазы (ALP) при лечении в течение 52 недель по сравнению с плацебо
- 2) Оценка эффекта элафибранора (80 мг/сутки) на зуд при лечении в течение 52 недель по сравнению с плацебо
- 3) Оценка эффекта элафибранора (80 мг/сутки) при лечении в течение 52 недель по сравнению с плацебо на:
  - a) гепатобилиарное повреждение и маркеры функции печени
  - b) воспаление и фиброз печени
  - c) параметры липидов
  - d) желчные кислоты
  - e) сообщаемые пациентом исходы по поводу зуда (PRO)
  - f) сообщения пациента об усталости
  - g) сообщения пациента о сне
  - h) связанное с состоянием здоровья качество жизни (HRQoL)
  - i) полезность для здоровья
  - j) гистология печени (критерии как эффективности, так и безопасности)
  - k) безопасность и переносимость
- 4) Определение параметров фармакокинетики (ПК) элафибранора и его активного метаболита GFT1007 в стационарном состоянии после ежедневного перорального

введения в дозе 80 мг у пациентов с PBC, имеющих нетолерантность к лечению UDCA

5) Оценка эффекта элафибранора (80 мг/сутки) в ходе периода LTE на:

a) безопасность и переносимость

b) сохранение эффективности после периода DB

*Критерии включения*

Пациенты должны удовлетворять всем из следующих критериев включения, чтобы быть пригодными для рандомизации в испытании:

1) Должны предоставить письменное информированное согласие и согласиться соблюдать протокол испытания

2) Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно при первом скрининговом посещении (SV)

3) Окончательный или возможный диагноз PBC, демонстрируемый присутствием по меньшей мере 2 из следующих 3 диагностических факторов:

a. повышенные уровни ALP в анамнезе в течение  $\geq 6$  месяцев до рандомизации (V1)

b. положительные титры антимитохондриальных антител (AMA) ( $> 1/40$ ) при иммунофлуоресценции или M2-положительные согласно твердофазному иммуноферментному анализу (ELISA) или положительные PBC-специфические антинуклеарные антитела (ANA).

c. биопсия печени, соответствующая PBC.

4) Пациенты, у которых безопасно и практично проведение биопсии печени, и которые согласны на проведение:

a. 1 биопсии печени в ходе скринингового периода (если недоступна прошлая биопсия в пределах 12 перед скринингом)

b. 1 биопсии печени после лечения в течение 52 недель.

5)  $ALP \geq 1,67 \times$  верхний предел нормы (ULN)

6) Общий билирубин (TB)  $\leq 2 \times$  ULN. Чтобы гарантировать адекватную репрезентацию умеренно развернутого заболевания или пациентов с риском прогрессирования до клинических исходов, по меньшей мере 10% рандомизированных пациентов должны иметь умеренно развернутое заболевание согласно роттердамским критериям (TB  $> ULN$  или альбумин  $<$  нижнего предела нормы [LLN]) и по меньшей мере 20% должны иметь TB  $> 0,6 \times ULN$  (пациенты с риском прогрессирования).

7) Должны иметь по меньшей мере 4 доступных величины числовой оценочной шкалы (NRS) наихудшего зуда при PBC в ходе каждого из интервалов, составляющих 7 суток, в течение за 14 суток перед рандомизацией (V1), с всего о меньшей мере 8 величинами NRS наихудшего зуда PBC за последние 14 суток перед рандомизацией (V1).

8) Неспособны переносить лечение UDCA (без UDCA в течение  $\geq 3$  месяцев) перед рандомизацией (согласно стандартному для страны дозированию).

9) Если пациенты принимают колхицин, его доза должна быть стабильной в течение  $\geq 3$  месяцев перед рандомизацией.

10) Медикаментозное лечение зуда (например, холестирамин, рифампин,

налтрексон или сертралин) должно иметь стабильную дозу в течение  $\geq 3$  месяцев перед рандомизацией.

11) Пациенты, принимающие статины или эзетимиб, должны иметь стабильную дозу в течение  $\geq 2$  месяцев перед рандомизацией.

12) Женщины, участвующие в испытании, должны быть неспособными к деторождению или должны применять высокоэффективную контрацепцию в ходе всего времени испытания и в течение 1 месяца после последнего приема лекарственного средства:

- Неспособность к деторождению: прекращение менструаций по меньшей мере на 12 месяцев вследствие недостаточности функции яичников или хирургической стерилизации, такой как двухсторонняя овариэктомия, гистерэктомия или подтвержденная медицинскими документами недостаточность функции яичников в течение  $> 6$  месяцев перед рандомизацией.

- По требованию местного экспертного совета учреждения (IRB) / независимого этического комитета (IEC) и/или государственных нормативов, половое воздержание может считаться достаточным (надежность полового воздержания должна быть оценена с учетом длительности клинического испытания и предпочитаемого и обычного образа жизни пациента).

- Применение высокоэффективной негормональной медицинской контрацепции (двухсторонняя окклюзия маточных труб, партнер с вазэктомией или внутриматочное устройство) в течение  $\geq 3$  месяцев перед скринингом.

- Высокоэффективная контрацепция барьерным или высокоэффективным гормональным способом контрацепции (оральная, внутривагинальная или трансдермальная комбинированная гормональная контрацепция на основе эстрогена и прогестогена с ингибированием овуляции, пероральная, инъекционная или имплантационная гормональная контрацепция на основе только прогестогена, ассоциированная с ингибированием овуляции или внутриматочная высвобождающая гормон система). Гормональная контрацепция должна быть начата по меньшей мере за один месяц до скрининга.

*Критерии исключения:*

Пациенты, имеющие любой из следующих критериев исключения, не могут быть допущены до рандомизации в испытании:

1) Другое сопутствующее заболевание печени в анамнезе или на текущий момент, включая:

- а) положительные результат на антитела против иммуноглобулина М (IgM) вируса гепатита А (HAV) или положительный результат на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или рибонуклеиновую кислоту (РНК) вируса гепатита С (HCV) (тестируемые в случае известной вылеченной инфекции HCV или положительного результата на Ab против HCV при скрининге),

- б) первичный склерозирующий холангит (PSC)

- с) алкогольное заболевание печени (ALD),
  - d) аутоиммунный гепатит (АИГ) или лечение от комбинации PBC с АИГ, или подозрение или признаки комбинации с признаками АИГ, которые не могут быть объяснены только недостаточным ответом на UDCA,
  - e) неалкогольный стеатогепатит (NASH),
  - f) синдром Гилберта (исключение вследствие интерпретируемости уровней билирубина),
  - g) известный дефицит альфа-1 антитрипсина в анамнезе.
- 2) Клинически значимая декомпенсация печени, включая следующее:
- a) трансплантация печени в анамнезе, нахождение на текущий момент в списке трансплантации печени, текущий показатель Модели для конечной стадии заболевания печени-натрий (MELD-Na)  $\geq 12$ , связанные с нарушением печени,
  - b) пациенты с циррозом/осложнениями портальной гипертензии, включая известное варикозное расширение вен пищевода, асцит, варикозные кровотечения в анамнезе или связанные с ними вмешательства (например, установка варикозных колец или трансяремных внутрипеченочных портосистемных шунтов [TIPS]), и печеночную энцефалопатию, спонтанный бактериальный перитонит в анамнезе или на текущий момент, печеночно-клеточную карциному,
  - с) гепаторенальный синдром (тип I или II).
- 3) Медицинские состояния, которые могут вызывать непеченочное повышение уровней ALP (например, болезнь Педжета), или которые могут снизить ожидаемую продолжительность жизни до  $< 2$  лет, включая известные злокачественные опухоли.
- 4) Пациент имеет положительный результат теста на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1 или 2 при скрининге, или известно, что у пациента был выявлен положительный результат теста на ВИЧ.
- 5) Признаки какого-либо нестабильного или не поддающегося лечению клинически значимого иммунологического, эндокринного, гематологического, желудочно-кишечного, неврологического или психиатрического заболевания согласно оценке исследователем.
- 6) Другие клинически значимые медицинские состояния, которые не хорошо контролируются или в случае которых ожидается, что необходимое медикаментозное лечение изменится в ходе испытания.
- 7) Злоупотребление алкоголем в анамнезе, определяемое как употребление более 30 г чистого спирта в сутки для мужчин и более 20 г чистого спирта в сутки для женщин, и пристрастие к другим веществам в пределах 1 года до скринингового посещения (SV1).
- 8) У женщин: известная беременность или положительный тест мочи на беременность (подтвержденный положительным тестом сыворотки на беременность), или лактация.
- 9) Запрещается введение следующих лекарственных средств, как указано ниже:
- a) за 2 месяца до рандомизации и на протяжении испытания (вплоть до последнего



посещения в испытании): фибраты и глитазоны,

б) за 3 месяца до рандомизации и на протяжении испытания (вплоть до последнего посещения в испытании): обетихолевая кислота (OCA), азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, микофенолат, пентоксифиллин, будезонид и другие системные кортикостероиды; потенциально гепатотоксические лекарственные средства (включая  $\alpha$ -метилдопа, натрий вальпроевая кислота-изониазид или нитрофурантоин).

с) за 12 месяцев до рандомизации и на протяжении испытания (вплоть до последнего посещения в испытании): антитела или иммунотерапия, направленные против интерлейкинов (IL) или других цитокинов или хемокинов,

10) Пациенты, которые в настоящее время участвуют, планируют участвовать или участвовали в испытании экспериментального лекарственного средства или испытании медицинского устройства, содержащего активное вещество, в пределах 30 суток или пяти периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше, перед скринингом; пациентов, которым ранее вводился селадельпар, исключают.

11) Пациенты, которым ранее вводили элафибранор.

12) Значение SV для аланинаминотрансферазы (ALT) и/или аспаратаминотрансферазы (AST)  $> 5 \times \text{ULN}$ .

13) Величина SV для альбумина  $< 3,0$  г/дл.

14) Пациенты с тяжелым развернутым заболеванием согласно роттердамским критериям (TB  $> \text{ULN}$  и альбумин  $< \text{LLN}$ ).

15) Величина SV для международного нормализованного отношения (INR)  $> 1,3$  вследствие измененной функции печени.

16) Величина SV креатинфосфокиназы CPK  $> 2 \times \text{ULN}$ .

17) Сывороточный креатинин при скрининге  $> 1,5$  мг/дл.

18) Существенное заболевание почек, включая нефритический синдром, хроническое заболевание почек (определяемое как пациенты с маркерами повреждения почек или оцененной скоростью клубочковой фильтрации [eGFR] менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), вычисленная с использованием модификации диеты при болезни почек (MDRD).

19) Количество тромбоцитов  $< 150 \times 10^3/\text{мкл}$ .

20) Альфа-фетопротейн (AFP)  $> 20$  нг/мл с 4-фазной компьютерной томографией печени (СТ) или магнитно-резонансной томографией (MRI), указывающими на присутствие рака печени.

#### *Рандомизация*

Пациенты, которые удовлетворяют все критериям пригодности для включения в испытание, должны быть рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из следующих групп:

- элафибранор 80 мг,
- плацебо.

Используют центральную систему рандомизации (интерактивная система, позволяющая доступ путем телефонного звонка/через интернет (IXRS)).

Рандомизацию стратифицируют по двум факторам ( $ALP > 3 \times ULN$  или билирубин  $> ULN$  и усредненный показатель наихудшего зуда - на протяжении 14 суток до исходного уровня -  $\geq 4$ ) на исходном уровне (V1). В ходе периода LTE всем пациентам вводят элафибранор 80 мг один раз в сутки в течение вплоть до 5 лет.

Чтобы гарантировать включение соответствующего соотношения пациентов со значительным риском долговременного клинического исхода и стадии умеренного заболевания, минимум 15 пациентов (по меньшей мере 10% от всех рандомизированных пациентов) должны иметь ТВ выше  $ULN$  или альбумин ниже  $LLN$  и минимум 30 пациентов (по меньшей мере 20% от всех рандомизированных пациентов) имеют ТВ выше  $0,6 \times ULN$ .

#### *Первичный конечный результат*

Первичным конечным результатом является ответ на лечение на 52 неделе, определяемый как  $ALP < 1,67 \times ULN$  и  $TB \leq ULN$  и снижение  $ALP \geq 15\%$ .

#### *Вторичный конечный результат*

Ответ на лечение, исходя из нормализации  $ALP$  на 52 неделе.

Изменение зуда от исходного уровня до 52 недели согласно показателю NRS наихудшего зуда при PBC.

#### *Другие вторичные результаты:*

- 1) Изменение  $ALP$  от исходного уровня на 4, 13, 26, 39 и 52 неделях,
- 2) Ответ  $ALP$ , определяемый как снижение  $ALP$  на 10%, 20% и 40% от исходного уровня на 52 неделе,
- 3) Ответ на лечение на 52 неделе согласно:
  - a)  $ALP < 1,5 \times ULN$ , снижение  $ALP \geq 40\%$  и  $TB \leq ULN$ ,
  - b)  $ALP < 3 \times ULN$ ,  $AST < 2 \times ULN$  и  $TB \leq 1$  мг/дл (Paris I),
  - c)  $ALP \leq 1,5 \times ULN$ ,  $AST \leq 1,5 \times ULN$  и  $TB \leq 1$  мг/дл (Paris II),
  - d) Уровень ответа ТВ в виде 15% изменения,
  - e) Нормализация аномального ТВ и/или альбумина (Rotterdam),
  - f)  $TB \leq 0,6 \times ULN$ ,
  - g)  $ALP \leq 1,67 \times ULN$  и  $TB \leq 1$  мг/дл,
  - h) Отсутствие ухудшения ТВ, определяемое как уровень  $TB \leq ULN$  на 52 неделе, или отсутствие повышения от исходного уровня более чем на  $0,1 \times ULN$  на 52 неделе.
- 4) Показатели риска PBC на 52 неделе: показатель PBC Великобритании (UK) и показатель GLOBE.
- 5) Ответ на основе нормализации билирубина ( $TB \leq ULN$ ) на 52 неделе.
- 6) ответ на основе нормализации альбумина на 52 неделе.
- 7) Изменение от исходного уровня до 52 недели гепатобилиарного повреждения и функции печени при определении по  $AST$ ,  $ALT$ , гамма-глутамилтрансферазе ( $GGT$ ), 5' NT, общему и связанному билируину, альбумину,  $INR$  и фракционированной  $ALP$  (печеночной).
- 8) Изменение от исходного уровня до 52 недели биомаркеров воспаления при

определении по высокочувствительному С-реактивному белку (hsCRP), фибриногену, гаптоглобину и фактору некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ).

9) Изменение от исходного уровня до 52 недели иммунного ответа при определении по иммуноглобулину G (IgG) и IgM.

10) Изменение от исходного уровня до 52 недели биомаркеров, неинвазивных и инвазивных показателей печеночного фиброза при определении по усиленному фиброзу печени (ELF)(HA, PIIIP, TIMP-1), ингибитору активатора плазминогена-1 (PAI-1), трансформирующему фактору роста бета (TGF- $\beta$ ), цитокератину-18 (CK-18) (M65 и M30), Pro-C3 и эластичности печени, определяемой посредством транзистентной эластографии (TE) (непрерывной).

11) Изменение от исходного уровня до 52 недели параметров липидов при определении по общему холестерину (TC), холестерину липопротеинов низкой плотности (LDL-C), холестерину липопротеинов высокой плотности (HDL-C), вычисленному VLDL-C и TG.

12) Изменение от исходного уровня до 52 недели уровня глюкозы в плазме натощак (FPG).

13) Изменение от исходного уровня до 52 недели желчных кислот и биомаркеров синтеза желчных кислот при определении по желчным кислотам, сывороточному 7 $\alpha$ -гидрокси-4-холестен-3-ону (C4) и фибробластному фактору роста 19 (FGF-19).

14) Доля пациентов без ухудшения зуда от исходного уровня до 52 недели при определении по NRS наихудшего зуда при PBC.

15) Ответ NRS наихудшего зуда при PBC, определяемый как по меньшей мере 30% снижение NRS от исходного уровня на 52 неделе у пациентов с NRS на исходном уровне  $\geq 4$ .

16) Изменение от исходного уровня до 52 недели показателя зуда 5D.

17) Изменение от исходного уровня до 52 недели показателя краткой формы 7a для оценки усталости согласно Информационной системе оценки исходов, сообщаемых пациентами (PROMIS).

18) Изменение от исходного уровня до 52 недели показателя Шкалы сонливости Эпворса (ESS).

19) Изменение от исходного уровня до 52 недели показателя PBC-40.

20) Изменение от исходного уровня до 52 недели полезности для здоровья при определении по EQ-5D-5L.

21) Возникновение клинических исходов, описываемых как составной конечный результат, состоящий из следующих:

а) Прогрессирование гистологического циррозу для пациентов без цирроза на исходном уровне,

б) MELD-Na  $> 14$  для пациентов с исходным MELD-Na  $\leq 12$ ,

с) Трансплантация печени,

д) Неконтролируемые асциты, требующие лечения,

е) госпитализация по поводу вновь появившегося или рецидива любого из следующих:

- i) варикозное кровотечение,
- ii) печеночная энцефалопатия, определяемая как показатель Вест-Хейвена/Конна 2 или более,
- iii) спонтанный бактериальный перитонит,
- f) смерть.

22) Изменение от исходного уровня гистологических показателей:

- a) стадия фиброза согласно оценке Наканума,
- b) показатели желчных протоков,
- c) активность холангита,
- d) поверхностная активность гепатита,
- e) стадия заболевания (суммарный показатель стадии фиброза согласно оценке Наканума и показателя желчных протоков),
- f) другие диагностические показатели (фиброз согласно модифицированной оценке Исхака, портальное воспаление, протоковая реакция, холестаз, концентрический перидуктальный фиброз).

23) Безопасность и переносимость при оценке по

- a) серьезным неблагоприятным явлениям (SAE), неблагоприятным явлениям (AE), представляющим особый интерес неблагоприятным явлениям (AESI), физикальному обследованию, основным показателям жизнедеятельности, медицинскому анамнезу, электрокардиограмме (ЭКГ),
- b) химии и гематологии,
- c) маркерам печени,
- d) почечным биомаркерам (включая анализ мочи),
- e) другим биохимическим маркерам безопасности,
- f) гистологии.

24) РК, оценивая путем измерения концентраций элафибранора и GF1007 в плазме.

Ожидается, что элафибранор будет индуцировать значительное снижение сывороточной ALP от исходного уровня до конца лечения у пациентов, имеющих нетолерантность к UDCA по сравнению с плацебо. Кроме того, ожидается, что элафибранор будет индуцировать значительное улучшение по меньшей мере одного из вторичных конечных результатов у этих пациентов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение 2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропионовую кислоту (элафибранор) или ее фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения первичного билиарного холангита (PBC) у пациента с непереносимостью к лечению урсодезоксихолевой кислотой (UDCA).

2. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, где пациент имеет противопоказание к лечению UDCA или неспособен соблюдать режим лечения медикаментозной терапией UDCA вследствие серьезного неблагоприятного явления(й) или серьезного состояния(й).

3. Фармацевтическая композиция для применения по п.2, где пациентом, имеющим противопоказание к лечению UDCA, являются беременные женщины; пациенты с полной билиарной обструкцией внепеченочного происхождения; пациенты с широко распространенной внутрипеченочной обструкцией; пациенты с кальцифицированными холестериновыми конкрементами, рентгеноконтрастными конкрементами или рентгенопроницаемыми конкрементами из желчных пигментов, нарушающими функционирование желчного пузыря, пациенты с острым воспалением желчного пузыря или желчевыводящих путей, пациенты с частой желчной коликой или пациенты с гиперчувствительностью к Урсодиолу® или к любому ингредиенту его состава.

4. Фармацевтическая композиция для применения по п.2, где пациент, неспособный соблюдать режим медикаментозной терапии UDCA вследствие серьезного неблагоприятного явления(й) или серьезного состояния(й), имеет неблагоприятное явление или состояние, выбранное из лейкопении; изъязвлений; иммунной супрессии и последующей лихорадки; неукротимой или необъяснимой иным образом диареи; пневмонии; фарингита; отита среднего уха; бронхопневмонии; бронхита; кандидоза слизистой оболочки полости рта; абсцедирования; дизурии или рецидивирующей водянистой диареи; изжоги; тубулоинтерстициального нефрита; лейкоцитокластического васкулита; кожной сыпи; тромбоцитопении; рецидивирующих хрипов в грудной клетке, кашля или интерстициального заболевания легких; печеночных осложнений, таких как синдром исчезновения желчных путей, зуд, холангит, асцит, увеличение холестаза, портальная гипертензия или недостаточность печеночных клеток; судорог; тошноты; рвоты; нарушения сна или диабета.

5. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-4, где указанная композиция представляет собой таблетку, инъекционную суспензию, гель, масло, пилюлю, суппозиторий, порошок, желатиновую капсулу, аэрозоль или дозированную форму пролонгированного и/или замедленного высвобождения.

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

7. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, где элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, варьирующей от

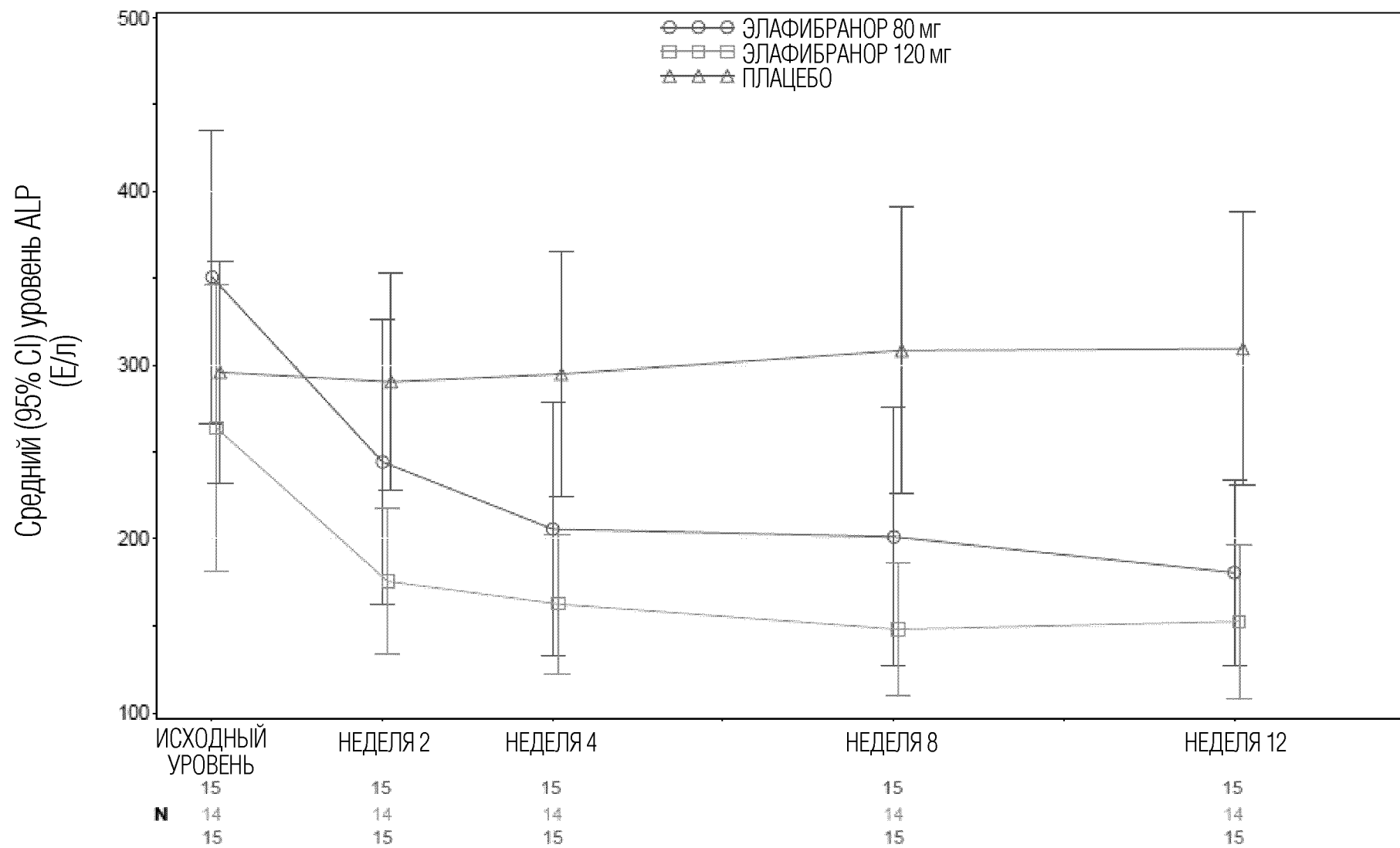
10 мг до 200 мг на введение.

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

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

# ФИГ. 1

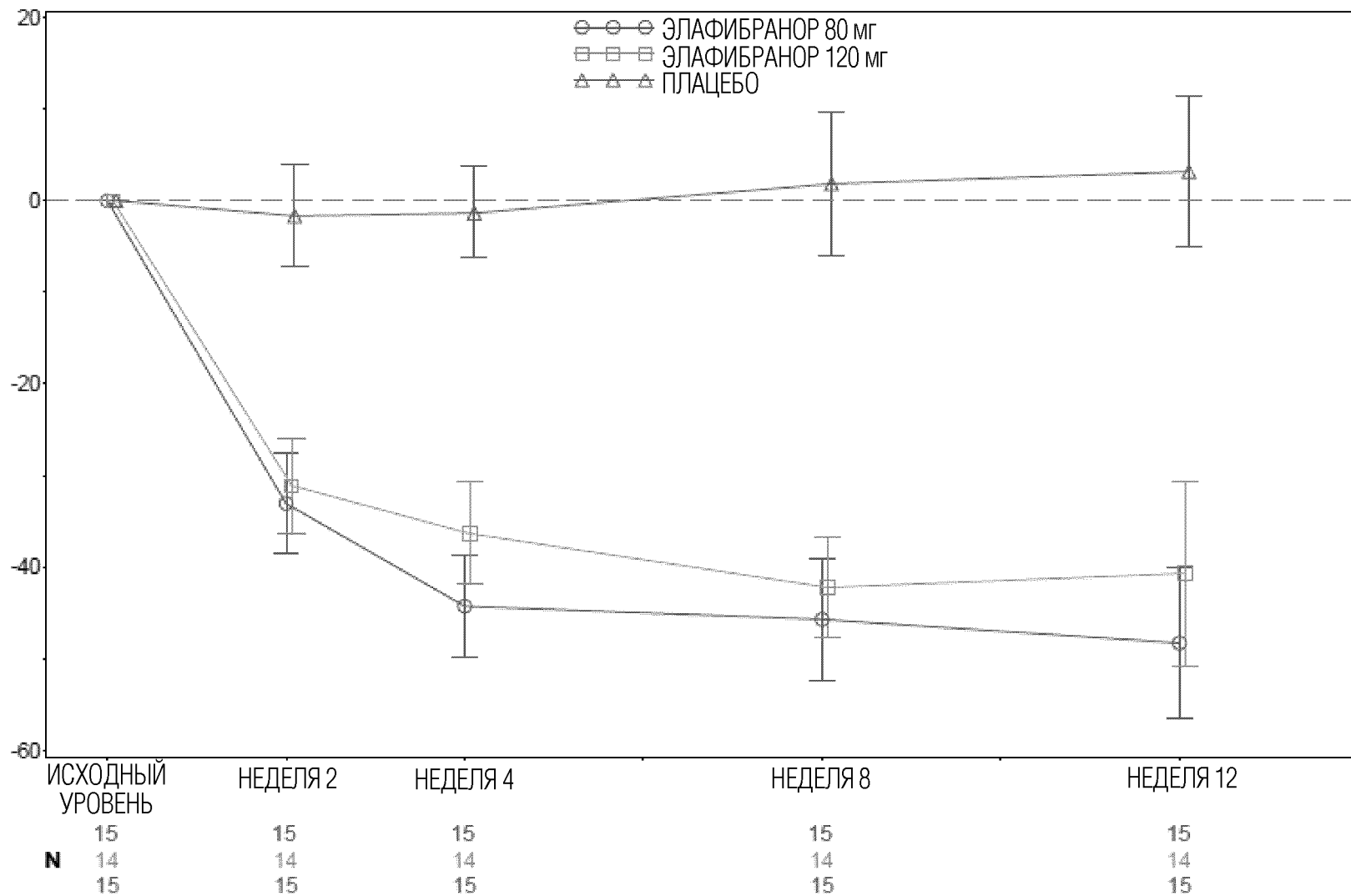
| Сывороточная ALP (Е/л)                                                                                           | Статистика               | Элафибранор<br>80 мг<br>N = 15 | Элафибранор<br>120 мг<br>N = 14 | Плацебо<br>N = 15 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Исходный уровень                                                                                                 | СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ<br>± SD | 350.6 ± 152.1                  | 263.8 ± 142.8                   | 296.2 ± 115.5     |
|                                                                                                                  | МЕДИАНА                  | 321.0                          | 210.0                           | 246.0             |
| Конечный результат (величина посещения 5 или EOT)                                                                | СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ<br>± SD | 180.7 ± 95.7                   | 152.4 ± 76.3                    | 309.7 ± 142.8     |
|                                                                                                                  | МЕДИАНА                  | 161.0                          | 122.0                           | 262.0             |
| Относительное изменение от исходного уровня до конечного момента времени %                                       | СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ<br>± SD | -48.3 ± 14.8                   | -40.6 ± 17.4                    | 3.2 ± 14.8        |
|                                                                                                                  | МЕДИАНА                  | -50.6                          | -41.4                           | 1.4               |
| Первичный анализ - ANCOVA на основе непараметрической рандомизации с ALP на исходном уровне в качестве ковариаты |                          |                                |                                 |                   |
| Эффект лечения (против плацебо) <sup>a</sup>                                                                     | ОЦЕНКА                   | -52.0                          | -43.9                           | -                 |
|                                                                                                                  | 95% CI                   | [-62.5 ; -41.5]                | [-55.7 ; -32.1]                 | -                 |
|                                                                                                                  | ЗНАЧЕНИЕ p               | < 0.001                        | < 0.001                         | -                 |
| Вспомогательный анализ - ANCOVA с ALP на исходном уровне в качестве ковариаты                                    |                          |                                |                                 |                   |
| Эффект лечения (против плацебо) <sup>b</sup>                                                                     | ОЦЕНКА                   | -51.4                          | -43.9                           | -                 |
|                                                                                                                  | 95% CI                   | [-63.3 ; -39.5]                | [-55.8 ; -31.9]                 | -                 |
|                                                                                                                  | ЗНАЧЕНИЕ p               | < 0.001                        | < 0.001                         | -                 |
| Взаимодействие: исходный уровень * trt                                                                           | ЗНАЧЕНИЕ p               | 0.528                          |                                 |                   |



2/3  
ФИГ. 2



Среднее (95% CI) относительное изменение ALP (Е/л) от исходного уровня



ФИГ. 3