

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391884** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.04

(22) Дата подачи заявки
2022.01.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА S1P

(31) PCT/IB2021/000033; 21199256.5

(32) 2021.01.28; 2021.09.27

(33) IB; EP

(86) PCT/EP2022/051940

(87) WO 2022/162088 2022.08.04

(88) 2022.09.15

(71) Заявитель:

**ПРИОТЕРА САС (FR); ПРИОТЕРА
ЛИМИТЕД (IE)**

(72) Изобретатель:

Буше Кристоф, Дершнинг Симона (CH)

(74) Представитель:

Купцова М.В., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к модуляторам рецептора S1P, предпочтительно мокравимоду, для применения в лечении пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом (AML) и перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Изобретение, в частности, относится к способам лечения AML у субъектов, перенесших HSCT, где указанный способ включает ежедневное введение эффективного количества модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, указанному нуждающемуся в этом субъекту в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев.

A1

202391884

202391884

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА S1P

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к модуляторам рецептора S1P, предпочтительно мокравимоду, для применения в лечении пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и которые перенесли аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Сведения о предшествующем уровне техники

Острый миелоидный лейкоз (Acute myeloid leukemia, AML) представляет собой агрессивное, быстро развивающееся заболевание, при котором слишком много миелобластов (незрелых белых клеток крови, не являющихся лимфобластами) обнаруживается в костном мозге и крови. Также называется острым миелобластным лейкозом, острым миелогенным лейкозом, острым нелимфоцитарным лейкозом, AML и ANLL. AML возникает, когда костный мозг начинает производить бласты вместо зрелых белых клеток крови. Незрелые бласты не способны бороться с инфекциями. AML является наиболее распространенным острым лейкозом и быстро прогрессирует. При отсутствии лечения AML может привести к смерти в течение недель или месяцев.

Существующие в настоящее время методы лечения AML включают химиотерапию, в том числе таргетную химиотерапию, радиационную терапию и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Побочные эффекты каждого из этих методов лечения хорошо задокументированы. Как правило, лечение пациентов с впервые выявленным AML проводят с помощью режима индукционной химиотерапии, чтобы попытаться добиться ремиссии рака. Однако чаще всего ремиссия является временной мерой, поскольку у большинства пациентов с AML в ремиссии в конечном итоге возникает рецидив. Методы лечения после ремиссии включают консолидирующую химиотерапию, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

На сегодняшний день аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) остается единственным вариантом лечения для возможного излечения. Однако основные осложнения HSCT включают болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) и другие угрожающие жизни осложнения. Даже при использовании иммуносупрессивной профилактики у 30-60% пациентов развивается некоторый уровень острой GVHD (Abo-Zena and Horwitz, Curr Opin Pharmacol. 2002 Aug;2(4):452-7; Jagasia et

al., Blood 2012 Jan 5;119(1):296-307; Ruggeri et al., J Hematol Oncol. 2016 Sep 17;9(1):89).

Иммуносупрессивная профилактика GVHD основана, например, на циклоспорине А (CsA), который представляет собой ингибитор кальциневрина (CNI), и метотрексате (MTX) в качестве хорошо зарекомендовавшего себя иммуносупрессивного режима. Критерии для принятия решения о проведении алло-HSCT у пациентов, находящихся в первой полной ремиссии (Complete Remission, CR), включают классификацию по группам риска на момент постановки диагноза на основе прогностических факторов и наличие донора на момент индукции. Во время консолидации добавляются некоторые критерии, такие как качество ремиссии и персистенция измеримой остаточной болезни (Measurable Residual Disease, MRD), сопутствующие заболевания (HCT-CI в качестве индекса коморбидности при трансплантации костного мозга) и профиль реципиент-донор (балл по Gratwohl).

Европейская сеть по изучению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) выпустила руководство по стратификации на основе прогностических факторов AML (Döhner et al., Blood 2017 Jan 26;129(4):424-447) с 3 группами: благоприятный риск, промежуточный риск и неблагоприятный риск.

Основываясь на стратификации, ELN выпустила руководство по приемлемости алло-HSCT у пациентов с промежуточным/неблагоприятным риском и дополнительную стратификацию для оценки методов лечения после ремиссии: низкий, промежуточный, высокий риск рецидива (Döhner et al., Blood 2017 Jan 26;129(4):424-447). Например, HSCT показана для пациентов, находящихся в первой CR с неблагоприятными цитогенетическими/молекулярными характеристиками и/или высоким уровнем MRD, при условии, что индекс коморбидности (HCT-CI) является достаточно хорошим и при условии своевременной доступности донора.

В то время как острая GVHD является воспалительным заболеванием, хроническая GVHD напоминает аутоиммунный синдром и обычно развивается через 4-6 месяцев после трансплантации из-за антиген-специфических донорских иммунных клеток, которые вызывают аутоиммунные клинические проявления. Хроническая GVHD может протекать независимо от острой GVHD как классическая форма или как перекрестный синдром с наличием острых признаков. Патология острой GVHD характеризуется Т-клеточной инфильтрацией, вызывающей воспаление и повреждение тканей, и является фактором риска последующего развития хронической GVHD, представляющей собой фиброзное и склеротическое заболевание. Однако остается неизвестным, связаны ли непосредственно острая и хроническая GVHD напрямую, и если так, то каким образом они связаны механистически.

Одним из возможных механизмов, среди прочих, который может способствовать переходу от острой GVHD к хронической, является дефектная функция тимуса при острой GVHD. Действительно, доклинические данные показали, что нарушение индукции толерантности во время острой GVHD вызывает появление на периферии аутореактивных Т-клеток из тимуса (Dertschnig S, et al. *Blood*. 2013;122(5):837-841; Dertschnig S, et al. *Blood*. 2015;125(17):2720-2723). Как только эти аутореактивные Т-клетки оказываются на периферии, они могут потенциально вызывать аутоиммунный синдром, обычно наблюдаемый при хронической GVHD.

Сфингозин-1-фосфат (S1P) представляет собой метаболит сфинголипида, компонент биомембраны. S1P действует как лиганд для семейства из пяти связанных с G-белком рецепторов, названных рецепторами S1P типов 1-5 (S1PR1-5). В доклинических исследованиях было показано, что FTY720 (финголимод), мульти-S1PR-ингибитор S1PR1, 3-5, ослабляет острую GVHD после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) путем ингибирования инфильтрации донорских Т-клеток в органы-мишени во время острой GVHD, и способствует быстрому сокращению пула донорских Т-клеток в связи с повышенной степенью апоптоза донорских Т-клеток (Kim et al. *J Clin Invest*. 2003; **111**: 659-669. Hashimoto D, et al. *Eur J Immunol*. 2007; **37**: 271-281).

В отличие от FTY720, который демонстрирует низкую селективность в отношении S1PR1 по сравнению с S1PR3-5, соединение KRP203 (мокравимод) действует конкретно на S1PR1 с потенциально более мягким профилем токсичности. Yokoyama et al. показали, что кратковременное введение только KRP203 индуцировало апоптоз донорских Т-клеток во вторичных лимфоидных органах и ослабляло острую GVHD (Yokoyama E, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2020; **55**: 787-795). Насколько известно авторам изобретения, роль модулятора рецептора S1P никогда не демонстрировалась в отношении предупреждения или лечения хронической GVHD, в частности, у пациентов-людей, перенесших HSCT.

Ингибиторы кальциневрина, такие как CsA и такролимус (ТАС), подавляют активацию донорских Т-клеток и остаются наиболее часто используемыми иммунодепрессантами для профилактики острой GVHD. В WO 2020/022507 раскрыты результаты клинического исследования для лечения пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, в котором указанные пациенты подвергаются HSCT и получают лечение KRP203 ежедневно на протяжении максимальной продолжительности 110 дней вместе со стандартным лечением для предупреждения острой GVHD иммунодепрессантами, такими как CsA и MTX, или MTX и ТАС.

Однако эти иммуносупрессивные агенты также ингибируют лейкоз-специфические Т-клеточные ответы, что приводит к нарушению эффекта «трансплантат против лейкоза»

(Graft vs Leukemia, GVL). Действительно, в работе Yokoyama E, et al. ранее было показано, что длительное введение CsA после проведения HSCT у мышей значительно ослабляло эффекты GVL по сравнению с KRP203 (Yokoyama E, et al. Bone Marrow Transplant. 2020; **55**: 787-795).

В WO 2020/022507 выдвинуто предположение о том, что кратковременное введение KRP203 значительно снижает риск острой GVHD и улучшает выживаемость пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Однако по-прежнему существует потребность в улучшении выживаемости пациентов, имеющих высокий риск рецидива. В частности, в настоящее время рецидив является основной причиной неэффективности лечения после аллогенной HSCT, при этом связанная с трансплантацией смертность и заболеваемость вследствие GVHD по-прежнему остаются проблемой, несмотря на некоторый прогресс в терапии GVHD.

Также, по-прежнему необходимо найти оптимальный стабильный состав с лекарственным средством S1Pr, при этом стабильность является важным атрибутом качества для фармацевтических составов. Возможность предсказания оптимального состава, особенно для формы в твердом состоянии, остается проблемой в отрасли (Cup Pharm Des. 2016;22(32):5019-5028).

В частности, для AML все еще существует необходимость обеспечить терапию, способную устранить связь GVL и острой GVHD для снижения частоты рецидивов у пациентов, при этом снижая частоту и тяжесть хронической GVHD.

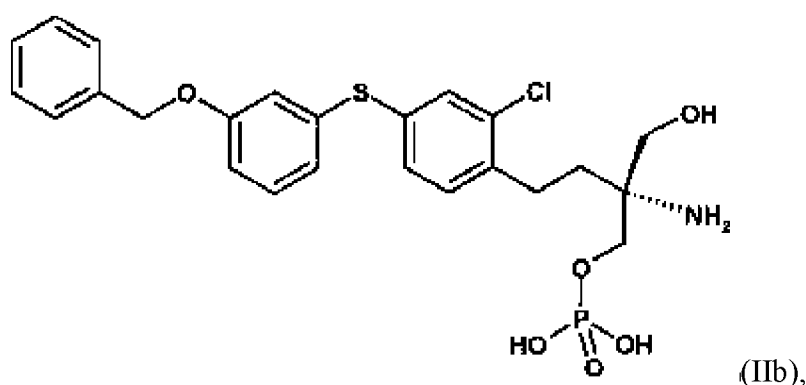
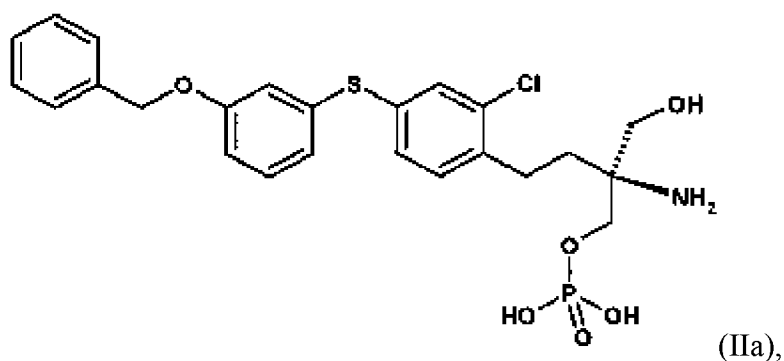
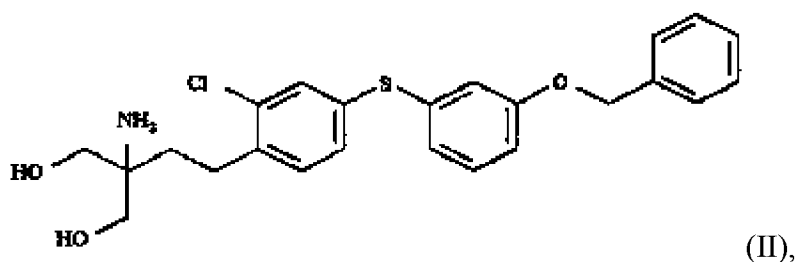
Без ограничения изобретения каким-либо конкретным механизмом, описанное в настоящем документе изобретение удовлетворяет эту потребность, поскольку описанные способы обеспечивают синергетический терапевтический эффект, предупреждая эффекты острой и хронической GVHD, при этом дополнительно улучшая эффект GVL и уменьшая риск рецидива у пациентов с AML высокого риска.

Краткое описание изобретения

Соответственно, первый объект изобретения относится к модулятору рецептора S1P, предпочтительно к мокравимоду, для применения в лечении субъекта-человека, страдающего острым миелогенным лейкозом (AML) и перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

Еще один объект изобретения относится к модулятору рецептора S1P, предпочтительно мокравимоду, для применения в лечении хронической GVHD, обычно для отсрочки начала хронической GVHD, у субъекта-человека, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), предпочтительно у субъекта-человека, нуждающегося в HSCT для лечения острого миелогенного лейкоза.

Еще один объект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей модулятор рецептора S1P формулы (II) или формулы (IIa), или формулы (IIb):



или их фармацевтически приемлемые соли, и

по меньшей мере один наполнитель, выбранный из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смесей, натрия крахмала гликолята в качестве разрыхлителя, стеарата магния в качестве смазывающего вещества и коллоидного диоксида кремния в качестве вещества, способствующего скольжению.

Настоящее изобретение относится, в частности, к различным способам лечения острого миелогенного лейкоза у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), включающим:

- 1) введение субъекту эффективного количества модулятора рецептора S1P,
- 2) подготовка указанного субъекта с целью существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента и/или выполнение облучения всего тела;

3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и

4) необязательно одновременное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предупреждения острой GVHD.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу предупреждения хронической GvHD у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), включающему:

1) введение субъекту эффективного количества модулятора рецептора S1P,
2) подготовка указанного субъекта с целью существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента и/или выполнение облучения всего тела;

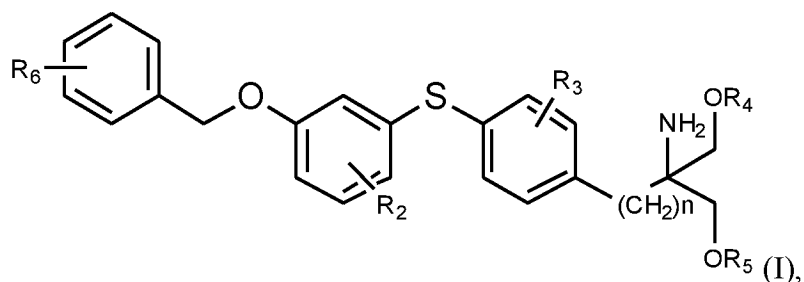
3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и

4) необязательно одновременное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предупреждения острой GVHD.

Изобретение дополнительно относится к применению модулятора рецептора S1P в изготовлении лекарственного средства для лечения острого миелогенного лейкоза у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Изобретение также относится к применению модулятора рецептора S1P в изготовлении лекарственного средства для предупреждения хронической GVHD, обычно отсрочке начала хронической GVHD, у пациента, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

В некоторых вариантах осуществления различных способов и применения, описанных в настоящем документе, модулятор рецептора S1P выбран из мокравимода, FTY720, сипонимода, финголимода, озанимода, понесимода, этразимода, АКР-11, ценеримода, амизелимода, СВР-307, ОРЛ-307, ОРЛ-002, ВМС-986166, SCD-044, BOS-173717, СР-1050, обычно выбран из мокравимода, FTY720 и сипонимода, и наиболее предпочтительно мокравимода. Предпочтительно указанный модулятор рецептора S1P представляет собой агонист рецептора S1P. Более предпочтительно модулятор рецептора S1P имеет формулу (I) или (II):

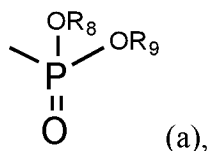


где

R_2 представляет собой H, галоген, тригалогенметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкил, фенетил или бензилокси;

R_3 представляет собой H, галоген, CF_3 , OH, C_{1-7} алкил, C_{1-4} алкокси, бензилокси, фенил или C_{1-4} алкоксиметил;

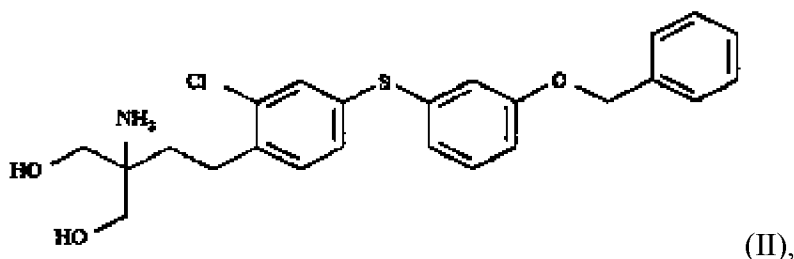
каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H или остаток формулы (a)



где каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном;

и n представляет собой целое число от 1 до 4; и

R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-7} алкил, C_{1-4} алкокси или трифторметил,



или его фармацевтически приемлемые соли и более предпочтительно мокравимод, или его фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления различных способов и применения, описанных в настоящем документе, модулятор рецептора S1P выбирают таким образом, чтобы его фармакокинетический период полувыведения составлял более 40, 50, 60, 70, 90 часов, предпочтительно более 100 часов, такой как мокравимод или финголимод, таким образом, максимально повышая воздействие лекарственного средства у пациентов, что позволяет пропустить введение дозы S1Pr один или несколько дней в случае возникновения токсичности, вызванной подготовительной процедурой, такой как угнетение костного мозга, алоpecia, тошнота, рвота, отек околоушной железы и эритема. В частности, тошнота и/или рвота вызывают у пациентов неспособность глотать

терапевтические препараты, такие как пероральная доза лекарственного средства S1Pr, поэтому применение лекарственного средства S1Pr с длительным фармакокинетическим периодом полувыведения может быть выгодным для пациентов.

В некоторых вариантах осуществления введение модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, начинают до аллогенной HSCT, предпочтительно за 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней до HSCT, более предпочтительно за 11 дней до HSCT.

В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере 80 дней или по меньшей мере 100 дней или более после HSCT.

В предпочтительных вариантах осуществления модулятор рецептора S1P, наиболее предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 или 24 месяцев или более, предпочтительно в течение жизни субъекта или до рецидива, т.е. хроническое ежедневное лечение.

Например, модулятор рецептора S1P, наиболее предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение от 1 до 14 дней до HSCT, предпочтительно в течение 11 дней до HSCT, в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 или 24 месяцев или более, или до рецидива после HSCT.

В любом из описанных в настоящем документе способов и применения модулятор рецептора S1P, наиболее предпочтительно мокравимод, можно вводить в фиксированном количестве в сутки. Предпочтительно указанная фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, еще более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

Например, модулятор рецептора S1P может представлять собой мокравимод, и указанный мокравимод можно вводить в суточной дозе около 1 мг в сутки. В качестве альтернативы, мокравимод можно вводить в дозе около 3 мг в сутки, предпочтительно в виде трех твердых лекарственных форм по 1 мг или в виде одной твердой лекарственной формы по 3 мг. В качестве альтернативы мокравимод можно вводить в дозе около 2 мг в сутки, предпочтительно в виде двух твердых лекарственных форм по 1 мг или в виде одной твердой лекарственной формы по 2 мг.

В конкретных вариантах осуществления подготовительный режим на стадии 2) включает химиотерапию химиотерапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из циклофосфида или тиотепа, цитарабина, этопозида, бусульфана или мелфалана, флударабина и их смесей, таких как комбинированное введение

флударабина/бусульфана, бусульфана/циклофосфамида или флударабина/мелфалана.

В конкретных вариантах осуществления подготовительный режим предусматривает следующее:

- внутривенное введение эффективного количества флударабина; предпочтительно в дозе 30 мг/м^2 один раз в день в течение 5 дней на дни с -8 по -4 (всего 150 мг/м^2);
- внутривенное введение эффективного количества тиотепа; предпочтительно в дозе 5 мг/кг IV (внутривенно) два раза в день в течение 1 дня на день -7 (всего 10 мг/кг);
- внутривенное введение мелфалана; предпочтительно в дозе $60 \text{ мг/м}^2 \text{ IV}$ один раз в день в течение 2 дней на дни -2 и -1 (всего 120 мг/м^2), где дни пронумерованы относительно дня HSCT.

В других конкретных вариантах осуществления подготовительный режим на стадии 2) состоит из следующего:

- i. введение циклофосфамида с последующим облучением всего тела, или
- ii. введение бусульфана и циклофосфамида, или
- iii. введение флударабина и бусульфана, и необязательно облучение всего тела с низкой дозой.

В конкретных вариантах осуществления гемопоэтические стволовые клетки выбирают на стадии 3) от HLA-совместимого родственного или неродственного донора с совпадением 8/8 или выше в локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или -DQB1, как определено HLA-типированием с высоким разрешением.

В конкретных вариантах осуществления на стадии 4) способов один или несколько иммунодепрессантов выбирают из группы, состоящей из циклоспорина А, сиролимуса, такролимуса, метотрексата и микофенолата мофетила, предпочтительно циклоспорина А, или его смеси с метотрексатом или такролимусом, или смеси такролимуса и метотрексата. В конкретном варианте осуществления иммунодепрессант представляет собой по меньшей мере циклоспорин А. В другом конкретном варианте осуществления иммунодепрессант представляет собой по меньшей мере такролимус.

Например, циклоспорин А можно вводить в период между днем начала введения модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокавимода, и днем HSCT, предпочтительно за 3 дня до HSCT. В конкретных вариантах осуществления циклоспорин А вводят внутривенно или перорально в начальной дозе $2,5 \text{ мг/кг}$ в течение 2 часов каждые 12 часов и необязательно корректируют в диапазоне от 150 до 400 мг/л.

Например, такролимус можно вводить в период между днем начала введения

модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, и днем HSCT, предпочтительно за 3 дня до HSCT. В конкретных вариантах осуществления такролимус вводят внутривенно или перорально в начальной дозе 0,02-0,03 мг/кг/сутки либо в виде непрерывной инфузии, либо разделенной на 2 болюсных инфузии два раза в день. В одном варианте осуществления вводимая доза должна быть такой, чтобы поддерживать целевые концентрации в крови на уровне 5-10 нг/мл.

В конкретных вариантах осуществления метотрексат вводят вместе с циклоспорином А или такролимусом в день HSCT в дозе 10 мг/кг и необязательно через 2 и 5 дней после первого введения и на 16-й день после него в дозе 6 мг/кг. В другом варианте осуществления метотрексат вводят на следующий день после HSCT в дозе 15 мг/м² IV однократно, а затем через 3, 6 и 11 дней после HSCT в дозе 10 мг/м² IV однократно. В последнем варианте осуществления разрешается и рекомендуется применение лейковорина в той же дозе, что и метотрексата, вводимого каждые 6 часов в виде 3 доз, начиная через 24 часа после дозы метотрексата; перорально или IV. Модификации этого режима могут быть сделаны для снижения клиренса или токсичности метотрексата.

В предпочтительном варианте осуществления один или несколько иммунодепрессантов, используемых на стадии 4), не включают такролимус. В другом предпочтительном варианте осуществления один или несколько иммунодепрессантов, используемых на стадии 4), не включают циклоспорин А.

В конкретных вариантах осуществления способов и применения модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24 месяцев или более, предпочтительно в течение жизни субъекта или до рецидива, при этом указанный субъект дополнительно получает лечение на стадии 4) эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и лечение указанными иммунодепрессантами снижают или прекращают раньше 6 месяцев после HSCT, предпочтительно через 3-6 месяцев или 3-5 месяцев, или 3-4 месяца после HSCT. Например, лечение указанными иммунодепрессантами уменьшают по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% по сравнению с начальной дозой указанного иммунодепрессанта.

В конкретных вариантах осуществления способов и применения, раскрытых в настоящем документе, указанный субъект страдает рефрактерным или рецидивирующим AML после одной или нескольких терапий AML.

В конкретных вариантах осуществления указанный субъект выбран среди пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и находящихся либо в первой

полной морфологической ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой «CR1 высокого риска», либо во второй и последующей полной морфологической ремиссии, называемой «CR2», где указанные пациенты в CR1 высокого риска, пациенты в CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 — Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга (Disease Classifications Corresponding to CIBMTR Classifications of the American Society for Blood and Marrow Transplantation), предпочтительно пациенты, классифицированные как CR1 высокого риска и CR2.

В конкретных вариантах осуществления субъект является положительным по измеримой остаточной болезни (MRD) до применения способа по настоящему изобретению (например, HSCT с мокравимодом). Соответственно, в конкретном варианте осуществления перед стадией (1) способ включает определение статуса MRD субъекта.

В конкретных вариантах осуществления указанный модулятор рецептора S1P вводят в количестве, достаточном для лечения AML и предупреждения острой GVHD.

В конкретных вариантах осуществления указанный модулятор рецептора S1P вводят в количестве, достаточном для лечения AML и предупреждения острой и хронической GVHD.

Предпочтительно, чтобы у указанного пациента не было рефрактерной GVHD и не было рецидива на 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяц после HSCT.

В конкретных вариантах осуществления способов и применения указанный субъект не имеет одного или несколько из:

- острой болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) III/IV степени, рефрактерной по меньшей мере к 2 линиям иммуносупрессивной терапии,
- обширной хронической GVHD, рефрактерной к системной иммуносупрессивной терапии,
- рецидива заболевания,
- смерти,

по меньшей мере через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяца после HSCT.

В конкретных вариантах осуществления указанные способы и применение, описанные в настоящем документе, снижают заболеваемость или смертность в популяции субъектов, в частности, за счет выживаемости без рефрактерной GVHD, без рецидивов (rGRFS), и как смертности, связанной с рецидивами, так и смертности, связанной с

трансплантацией, через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 месяца после HSCT.

Например, указанные способы и применение снижают частоту или тяжесть GVHD, рефрактерной GVHD, рецидива или смертности в течение следующих 12, 18 или 24 месяцев после HSCT в популяции субъектов.

Также, в настоящем документе раскрыты способы улучшения общей выживаемости субъектов, при этом указанный способ включает, для каждого субъекта, лечение субъекта любым способом с применением модулятора рецептора S1P, как раскрыто в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления указанный способ улучшает качество жизни в популяции субъектов, предпочтительно оцениваемое с применением опросника Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy Bone Marrow Transplantation, FACT-BMT) и/или перечня симптомов доктора медицины Андерсона (MD Anderson symptom inventory, MDASI) через 3, 6, 12 или 24 месяца по сравнению с таким же способом HSCT без введения указанного модулятора S1PR. Улучшение может быть значительным, и, например, качество жизни может повыситься по меньшей мере на 10%, 20%, 30%; 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к модулятору рецептора S1P, предпочтительно мокравимоду, для применения в лечении субъекта-человека, страдающего острым миелогенным лейкозом (AML) и перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

Общие определения

Используемый в настоящем документе термин «модулятор» представляет собой соединение, которое при введении субъекту обеспечивает желаемое взаимодействие с целевым рецептором либо посредством соединения, действующего непосредственно на сам рецептор, либо посредством метаболита соединения, действующего на рецептор. При введении субъекту модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, взаимодействует с рецептором S1P, либо активируя, либо ингибируя рецептор для передачи сигнала.

Используемый в настоящем документе термин «агонист S1P» относится к соединению, которое инициирует физиологический ответ при сочетании с рецептором S1P. Предпочтительно инициируемый физиологический ответ представляет собой агонист-индуцированную интернализацию рецептора S1P. Кинетика агонист-

индуцированной интернализации из клеточных мембран и рециркуляции рецепторов S1P в клеточную мембрану после шеддинга указанного соединения зависит от самого соединения. Такие агонисты рецептора S1P также могут называться функциональными антагонистами. Устойчивость интернализации обуславливает свойства «функционального антагонизма» агониста.

Используемый в настоящем документе термин HSC относится к гемопоэтическим стволовым клеткам.

Используемый в настоящем документе термин HSCT относится к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Термин «их фармацевтически приемлемые соли» включает соли присоединения кислот и оснований. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают хлориды, гидрохлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, метансульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты и аскорбаты. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают соли натрия, калия, лития, аммония (замещенного и незамещенного), кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и алюминия. Фармацевтически приемлемые соли могут быть, например, получены с применением стандартных методик, хорошо известных в области фармацевтики. Фармацевтически приемлемыми солями мокравимода обычно являются соли присоединения кислоты, поскольку мокравимод сам по себе является основанием. Предпочтительно его фармацевтически приемлемыми солями является хлористоводородная соль.

Термин «эксципиент», используемый в настоящем документе, относится к неактивному веществу, которое добавляют вместе с лекарственным веществом и является частью составленной смеси. Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой, например, наполнители, растворители, разбавители, носители, вспомогательные вещества, агенты распределения и чувственного восприятия, доставляющие агенты, такие как консерванты, разрыхлители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, ароматизаторы, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, фунгициды, смазывающие вещества и регуляторы пролонгированной доставки, антиоксиданты, способствующие скольжению вещества. Их выбор и подходящие пропорции зависят от характера и способа введения, а также дозировки.

В настоящем документе «средний размер частиц» относится к D50, что означает, что 50% частиц имеют размер, который меньше или равен указанному значению.

Например, средний размер частиц, который меньше или равен 8 мкм, относится к D50, равному 8 мкм, т.е. 50% частиц имеют размер частиц, который меньше или равен 8 мкм. Термин D90 означает, что 90% частиц имеют размер частиц, который меньше или равен указанному значению. Например, D90 меньше или равный 25 мкм означает, что 90% частиц имеют размер частиц, который меньше или равен 25 мкм. D50, а также D90 определяют методом дифракции лазерного излучения с применением жидкостного пути, т.е. на лазерном дифракционном анализаторе размеров частиц BECKMAN-COULTER модели LS 230, оснащенном модулем дисперсии малого объема (жидкостный маршрут), следуя техническому руководству и инструкциям производителя.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к количеству активного основного ингредиента, например, модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, которое при введении субъекту либо в виде единой дозы, либо в виде части серий доз является эффективным для получения по меньшей мере одного терапевтического эффекта, либо отдельно, либо в комбинации с другим активным агентом.

Термин «около» в настоящем документе означает, что следующее значение может варьироваться в пределах $\pm 20\%$, предпочтительно $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 2\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$.

Термины «пациент», «субъект», «индивидуум» и т.п. используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к человеку. В некоторых вариантах осуществления пациент, субъект или индивидуум, нуждающийся в лечении, включает тех, у кого уже имеется заболевание, состояние или нарушение, т.е. острый миелогенный лейкоз.

«Комбинация» относится либо к фиксированной комбинации в одной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, при котором соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, как поясняется ниже, также называемое «терапевтическим агентом» или «со-агентом») можно вводить независимо друг от друга в одно и то же время или отдельно в пределах временных интервалов, особенно если эти временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявлять взаимодействие, например, синергетический эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением.

Термины «совместное введение» или «комбинированное введение» и т.п., используемые в настоящем документе, предназначены для охвата введения выбранного

партнера по комбинации одному нуждающемуся в этом субъекту (например, пациенту), и предназначены для включения режимов лечения, в которых агенты не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин «лечение» или «терапия» означает реверсию, облегчение, ингибирование развития или предупреждение нарушения или состояния, к которому применяется такой термин, или реверсию, облегчение, ингибирование развития, или предупреждение одного или нескольких симптомов нарушения или состояния, к которому применяется такой термин.

Используемый в настоящем документе термин «AUClast» определяется как концентрация, измеренная с момента времени 0 до последней измеряемой концентрации.

Модуляторы рецептора S1P для применения в качестве активных основных ингредиентов в способах лечения по настоящему изобретению

Рецепторы S1P подразделяются на пять подтипов рецепторов, связанных с G-белком (т.е. S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅), которые экспрессируются в самых разных тканях и проявляют различную клеточную специфичность.

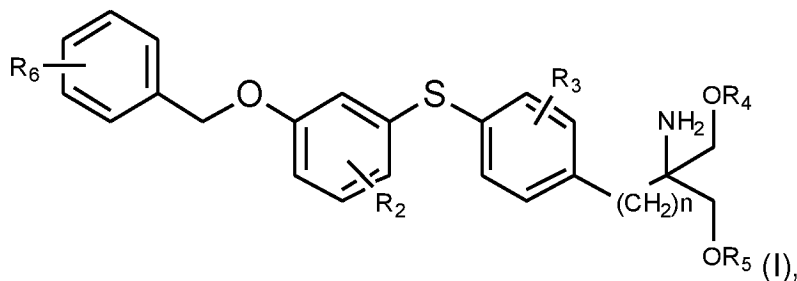
В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с рассматриваемыми способами по изобретению представляет собой соединение, которое модулирует один или несколько из пяти типов 1-5 рецептора S1P (S1P_{R1-5}) путем активации или ингибирования рецептора для передачи сигнала. Такие соединения также упоминаются в настоящем документе как «агонисты S1P» и «ингибиторы S1P», соответственно.

В конкретных вариантах осуществления указанный модулятор рецептора S1P для применения в способах лечения по настоящему изобретению выбран из KRP203 (мокравимод), FTY720 (финголимод), сипонимода (Mayzent®), финголимода (Gilenya™), озанимода (Zeposia®), понесимода, этразимода, АКР-11, ценеримода, амизелимода, СБР-307, OPL-307, OPL-002, BMS-986166, SCD-044, BOS-173717, CP-1050. Предпочтительно указанный модулятор рецептора S1P для применения в способах лечения по настоящему изобретению выбирают из KRP203 (мокравимод), FTY720 (финголимод) и Mayzent® (сипонимод), наиболее предпочтительно мокравимода.

В одном варианте осуществления указанный модулятор рецептора S1P для применения в способах лечения по настоящему изобретению представляет собой агонист S1P. Примерами такого агониста S1P являются KRP203 (мокравимод), селективный агонист S1P_{R1}, или FTY720 (финголимод), мульти-S1P_R агонист S1P_{R1,3-5}, или сипонимод, агонист S1P_{R3}, или любые их фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительно, в некоторых вариантах осуществления указанный агонист S1P выбран

из тех агонистов S1P, которые избирательно активируют S1PR₁.

В предпочтительном варианте осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением представляет собой соединение формулы (I):

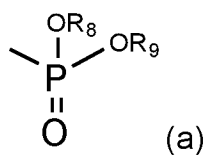


где

R₂ представляет собой H, галоген, тригалогенметил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₇алкил, фенетил или бензилокси;

R₃ представляет собой H, галоген, CF₃, OH, C₁₋₇алкил, C₁₋₄алкокси, бензилокси, фенил или C₁₋₄алкоксиметил;

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или остаток формулы (a)



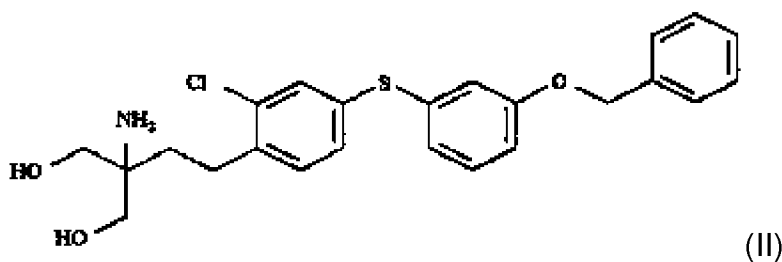
где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный галогеном;

и n представляет собой целое число от 1 до 4; и

R₆ представляет собой водород, галоген, C₁₋₇алкил, C₁₋₄алкокси или трифторметил.

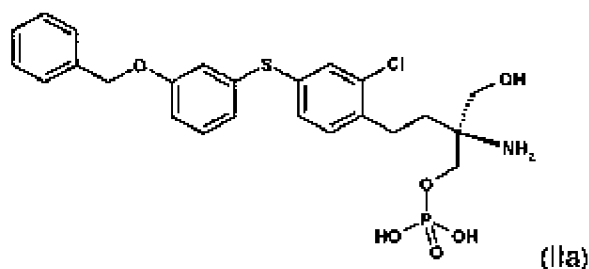
В конкретных вариантах осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой агонист S1P, предпочтительно селективный агонист S1PR₁. Как правило, в предпочтительных вариантах осуществления R₃ представляет собой хлор. Более предпочтительно R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой хлор и R₆ представляет собой водород. Например, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой хлор, R₆ представляет собой водород, и каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H.

В более предпочтительном варианте осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно агонист S1P, предпочтительно селективный агонист S1PR₁, представляет собой 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол формулы (II) (также называемый мокравимод или KRP203):

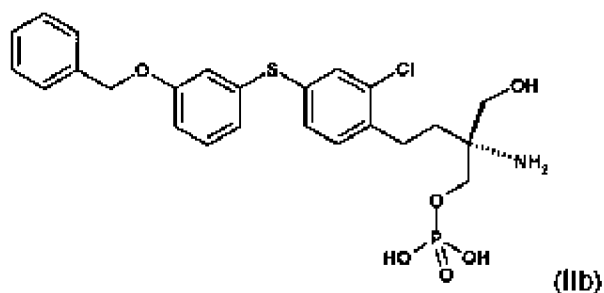


или его фармацевтически приемлемые соли.

Другой модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно селективный агонист S1PR₁, включает фосфатные производные следующих формул:



или



В некоторых вариантах осуществления различных способов и применений, описанных в настоящем документе, модулятор рецептора S1P выбирают таким образом, чтобы его фармакокинетический период полувыведения составлял более 40, 50, 60, 70, 90 часов, предпочтительно более 100 часов, такой как мокравимод или финголимод, таким образом, максимально повышая воздействие лекарственного средства у пациентов, что позволяет пропустить введение дозы S1Pr один или нескольких дней в случае возникновения токсичности, вызванной подготовительной процедурой, такой как угнетение костного мозга, алоpecia, тошнота, рвота, отек околоушной железы и эритема. В частности, тошнота и/или рвота вызывают у пациентов неспособность глотать терапевтические препараты, такие как пероральная доза лекарственного средства S1Pr, следовательно, применение препарата S1Pr с длительным фармакокинетическим периодом полувыведения может быть выгодным для пациентов.

Указанные соединения и способы их синтеза также раскрыты в WO 03/029205, WO

2004/074297, WO 2006/009092, WO 2006/041019 и WO 2014128611A1 (которые включены в настоящее описание путем отсылки).

Мокравимод является особенно предпочтительным. Действительно, сравнение фармакодинамических эффектов различных модуляторов S1P, таких как мокравимод, FTY720 и BAF312, зафиксированных у здоровых добровольцев, выявляет различия в эффективности секвестрации лимфоцитов. Поддающимся измерению параметром, определяющим сохранение механизма действия, то есть секвестрацию лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах и костном мозге, является снижение количества периферических лимфоцитов. Восстановление абсолютного количества лимфоцитов до 80% от нормального после однократного применения дозы 1 мг FTY720, многократного применения дозы BAF312 в течение 28 дней или однократного применения дозы 3 мг KRP203 было достигнуто через 8, 7 и более 10 дней, соответственно. Таким образом, время восстановления лимфоцитов для KRP203 значительно дольше, чем для BAF312 и FTY720.

Размер частиц модулятора рецептора S1P

В фармацевтической промышленности характеристика частиц порошкообразных материалов стала одним из важнейших аспектов разработки лекарственных препаратов и контроля качества твердых пероральных лекарственных форм. Распределение частиц лекарственного вещества по размерам может оказывать существенное влияние на характеристики конечного лекарственного препарата (например, на растворимость, биодоступность, однородность содержимого, стабильность и т.д.). Кроме того, распределение частиц лекарственного вещества по размерам может влиять на технологичность лекарственного препарата, например на текучесть, однородность смеси, уплотняемость, и оказывает глубокое влияние почти на каждый этап производственного процесса твердых пероральных лекарственных форм, включая предварительное смешивание/смешивание, грануляцию, сушку, измельчение, смешение, покрытие, инкапсулирование и прессование. Таким образом, размер частиц лекарственного вещества может в конечном итоге повлиять на безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления модулятор рецептора S1P по настоящему изобретению имеет средний размер частиц (D50), который равен 8 мкм или менее, предпочтительно 6 мкм, более предпочтительно 5 мкм. В другом варианте осуществления модулятор рецептора S1P по настоящему изобретению имеет D90, который равен 25 мкм или менее, предпочтительно 22 мкм, более предпочтительно 19 мкм. Действительно, авторы изобретения обнаружили, что средний размер частиц (D50) более 8 мкм,

предпочтительно более 6 мкм, более предпочтительно более 5 мкм и/или D90 более 25 мкм, предпочтительно более 22 мкм, более предпочтительно более 19 мкм ухудшает растворение лекарственного средства из-за уменьшения поверхностного контакта с растворителем, что приводит к снижению биодоступности и эффективности *in vivo*.

Фармацевтическая композиция, содержащая модулятор рецептора S1P

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции указанного модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, как описано выше, в частности, для ее применения в описанных способах лечения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Любые подходящие эксципиенты, известные специалистам в данной области для применения в фармацевтических композициях, могут быть использованы в композициях, описанных в настоящем документе.

Фармацевтическую композицию можно вводить любым способом, подходящим для заболевания или нарушения, подлежащего лечению, как определено специалистами в области медицины. Подходящая доза, подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, которые обсуждаются в настоящем документе, включая состояние пациента, тип и тяжесть заболевания у пациента, конкретную форму активного ингредиента и способ введения. Как правило, подходящая доза (или эффективная доза) и режим лечения обеспечивают фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического эффекта, например, улучшенного клинического исхода, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительный период выживаемости без признаков заболевания и/или общей выживаемости, или уменьшение тяжести симптомов, или другое улучшение, как подробно описано в настоящем документе.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, любым из нескольких способов, которые могут эффективно доставлять эффективное количество соединения. Фармацевтическую композицию можно вводить перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравaginaльно, внутривнутрибрюшинно, местно, буккально или в виде перорального или назального спрея. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция является пригодной для перорального введения.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой твердую дозированную форму, пригодную для перорального

введения. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой капсулу или таблетку. Капсула может представлять собой мягкую или твердую желатиновую капсулу, предпочтительно твердую желатиновую капсулу. Например, капсула представляет собой капсулы HGC Crushed или HPMC Crushed.

В одном варианте осуществления высвобождение содержимого капсулы или таблетки может быть немедленным или модифицированным, таким как отсроченное, таргетное или пролонгированное. В предпочтительном варианте осуществления твердая лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокрэвимод, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, в частности, по меньшей мере один наполнитель и его смеси, разрыхлитель, смазывающее вещество и вещество, способствующее скольжению.

Наполнители

Наполнители (также называемые разбавителями, разжижающими веществами или веществами, понижающими вязкость) представляют собой вещества, которые добавляют к лекарственному веществу, чтобы сделать его пригодным для перорального введения (например, капсулы, таблетки). Сами наполнители не должны оказывать фармакологического действия на человека. Примеры наполнителей включают маннит, микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, безводную лактозу, кукурузный крахмал, ксилит, сорбит, сахарозу, дикальцийфосфат, мальтодекстрин и желатин. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один наполнитель, выбранный из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит смесь маннита и микрокристаллической целлюлозы.

Разрыхлители

Разрыхлители добавляют к пероральным твердым лекарственным формам, чтобы способствовать их дезагрегации. Разрыхлители разработаны таким образом, чтобы вызывать быстрое разрушение твердых лекарственных форм при контакте с влагой. Распад обычно рассматривается как первый шаг в процессе растворения. Примеры разрыхлителей включают модифицированный крахмал, такой как натрия крахмала гликолят, карбоксиметилкрахмал натрия и прежелатинизированный крахмал, сшитые

полимеры, такие как сшитый поливинилпирролидон (кросповидон) или сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (кроскармеллоза натрия), и силикат кальция. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в качестве разрыхлителя содержит натрия крахмала гликолят.

Смазывающие вещества

Смазывающие вещества представляют собой вещества, которые мы используем в таблетках и капсулах, чтобы уменьшить трение. Смазывающее вещество может облегчить выталкивание таблеток из матрицы, предотвращая тем самым образование царапин на их поверхностях. По своей природе смазывающие вещества можно разделить на две группы: а) жиры и жироподобные вещества; б) порошкообразное вещество. Порошкообразные вещества более применимы, чем жироподобные, так как последние влияют на растворимость и химическую стабильность таблеток. Порошкообразные смазывающие вещества вводят путем измельчения гранулята. Они обеспечивают равномерное истечение таблетлируемых масс из загрузочной воронки в матрицу, что гарантирует точность и непрерывность дозирования лекарственного вещества.

Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, гидрогенизированное касторовое масло, бегенат глицерина, стеарат кальция, стеарат цинка, минеральное масло, силиконовую жидкость, лаурилсульфат натрия, L-лейцин и стеарилфумарат натрия. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в качестве смазывающего вещества содержит стеарат магния.

Вещества, способствующие скольжению

Вещества, способствующие скольжению, смешивают с составом для повышения текучести смешиваемого материала ядра таблетки. На первой стадии прессования вещества, способствующие скольжению, смешивают с частицами порошковой смеси таблеток для улучшения текучести и однородности в полости матрицы таблеточных прессов. Вещества, способствующие скольжению, стимулируют процесс грануляции таблеток, уменьшая трение между частицами. Влияние веществ, способствующих скольжению, на текучесть гранул зависит от размера и формы частиц гранул и веществ, способствующих скольжению. При превышении определенной концентрации вещество, способствующее скольжению, фактически будет ингибировать текучесть. При изготовлении таблеток вещества, способствующие скольжению, обычно добавляют непосредственно перед прессованием. Примеры веществ, способствующих скольжению, включают коллоидный диоксид кремния, крахмал, стеарат магния и тальк. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в качестве вещества, способствующего скольжению, содержит коллоидный диоксид кремния.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит модулятор рецептора S1P и по меньшей мере один наполнитель, выбранный из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смесей, натрия крахмала гликолят в качестве разрыхлителя, стеарат магния в качестве смазывающего вещества и коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению.

Любые подходящие эксципиенты, известные специалистам в данной области в фармацевтических композициях, могут быть дополнительно использованы в композициях, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления дозировка модулятора рецептора S1P, предпочтительно хлористоводородной соли формулы (I), в твердой лекарственной форме составляет от 0,05 мг до 15 мг/единицу, предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг/единицу, например, около 0,1 мг/единицу, или около 0,4 мг/единицу, или около 1 мг/единицу, или около 10 мг/единицу, более предпочтительно около 1 мг/единицу.

Более конкретно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит следующие ингредиенты:

- маннит, предпочтительно в количестве от 48 до 88 мг/единицу, более предпочтительно от 58 до 78 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 68 мг/единицу;
- микрокристаллическую целлюлозу, предпочтительно в количестве от 5 до 45 мг/единицу, более предпочтительно от 15 до 35 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 25 мг/единицу;
- натрия крахмала гликолят, предпочтительно в количестве от 1 до 8 мг/единицу, более предпочтительно от 2 до 6 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 4 мг/единицу;
- стеарат магния, предпочтительно в количестве от 0,025 до 4 мг/единицу, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 1 мг/единицу; и
- коллоидный диоксид кремния, предпочтительно в количестве от 0,125 до 2 мг/единицу, более предпочтительно от 0,25 до 1 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 0,5 мг/единицу.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит следующие ингредиенты:

- модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, предпочтительно в количестве от 0,05% до 15%, более предпочтительно от 0,1% до 10% мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 0,1% или 0,4%, или 1%, или 10%;

- маннит, предпочтительно в количестве от 48% до 88%, более предпочтительно от 58% до 78%, еще более предпочтительно в количестве около 68%;
- микрокристаллическую целлюлозу, предпочтительно в количестве от 5% до 45%, более предпочтительно от 15% до 35%, еще более предпочтительно в количестве около 25%;
- натрия крахмала гликолят, предпочтительно в количестве от 1% до 8%, более предпочтительно от 2% до 6%, еще более предпочтительно в количестве около 4%;
- стеарат магния, предпочтительно в количестве от 0,025% до 4%, более предпочтительно от 0,5% до 2%, еще более предпочтительно в количестве около 1%;
- коллоидный диоксид кремния, предпочтительно в количестве от 0,125 до 2 мг/единицу, более предпочтительно от 0,25 до 1 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 0,5 мг/единицу,

Процентное содержание выражается в мг/мг общей массы композиции в пересчете на сухую массу.

Предпочтительный стабильный состав по настоящему изобретению представляет собой следующий (получен из смеси 17 из примеров 4 и 5 и подробно описан в примере 6):

Экципиент	Количество, %масс./масс.	Количество (кг)
KRP203 гидрохлорид	1,08	0,119
маннит	68,23	7,505
Микрокристаллическая	25,19	2171
Натрия крахмала гликолят	4,00	0,440
Стеарат магния	1,00	0,110
Коллоидный диоксид кремния	0,50	0,055

Оценка стабильности лекарственного средства может предотвратить токсичность и повысить безопасность, эффективность и качество конечного лекарственного препарата. Это особенно важно для лечения пациентов в странах с переменными температурами (влажно-высокие температуры), поскольку пациенты принимают капсулу с композицией дома после выписки из стационара, что происходит через несколько недель после HSCT-терапии, как только состояние пациента стабилизируется.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца при 50°C, предпочтительно в течение 2 месяцев при 50°C.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является стабильной в течение по меньшей мере 24 месяцев при 5°C.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему

изобретению является стабильной в течение по меньшей мере 24 месяцев при температуре 25°C/относительной влажности 60%.

Как используется в настоящем документе, стабильность композиции измеряют в соответствии со следующим методом: жидкостная хроматография высокого давления (HPLC), которая широко известна в данной области. Композиция является стабильной, если сумма примесей составляет 0,7% или менее с доверительным интервалом [98-102]%.

Способ изготовления фармацевтической композиции

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу изготовления вышеупомянутой фармацевтической композиции, включающему следующие стадии:

- a. смешивание модулятора рецептора S1P с микрокристаллической целлюлозой, коллоидным диоксидом кремния, предпочтительно при 22 об/мин в течение 18 минут,
- b. добавление маннита и перемешивание полученной смеси предпочтительно при 22 об/мин в течение 9 минут,
- c. добавление натрия крахмала гликолята и перемешивание полученной смеси предпочтительно при 22 об/мин в течение 5 минут,
- d. добавление стеарата магния, перемешивание полученной фармацевтической композиции предпочтительно при 22 об/мин в течение 5 минут,
- e. извлечение фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления способ дополнительно включает стадию:

- f. наполнения капсул полученной фармацевтической композицией,
- g. извлечение полученных капсул, наполненных фармацевтической композицией.

Популяция пациентов, на которую предпочтительно должны быть нацелены способы лечения

Описанные в настоящем документе способы лечения подходят для пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML), для которых в соответствии со стандартной медицинской практикой требуется миелоаблативный подготовительный режим с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Рассматриваемый способ лечения, раскрытый в настоящем документе, улучшает эффект GVL, при этом снижая острую и хроническую GVHD, и необязательно побочные эффекты иммунодепрессантов, в частности, ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин А, особенно для пациентов с высоким риском рецидива, как определено ниже, и более конкретно, в сочетании с постоянным введением модулятора рецептора S1P

и/или постепенным снижением лечения иммунодепрессантами, как описано в следующих разделах.

Соответственно, способы по настоящему изобретению особенно подходят для субъектов с рефрактерным или рецидивирующим AML после одной или нескольких терапий AML.

Используемый в настоящем документе термин «рефрактерный» означает субъекта, у которого не удалось достичь полной ремиссии (например, у которого менее 5% клеток в костном мозге представляют собой бласты, и в костном мозге отсутствуют бласты с палочками Ауэра, отсутствует экстрамедуллярное заболевание и полное гематологическое восстановление (например, абсолютное число нейтрофилов (ANC) $> 1000/\text{мкл}$ и число тромбоцитов $> 100000/\text{мкл}$), и/или CRi после лечения заболевания, или достижение CR, например, когда менее 5% клеток в костном мозге представляют собой бласты, и в костном мозге отсутствуют бласты с палочками Ауэра, отсутствуют экстрамедуллярное заболевание и полное гематологическое восстановление (например, абсолютное число нейтрофилов (ANC) $> 1000/\text{мкл}$ и число тромбоцитов $> 100000/\text{мкл}$), и/или CRi длительностью менее 90 дней после лечения заболевания.

Используемый в настоящем документе термин «рецидив» или «рецидивирующее» имеет свое обычное значение в данной области и может относиться к возвращению AML или признакам и симптомам AML после периода полной ремиссии (например, первоначальной полной ремиссии), обусловленной лечением.

В некоторых вариантах осуществления рецидив может относиться к повторному возникновению заболевания после полной ремиссии, отвечающей одному или нескольким из следующих критериев (i) $> 5\%$ бластов в костном мозге или периферической крови, и/или (ii) экстрамедуллярное заболевание, и/или наличие заболевания, определенное врачом после клинической оценки. В некоторых вариантах осуществления «рецидив» относится к рецидиву заболевания после CR, например, когда менее 5% клеток в костном мозге представляют собой бласты, и в костном мозге отсутствуют бласты с палочками Ауэра, отсутствует экстрамедуллярное заболевание и полное гематологическое восстановление (например, абсолютное число нейтрофилов (ANC) $> 1000/\text{мкл}$ и число тромбоцитов $> 100000/\text{мкл}$) и/или CRi в течение 90 дней или дольше.

Используемый в настоящем документе термин «ремиссия» имеет свое обычное значение в данной области и может относиться к уменьшению или исчезновению признаков и симптомов рака. При частичной ремиссии исчезают некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии (CR) все признаки и симптомы рака исчезают, хотя рак все еще может быть в организме.

Термин «полная ремиссия», используемый в настоящем документе, измеряется полным морфологическим ответом (CMR). Полный морфологический ответ определяется как клиренс лейкоза ($< 5\%$ бластов костного мозга и отсутствие бластов, циркулирующих в периферической крови) в сочетании с нормальными значениями абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствием экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствием необходимости в повторных переливаниях крови, и включает CR, CRi и CRh, как определено ниже.

В некоторых вариантах осуществления полная ремиссия AML означает, что заболевание подвергалось лечению, и верно следующее: (i) общий анализ крови в норме; (ii) менее 5% клеток в костном мозге представляют собой бласты (лейкозные клетки); и (iii) отсутствуют признаки или симптомы лейкоза в головном и спинном мозге или где-либо еще в организме. В некоторых вариантах осуществления полная ремиссия AML означает, что менее 5% клеток в костном мозге представляют собой бласты, и в костном мозге отсутствуют бласты с палочками Ауэра, отсутствует экстрамедуллярное заболевание и происходит полное гематологическое восстановление (например, абсолютное число нейтрофилов (ANC) $> 1000/\text{мкл}$ и число тромбоцитов $> 100000/\text{мкл}$).

CR, как используется в настоящем документе, определяется как клиренс лейкоза (менее 5% бластов костного мозга и отсутствие циркулирующих периферических бластов) в сочетании с нормальными значениями абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствием экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствием необходимости в повторных переливаниях крови.

CRi, используемый в настоящем документе, определяется как отвечающий всем критериям CMR, за исключением абсолютного количества нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$ или числа тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$.

CRh, используемый в настоящем документе, означает, что менее 5% клеток в костном мозге являются бластами, и в костном мозге отсутствуют бласты с палочками Ауэра, отсутствует экстрамедуллярное заболевание и происходит частичное гематологическое восстановление обоих типов клеток периферической крови (например, ANC $> 500/\text{мкл}$ и число тромбоцитов $> 50000/\text{мкл}$).

Используемый в настоящем документе термин «частичная ремиссия» означает, что 5% или более вплоть до менее 25% или 25% клеток в костном мозге представляют собой бластные клетки, и процент бластных клеток снизился по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления частичная ремиссия AML означает, что (i) 5% или более вплоть до менее 25% или 25% клеток в костном мозге представляют собой бластные клетки; (ii) снижение процента бластных клеток составляет по меньшей мере 50%; и (iii) общий

анализ крови находится в норме.

В некоторых вариантах осуществления популяцию пациентов выбирают среди пациентов, страдающих острым миелоидным лейкозом, и классифицируют как CR1 или CR2 в соответствии с классификацией CIBMTR.

В конкретных вариантах осуществления указанного субъекта выбирают среди пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и находящихся либо в первой полной морфологической ремиссии, но в группе, имеющей неблагоприятный риск, называемой «CR1 высокого риска», либо во второй и последующих полных морфологических ремиссиях, называемых «CR2».

Первая полная ремиссия или CR1 определяется в соответствии с «ASBMT RFI 2017 — Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга» как пациенты, имеющие ответ на лечение, т.е. полную ремиссию после первого лечения.

Пациенты CR1 подразделяются на 3 группы (благоприятного, промежуточного, неблагоприятного прогноза). Пациенты в CR1 высокого риска соответствуют группе неблагоприятного прогноза, как определено в соответствии со стратификацией риска по генетическому признаку European Leukaemia Network (ELN) 2017 г. (*Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965*), и которые соответствуют генетической аномалии, выбранной из группы, состоящей из t(6;9)(p23;q34.1), DEK-NUP214t(v;11q23.3), реаранжировки KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2), BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2), GATA2, MECOM(EVI1-5 или del(5q); -7; -17/abn(17p), сложного кариотипа, моносомального кариотипа, дикого типа NPM1 и FLT3-ITD^{high}, мутантного RUNX1, мутантного ASXL1 и мутантного TP53.

Вторая полная ремиссия или CR2 определяется в соответствии с «ASBMT RFI 2017 — Классификация заболеваний, соответствующая классификации CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга» (https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/ASBMT_RFI_2018B_CIBMTR_Disease_Classifications.pdf) как пациенты, находящиеся в полной ремиссии (CR) во второй и последующие разы. Пациенты CR2 достигли CR, как определено выше, рецидивировали и снова достигли полной ремиссии. Окончательный статус до пред-HSCT должен быть полной ремиссией.

Как используется в настоящем документе, CR2 включает CR2+, как определено в соответствии с «ASBMT RFI 2017 — Классификации заболеваний, соответствующие

классификации CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга», то есть пациенты в полной ремиссии (CR) более чем во второй раз. Пациенты с CR2+ дважды достигли CR, как определено выше, рецидивировали и снова достигли полной ремиссии.

Стратификация между CR1 и CR2 необходима для интерпретации результатов исследований модулятора рецептора S1P, поскольку базовая эффективность HSCT может варьироваться в зависимости от статуса CR.

В одном варианте осуществления пациенты в CR1 высокого риска, CR2 представляют собой субъектов мужского или женского пола в возрасте 18-70 лет с острым миелоидным лейкозом.

Все пациенты в CR1 высокого риска и CR2 нуждаются в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и имеют очень высокий риск рецидива.

В конкретных вариантах осуществления субъект, нуждающийся в способах лечения или применении настоящего изобретения, является положительным по измеримой остаточной болезни (MRD) до того, как ему будут назначены способы лечения с помощью HSCT и модулятора рецептора S1P, описанные в настоящем документе (предпочтительно, HSCT с мокравимодом).

При гематологических злокачественных опухолях, таких как AML, измеримая остаточная болезнь и минимальная остаточная болезнь относятся к персистенции лейкозных клеток после терапии на уровнях ниже морфологического обнаружения. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, MRD считается мощным прогностическим индикатором повышенного риска рецидива или более короткой выживаемости у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями, такими как AML. Тестирование MRD на AML предпочтительно проводят с применением одного из трех методов: иммунофенотипического выявления с помощью многопараметрической проточной цитометрии (MFC), количественной PCR в реальном времени (RT-qPCR) и технологии секвенирования следующего поколения. MFC использует панели моноклональных антител, меченных флуорохромом, для идентификации aberrантно экспрессируемых антигенов лейкозных клеток. RT-qPCR можно использовать для амплификации генетических аномалий, связанных с лейкозом. Технология секвенирования следующего поколения может быть использована для оценки нескольких генов или всего генома. Вместе взятые, RT-qPCR и технология секвенирования следующего поколения представляют собой молекулярные подходы к тестированию MRD. Каждый из вышеперечисленных способов определения статуса MRD у субъекта описан в Ravandi, F., et al, Blood Advances 12 June 2018, vol. 2, no. 11, и Schuurhuis, G. J., et

al., Blood 2018 March 22, 131(12): 1275-1291, соответствующее содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

Чтобы зарегулировать разработку стандартизированного подхода на тестирование MRD, Европейская сеть по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) выпустила согласованные рекомендации по измерению MRD при AML. Согласно ELN, процентное содержание раковых (например, AML) клеток по отношению к лейкоцитам 0,1% или более в костном мозге субъекта, измеренное с помощью MFC в соответствии с рекомендациями ELN по тестированию MRD с помощью MFC, указывает на то, что субъект является MRD-положительным (MRD+) по данным MFC в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD с помощью MFC. Процентное содержание раковых клеток по отношению к лейкоцитам менее 0,1% в костном мозге субъекта, измеренное с помощью MFC в соответствии с рекомендациями ELN по тестированию MRD с помощью MFC, указывает на то, что субъект является MRD-отрицательным (MRD-) по данным MFC в соответствии с ELN.

ELN также выпустила руководство по молекулярному тестированию MRD при AML. ELN определяет полную молекулярную ремиссию как полную морфологическую ремиссию плюс два последовательных отрицательных образца MRD, полученных с интервалом >4 недель, с уровнем чувствительности по меньшей мере 1 на 1000, при этом образцы собирают и измеряют в соответствии с рекомендациями ELN для молекулярного тестирования MRD. ELN определяет молекулярную персистенцию при низком числе копий, что ассоциировано с низким риском рецидива, как MRD с низким числом копий (<100-200 копий/ 10^4 копий ABL, что соответствует <1-2% нагрузки целевого гена относительно эталонного гена или аллеля) у пациентов с морфологическим CR, и число копий или относительное увеличение <1 логарифма между любыми двумя положительными образцами, собранными в конце лечения, при этом образцы собирают и измеряют в соответствии с рекомендациями ELN для молекулярного тестирования MRD. ELN определяет молекулярное прогрессирование у пациентов с молекулярной персистенцией как увеличение количества копий MRD >1 log 10 между любыми двумя положительными образцами, собранными и измеренными в соответствии с рекомендациями ELN для молекулярного тестирования MRD. ELN определяет молекулярный рецидив как увеличение уровня MRD >1 log 10 между двумя положительными образцами у пациента, у которого ранее был отрицательный результат, при этом образцы собирают и измеряют в соответствии с рекомендациями ELN для молекулярного тестирования MRD. Как молекулярная персистенция, так и молекулярный рецидив являются индикаторами MRD-положительного субъекта с помощью RT-qPCR,

проведенной в соответствии с рекомендациями ELN по тестированию MRD с помощью RT-qPCR. Таким образом, пациенты в полной молекулярной ремиссии и пациенты, отмеченные как имеющие молекулярную персистенцию при низком числе копий, являются MRD-отрицательными по результатам RT-qPCR, проведенной в соответствии с рекомендациями ELN по тестированию MRD с помощью RT-qPCR. RT-qPCR является рекомендуемым молекулярным подходом к тестированию MRD, как обсуждалось в Ravandi, F., et al. and Schuurhuis, G. J., et al. Specific recommendations for collecting and measuring samples (e.g. bone marrow samples) for MRD testing are described in Ravandi, F., et al, Blood Advances 12 June 2018, vol. 2, no. 11 and Schuurhuis, G. J., et al, Blood 2018 March 22, 131(12): 1275-1291, соответствующее содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством отсылки.

Когда субъект, имеющий гематологическую злокачественную опухоль, такую как AML, описан в настоящем документе как «отрицательный по измеримой остаточной болезни», «отрицательный по минимальной остаточной болезни», «MRD-отрицательный» или «MRD» без дополнительного уточнения, например, по MFC или RT-qPCR, субъект является MRD-отрицательным в соответствии с по меньшей мере одним из критериев ELN, описанных в настоящем документе (например, MFC, молекулярная биология). В некоторых вариантах осуществления субъект является MRD-отрицательным по анализу MFC, проведенному в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD. В некоторых вариантах осуществления субъект является MRD-отрицательным по данным анализа RT-qPCR, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD. В некоторых вариантах осуществления субъект является MRD-отрицательным по результатам анализов MFC и RT-qPCR, проведенных в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD. В некоторых вариантах осуществления субъект является MRD-отрицательным по результатам анализа MFC, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD, и является MRD-положительным по результатам анализа RT-qPCR, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD.

В некоторых вариантах осуществления субъект является MRD-положительным по результатам анализа MFC, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD, и является MRD-отрицательным по результатам анализа RT-qPCR, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD. Когда субъект является MRD-отрицательным в соответствии с одним из критериев ELN, описанных в настоящем документе (например, критерием для MFC), но MRD-положительным в соответствии с другим из описанных в настоящем документе критериев

ELN (например, критерием для RT-qPCR), этот субъект все еще может быть описан как MRD-отрицательный в соответствии с применением этого термина в настоящем документе, так как субъект является MRD-отрицательным в соответствии по меньшей мере с одним из критериев ELN, описанных в настоящем документе.

Когда субъект с гематологической злокачественной опухолью, такой как AML, описан в настоящем документе как «положительный по измеряемой остаточной болезни», «положительный по минимальной остаточной болезни», «MRD-положительный» или «MRD+», субъект является положительным по MRD по критериям ELN для MFC и RT-qPCR, описанных в настоящем документе. Например, субъект, который является MRD-положительным на AML, может быть MRD-положительным по данным анализа MFC, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD при AML, и MRD-положительным по результатам анализа RT-qPCR, проведенного в соответствии с рекомендациями ELN для тестирования MRD при AML.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает определение статуса MRD у субъекта (например, перед применением способов лечения HSCT с модулятором рецептора S1P, как описано в настоящем документе).

Способы лечения

Модулятор рецептора S1P, описанный в предыдущем разделе, и более предпочтительно мокравимод и его фармацевтические композиции, можно применять в качестве лекарственного средства в способах лечения AML у субъектов, перенесших HSCT, и, более конкретно, в субпопуляции пациентов, как определено выше.

Модулятор рецептора S1P, описанный в предыдущем разделе, и более предпочтительно мокравимод и его фармацевтические композиции, также можно применять в качестве лекарственного средства в способах предупреждения хронической GVHD у субъектов, перенесших HSCT, в частности у субъектов, перенесших HSCT для лечения AML, и более конкретно в субпопуляции пациентов, как определено выше.

Подробные варианты осуществления таких способов раскрыты ниже.

Способ по настоящему изобретению включает по меньшей мере следующие стадии:

- 1) введение субъекту эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли;
- 2) подготовка указанного субъекта с целью существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента, такого

как циклофосфамид, и/или лечение указанного субъекта высокодозной химиолучевой терапией;

3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и

4) необязательно совместное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предупреждения острой GVHD, в частности, в течение первых 3 месяцев после начала лечения модулятором рецептора S1P.

Подробные варианты осуществления каждой стадии описаны ниже.

Стадия (1) введения модулятора рецептора S1P

Для выполнения способов лечения, описанных в настоящем документе, эффективное количество модулятора рецептора S1P (предпочтительно мокравимода или другого модулятора рецептора S1P, как описано выше) вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

«Эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству модулятора рецептора S1P (такого как мокравимод), необходимому для оказания терапевтического эффекта на субъекта, либо отдельно, либо в комбинации с одним или несколькими другими активными агентами. Как известно специалистам в данной области техники, эффективные количества варьируются в зависимости, например, от пути введения, применения эксципиента и совместного применения с другими активными агентами. В случае лечения конкретного заболевания или состояния желаемый терапевтический эффект заключается в подавлении прогрессирования заболевания. Он может включать только временное замедление прогрессирования заболевания, хотя более предпочтительно, он включает остановку прогрессирования заболевания на постоянной основе. Это можно контролировать обычными способами или можно контролировать в соответствии с обсуждаемыми в настоящем документе диагностическими методами. Желаемый ответ на лечение заболевания или состояния также может заключаться в отсрочке начала или даже предупреждении начала заболевания или состояния. В конкретных вариантах осуществления желательным ответом может быть отсрочка или предупреждение начала острой GVHD, хронической GVHD, рецидива AML или смерти. В конкретных вариантах осуществления желаемый ответ может заключаться в отсрочке или предупреждении начала рецидива AML при одновременной отсрочке или предупреждении начала GVHD (степень III/IV), рефрактерной к системной иммуносупрессивной терапии. В других вариантах осуществления желаемый ответ может заключаться в увеличении выживаемости, составляющем 3, 6, 12 и 24 месяцев после HSCT. В других вариантах осуществления желаемым ответом может быть улучшение

качества жизни, в частности, в течение 3, 6, 12 и 24 месяцев после HSCT, по сравнению с тем же лечением HSCT без введения модулятора рецептора S1P.

Введение модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, начинают до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Предпочтительно введение начинают по меньшей мере за 7 дней до HSCT, например, за 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 или 7 дней, предпочтительно за 11 дней до HSCT.

Модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, затем вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере 80 дней или по меньшей мере 100 дней или более после HSCT.

В предпочтительном варианте осуществления модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение более длительного периода (в качестве длительного лечения), например, в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24 месяцев или более, как правило, в течение жизни субъекта или до рецидива после HSCT. В конкретных вариантах осуществления модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение периода от 6 до 24 месяцев, например, в течение 12 месяцев после HSCT.

Количество суточной дозировки и доза модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, описанные в настоящем документе, могут зависеть от состояния субъекта, то есть стадии заболевания, тяжести симптомов, вызванных заболеванием, общего состояния здоровья, а также возраста, пола, веса и других факторов, очевидных для специалиста в области медицины. Аналогичным образом, доза модулятора S1P, предпочтительно мокравимода, для лечения субъекта-человека, страдающего AML и перенесшего аллогенную трансплантацию HSC, может быть определена в соответствии с параметрами, понятными специалисту в области медицины.

В некоторых вариантах осуществления количество модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, вводимое в сутки, является фиксированным количеством. В некоторых вариантах осуществления фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, даже более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24 месяцев или более после HSCT в дозе 3 мг в сутки.

Суточная доза может быть введена в виде одной дозы в день или в виде нескольких

доз в течение одного дня. В предпочтительном варианте осуществления суточную дозу вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят несколько раз в день, предпочтительно 3 раза в день. В некоторых вариантах осуществления можно использовать минимальную дозу, достаточную для обеспечения эффективной терапии.

В другом варианте осуществления указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 3 мг, например, три твердые лекарственные формы в день по 1 мг. Действительно, 3 твердые лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки по 1 мг, вводимые с интервалом, легче проглатывать, чем одну твердую лекарственную форму по 3 мг.

Стадия (2) миелоаблативной подготовки

Перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток пациенты должны быть подготовлены, предпочтительно с применением высоких доз химиотерапии и/или проведением тотального облучения тела (ТБИ) в соответствии с национальными рекомендациями, адаптированными к внутренней практике, также называемого химиолучевой терапией. Предпочтительно стандартом лечения является миелоабляционный режим. Однако для некоторых групп пациентов можно также применять немиелоабляционный режим или подготовка с пониженной интенсивностью (Jethava et al., Bone Marrow Transplant. 2017 Nov;52(11):1504-1511).

Проводят высокодозную химиотерапию, высокодозное облучение всего тела (ТБИ) или их комбинацию.

Используемые в настоящем документе термины «химиотерапевтический агент» и «химиотерапия» относятся к агентам и методам терапии, соответственно, которые ингибируют (например, останавливают) рост раковых клеток, например, путем уничтожения клеток или ингибирования клеточного деления. «Химиотерапевтический агент для лечения AML» и «химиотерапия для лечения AML» относятся к химиотерапевтическим агентам и химиотерапиям, соответственно, назначаемым субъекту с целью лечения AML у субъекта.

В качестве примеров химиотерапевтических агентов можно назвать циклофосфамид (CY), цитарабин (CA), этопозид (ETP), бусульфан (BU), флударабин (FLU), мелфалан (MEL), метотрексат (MTX), циклоспорин А (CsA) и т.п., и их смеси, такие как флударабин/бусульфан, бусульфан/циклофосфамид и флударабин/мелфалан.

Например, может быть назначен один из следующих подготовительных режимов (номера дней указаны относительно дня HSCT).

В качестве примеров подготовительных режимов можно упомянуть, например:

- Флударабин; 30 мг/м² IV один раз в день в течение 5 дней в дни с -8 по -4 (150

мг/м²);

- Тиотепа; 5 мг/кг IV два раза в день в течение 1 дня в день -7 (10 мг/кг);
- Мелфалан; 60 мг/м² IV один раз в день в течение 2 дней в дни -2 и -1 (120 мг/м²).

Для адаптации к состоянию пациента и/или в зависимости от местной практики в подготовительном режиме могут возникать изменения доз.

В соответствии с больничной практикой, 3 следующих режима подготовки могут быть выбраны наряду со стандартным режимом, описанным выше:

- Мелфалан может быть заменен бусульфаном;
 - Тиотепа может быть заменен циклофосфамидом.
1. Бусульфан + флударабин + циклофосфамид:
 - Бусульфан 110 мг/м² IV в дни с -7 по -4 (440 мг/м²);
 - Флударабин 25 мг/м² в течение 5 дней в дни с -6 по -2 (125 мг/м²);
 - Циклофосфамид 14,5 мг/кг IV в дни -3 и -2 (29 мг/кг).
 2. Бусульфан + флударабин + тиотепа:
 - Бусульфан 3,2 мг/кг/день IV в течение 3 дней в дни с -5 по -3 (9,6 мг/кг);
 - Флударабин 50 мг/м²/день IV в течение 3 дней в дни с -5 по -3 (150 мг/м²);
 - Тиотепа 5 мг/кг/день IV в течение 2 дней в дни -7 и -6 (10 мг/кг).
 3. Мелфалан + тиотепа + флударабин:
 - Мелфалан 100 или 140 мг/м² IV в день -6;
 - Флударабин 40 мг/м² IV в течение 4 дней в дни с -5 по -2 (160 мг/м²);
 - Тиотепа 5-10 мг/кг IV в день -7

(номера дней указаны относительно дня HSCT)

Например, можно упомянуть лечение, состоящее из введения циклофосфамида с последующим облучением всего тела, лечение, состоящее из введения бусульфана и циклофосфамида, и т.п.

Стадия (3) трансплантации HSC

За подготовкой следует аллогенная HSCT для достижения двух целей: во-первых, заменить больную кроветворную систему пациента новыми HSC, происходящими от генетически несовместимого здорового донора, и, во-вторых, использовать иммунотерапевтический эффект донорского трансплантата, т.е. эффект «трансплантат против лейкоза», называемый «GVL».

Например, аллогенная HSCT может включать трансплантацию HSC от донора указанному пациенту. HSC берут у донора и вводят пациенту путем внутривенной инфузии.

HSC могут быть собраны из разных источников. На сегодняшний день HSC,

мобилизованные при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в периферическую кровь, являются предпочтительным источником для трансплантации. Альтернативными источниками HSC, используемыми в клинической практике, являются костный мозг и пуповинная кровь. Подходящим донором должен быть HLA-совместимый родственник или неродственный донор с совпадением 8/8 или более по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или -DQB1, как определено HLA-типированием с высоким разрешением.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может быть выполнена в качестве стандарта лечения. Подходящие способы описаны, например, в *Boglarka Gyurkocza, Andrew Rezvani & Rainer F Storb (2010) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art, Expert Review of Hematology, 3:3, 285-299, DOI: 10.1586/ehm.10.21.*

Предпочтительно источником стволовых клеток является мобилизованная периферическая кровь, собранная путем афереза у совместимого донора. Минимальная рекомендуемая доза клеток CD34⁺ в трансплантате может составлять $2 \times 10^6/\text{кг}$, при этом рекомендуемая целевая доза составляет около $5 \times 10^6/\text{кг}$.

Стадия (4) лечения иммунодепрессантами

Модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, также можно применять отдельно и/или в соответствующей ассоциации, а также в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями.

Чтобы снизить риск острой GVHD, модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят совместно с иммуносупрессивным агентом, в частности, в течение по меньшей мере первых трех месяцев после HSCT.

Примеры иммуносупрессивных агентов включают без ограничения циклоспорин А, сиролимус, такролимус, метотрексат и микофенолат.

В одном варианте осуществления иммуносупрессивный агент содержит или по существу состоит из эффективного количества циклоспорина А.

Введение циклоспорина А или родственного иммунодепрессанта можно начинать, например, в период между днем начала введения модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, и днем трансплантации HSC, предпочтительно за 3 или 2 дня до трансплантации HSC или за 1 день до трансплантации HSC.

Например, внутривенное введение циклоспорина А можно осуществлять в начальной дозе от 2 до 6 мг/кг/сутки, предпочтительно от 3 до 5 мг/кг/сутки. Корректировки дозировки осуществляют исходя из токсичности или концентрации циклоспорина А по отношению к целевой минимальной концентрации (150-400 мг/л).

Введение циклоспорина А можно заменить на пероральное введение, если пациент может переносить пероральное введение. Начальная дозировка для перорального введения может соответствовать текущей дозировке для внутривенного введения. Дозировку циклоспорина А контролируют не реже одного раза в неделю и изменяют до клинически приемлемой дозировки.

В одном варианте осуществления уровень дозировки, находящийся в диапазоне от 2 до 6 мг/кг/сутки, предпочтительно от 3 до 5 мг/кг/сутки, может быть продолжен со дня трансплантации HSC в течение периода до 2 недель до перехода на пероральную поддерживающую терапию. Предпочтительно при переходе на пероральную поддерживающую терапию суточные дозы циклоспорина А могут составлять около 12,5 мг/кг. Предпочтительно поддерживающую терапию продолжают в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно в течение 6 месяцев до снижения дозы. В частности, доза циклоспорина А может быть постепенно снижена до нуля через 1 год после трансплантации.

Применение лекарственного средства S1Pr способствует ускорению снижения дозы ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин А (CsA) и такролимус (ТАС), что является основным преимуществом для пациентов, сводя к минимуму токсичность используемого ингибитора кальциневрина, и может быть полезным для укрепления восстановленной иммунной системы (HSCT) для лучшей борьбы с раком.

В случае, когда вместе с ним применяют метотрексат, схема дозирования и дозировка метотрексата будут адаптированы к больничным стандартам. Например, в день проведения HSCT (например, через 11 дней после первого введения модулятора S1PR, предпочтительно мокравимода) вводят 10 мг/кг метотрексата, а через 2 и 5 дней после первого введения и на 16-й день после него вводят 6 мг/кг метотрексата, соответственно. Применение лекарственного средства S1Pr также способствует ускорению снижения дозы метотрексата, что является основным преимуществом для пациентов, сводя к минимуму токсичность метотрексата, что может быть полезным для укрепления восстановленной иммунной системы (HSCT) для лучшей борьбы с раком.

Рассматриваемые способы предпочтительным образом позволяют предупредить острую и хроническую GVHD и сохранить эффект «трансплантат против лейкоза» при одновременном снижении количества иммунодепрессанта, обычно вводимого после аллогенной трансплантации HSC, что, таким образом, снижает неблагоприятные эффекты такого лечения иммунодепрессантами.

В другом варианте осуществления иммунодепрессанты, используемые в способе, не включают такролимус. В другом варианте осуществления иммунодепрессанты,

используемые в способе, не включают циклоспорин А.

Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин А (CsA) и такролимус (ТАС), подавляют активацию донорских Т-клеток и остаются наиболее часто используемыми иммунодепрессантами для профилактики острой GVHD. Эти агенты, однако, также ингибируют лейкоз-специфические ответы Т-клеток, что приводит к нарушению эффекта GVL.

С помощью настоящих способов постоянное применение модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, обеспечивает предупреждение в значительной степени хронической GVHD и позволяет снизить (уменьшить) количество циклоспорина А или других иммуносупрессивных лекарственных средств, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, тем самым снижая неблагоприятные эффекты такого иммуносупрессивного соединения, в то же время предупреждая хроническую GVHD и улучшая эффект GVL.

В предпочтительном варианте осуществления, когда рецептор S1P, предпочтительно мокравимод, вводят в течение длительного периода (постоянное применение), например, в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 12, 18 или 24 месяцев, как правило, в течение жизни субъекта или до рецидива, указанный субъект дополнительно получает лечение эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и указанное лечение иммунодепрессантами снижают или прекращают раньше 6 месяцев после HSCT, предпочтительно через 3-6 месяцев, или 3-5 месяцев, или 3-4 месяца после HSCT.

В конкретном варианте осуществления лечение указанными иммунодепрессантами (например, лечение циклоспорином А) существенно снижается (постепенно снижается), например, по меньшей мере на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% по сравнению с начальной дозой указанного иммунодепрессанта.

Постепенное снижение дозы иммунодепрессанта может осуществляться быстро или постепенно, например, путем постепенного снижения дозы в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель через 1, 2 или 3 месяца после трансплантации HSC, и/или путем прекращения лечения через по меньшей мере 3, 4, 5 или 6 месяцев после трансплантации HSC. Например, дозу иммунодепрессанта можно постепенно снижать в течение от 6 недель до двух месяцев и прекращать через 3-4 месяца после трансплантации HSC. Врач определит наиболее подходящий режим постепенного снижения дозы в зависимости от состояния пациента.

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению включает введение модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, с целью достижения:

снижения частоты появления рефрактерной GVHD, замедления рецидива или увеличения безрецидивной выживаемости, увеличения общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования, или улучшения качества жизни.

В конкретных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению задерживают или предупреждают начало острой GVHD, хронической GVHD, рецидив AML или смерть, в частности, в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 18 или 24 месяцев после HSCT. В конкретных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению задерживают или предупреждают начало рецидива AML, одновременно задерживая или предупреждая начало GVHD (степень III/IV), рефрактерной к системной иммуносупрессивной терапии, в частности, в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 18 или 24 месяцев после HSCT.

В конкретных вариантах осуществления способы снижают заболеваемость или смертность в популяции субъектов, в частности, за счет выживаемости без GVHD, без рецидивов, а также смертность, связанную с рецидивами, и смертность, связанную с трансплантацией. Например, указанные способы уменьшают частоту или тяжесть GVHD, рефрактерной GVHD, рецидива или смерти, в частности, в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 18 или 24 месяцев после HSCT в популяции субъектов.

В конкретных вариантах осуществления у указанного пациента отсутствует рефрактерная GVHD, рецидив (rGRFS) через по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяца после HSCT.

Как используется в настоящем документе, rGRFS рассчитывается аналогично обычной GRFS для лечения острой GVHD III-IV степени, хронической GVHD, требующей системного лечения, и рецидива/прогрессирования заболевания как события, за исключением того, что GVHD, которая разрешилась и не требует системного лечения при последней оценке, исключается как событие в rGRFS.

Соответственно, в конкретных вариантах осуществления способов указанный субъект не имеет одного или нескольких из следующих признаков:

- острая реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD) III/IV степени, рефрактерная по меньшей мере к 2 линиям иммуносупрессивной терапии,
 - обширная хроническая GVHD, рефрактерная к системной иммуносупрессивной терапии,
 - рецидив заболевания,
 - смерть,
- по меньшей мере через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяца после HSCT.

Также в настоящем документе раскрыты способы улучшения общей выживаемости субъектов, при этом указанный способ включает для каждого субъекта лечение субъекта с помощью любого способа с применением модулятора рецептора S1P, как раскрыто в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления указанный способ улучшает качество жизни субъектов, предпочтительно установленное с помощью опросника Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT-BMT) Bone Marrow Transplantation) и/или перечня симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) через 3, 6, 12 или 24 месяца по сравнению с субъектами, получавшими лечение без введения модулятора рецептора S1P в соответствии со стандартом лечения HSCT. Улучшение может быть значительным и, например, увеличение по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более.

В другом варианте осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением имеет:

- максимальные уровни в плазме (C_{max}) от 0,4 нг/мл до 1 нг/мл, предпочтительно от 0,55 нг/мл до 0,85 нг/мл, более предпочтительно от 0,65 нг/мл до 0,75 нг/мл,
- время достижения максимального уровня в плазме (T_{max}) от 2 до 10 часов, предпочтительно от 4 до 8 часов, более предпочтительно от 5 до 7 часов; и
- площадь под кривой концентрации в плазме (AUC_{last}) от 60 ч*нг/мл до 74 ч*нг/мл, предпочтительно от 64 ч*нг/мл до 70 ч*нг/мл, более предпочтительно от 66,5 ч*нг/мл до 67,5 ч*нг/мл.

В другом варианте осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением имеет:

- максимальные уровни в плазме (C_{max}) от 0,6 нг/мл до 1,20 нг/мл, предпочтительно от 0,75 нг/мл до 1,05 нг/мл, более предпочтительно от 0,85 нг/мл до 0,95 нг/мл,
- время достижения максимального уровня в плазме (T_{max}) от 6 до 14 часов, предпочтительно от 8 до 12 часов, более предпочтительно от 9 до 11 часов, и
- площадь под кривой концентрации в плазме (AUC_{last}) от 63,5 ч*нг/мл до 77,5 ч*нг/мл, предпочтительно от 67,5 ч*нг/мл до 73,5 ч*нг/мл, более предпочтительно от 69,5 ч*нг/мл до 71,5 ч*нг/мл.

В другом варианте осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением имеет время полувыведения ($T_{1/2}$) от 110 ч до

134 ч, предпочтительно от 116 ч до 128 ч, более предпочтительно от 121 ч до 123 ч.

В другом варианте осуществления модулятор рецептора S1P для применения в соответствии с настоящим изобретением имеет время полувыведения ($T_{1/2}$) от 100 ч до 122 ч, предпочтительно от 105 ч до 117 ч, более предпочтительно от 110 ч до 112 ч.

Чертежи

Фигура 1: Частота возникновения легкой хронической GVHD у пациентов, которые получали KRP203 1 мг + CsA, KRP203 3 мг + CsA и KRP203 3 мг + TAC.

Фигура 2: Приемлемая частота рецидивов у пациентов, которые получали KRP203 1 мг + CsA, KRP203 3 мг + CsA и KRP203 3 мг + TAC.

Фигура 3: Частота возникновения умеренной хронической GVHD у пациентов, которые получали KRP203 1 мг + CsA, KRP203 3 мг + CsA и KRP203 3 мг + TAC.

Фигура 4A: KRP203 в качестве профилактического лечения хронической GVHD. Клинический показатель патологии кожи у мышей с GVHD, которые получали KRP203 в качестве профилактического лечения (черный цвет) или носитель (серый цвет).

Фигура 4B: KRP203 в качестве профилактического лечения хронической GVHD. Результат теста Ширмера для измерения выработки слезной жидкости на 42-й день у мышей с (черные) или без (серые) профилактического лечения с помощью KRP203.

Фигура 5A: Лечение с помощью KRP203 в сочетании с кратковременным или длительным введением CsA. Общая выживаемость мышей, которые получали либо только костный мозг с деплецией Т-лимфоцитов (TCDBM) или TCDBM + Т-лимфоциты и различные комбинации лечения.

Фигура 5B: Лечение KRP203 в сочетании с кратковременным или длительным введением CsA. Количество опухолей у мышей, которые получали только TCDBM или TCDBM + Т и различные комбинации лечения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: HSCT с мокравимодом для лечения AML

Способы по настоящему изобретению могут быть осуществлены следующим образом:

Данной терапии могут подвергаться пациенты, находящиеся в первой полной ремиссии (CR1) или во второй полной ремиссии или более (CR2), которые подходят для HSCT, собранных из стволовых клеток периферической крови родственного донора или совместимого неродственного донора.

Терапия включает ежедневный длительный прием, начиная со дня -11 до HSCT, пероральной композиции мокравимода в дозе 3 мг в сутки в течение по меньшей мере 6

месяцев, и предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев или на протяжении всей жизни субъекта (длительный прием) до рецидива.

Вместе с KRP203 пациенты получают стандартное лечение для профилактики GVHD, начиная предпочтительно на день -4 до аллогенной HSCT и которое будет включать комбинацию циклоспорина А и метотрексата.

Пациент подвергается следующему подготовительному режиму: флударабин; 30 мг/м² в/в один раз в день в течение 5 дней на дни с -8 по -4 (150 мг/м²), тиотепа; 5 мг/кг в/в два раза в день в течение 1 дня на день -7 (10 мг/кг), и мелфалан; 60 мг/м² в/в один раз в день в течение 2 дней на день -2 и -1 (120 мг/м²). После подготовки следует аллогенная HSCT. Стволовые клетки периферической крови (PBSC), мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), будут предпочтительным источником гемопоэтических стволовых клеток (HSC). Донор должен быть HLA-совместимым родственником или не родственником с совпадением 8/8 или выше по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или -DQB1, как определено HLA-типированием с высоким разрешением.

Пример 2: Клиническое исследование для лечения пациентов с AML с высоким риском рецидива

В настоящем документе представлен пример возможного применения, описывающий проспективное рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование фазы II для оценки эффективности и безопасности мокравимода у пациентов с острым миелоидным лейкозом, у которых проводится аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

Синопис

Исследуемый лекарственный препарат	Мокравимод (KRP203)
Фаза исследования	IIb
Название исследования	Проспективное рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности мокравимода у пациентов с острым миелоидным лейкозом, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток
Описание исследования	Мокравимод является модулятором сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P), разработанный в качестве дополнительной терапии к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) с целью улучшения иммунологических результатов у пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML). Механизм действия мокравимода связан с активными фосфорилированными метаболитами, которые блокируют выход лимфоцитов из вторичных лимфоидных органов, тем самым

	уменьшая количество циркулирующих лимфоцитов. Обширные доклинические и клинические данные, подтверждающие концепцию, показывают, что S1P оказывает заметное влияние на исходы, которые больше всего ухудшают общий исход HSCT при агрессивных злокачественных гематологических заболеваниях: рецидив и GvHD. Профиль мокравимода перспективен для разработки в комбинации в качестве дополнительной терапии HSCT, что приводит к замедлению прогрессирования заболевания, снижению GvHD и улучшению общей выживаемости у пациентов с AML. В текущем испытании лечение мокравимодом, начатое за 11 дней до и продолжающееся до 1 года после HSCT, может вызвать два положительных эффекта: 1) эффект «трансплантат против хозяина» (GvH) будет уменьшен, поскольку аллореактивные Т-клетки сохраняются в лимфоидных тканях и подвергаются индуцированной активацией гибели клеток и не мигрируют в периферические ткани; 2) эффект «трансплантат против лейкоза» (GvL) увеличится за счет ликвидации остаточного заболевания алло-Т-клетками, секвестрированными в лимфоидных тканях, таких как лимфатические узлы, костный мозг и белая пульпа селезенки. Лейкозные клетки (бласты) возникают в костном мозге и попадают в периферическую кровь и другие ткани, когда происходит морфологический рецидив. Однако, когда пациенты достигают полной ремиссии, после индукции/консолидации ремиссии, минимального количества бластов, выживших в костном мозге и лимфоидных тканях, достаточно, чтобы в конечном итоге привести к рецидиву. Аллореактивные лимфоциты, перенесенные совместно со стволовыми клетками продукта афереза, играют ключевую роль в эффекте GvL. Прогрессирующее восстановление иммунитета после HSCT поддерживает GvL за счет аллореактивных Т-клеток в костном мозге и лимфоидных тканях. Таким образом, поскольку мокравимод не является иммунодепрессантом, аллореактивные Т-клетки могут сохранять антилейкозную реактивность для повышения GvL без нецелевой реактивности, трансформирующейся в GVHD. Клинически значимое улучшение заболеваемости-смертности у пациентов, получающих HSCT, ожидается в результате добавления мокравимода к SoC за счет выживаемости без GVHD, безрецидивной выживаемости, а также смертности, связанной с рецидивом (RRM), и смертности, связанной с трансплантацией (TRM). По сравнению с альтернативными терапевтическими вариантами, такими как персонализированная терапия, ориентированная на молекулярные мишени, определяемые генетическим профилем опухоли при постановке диагноза или после индукции, аллореактивные Т-клетки имеют широкий профиль поликлональной специфичности. Таким образом, подавление лейкоза, характеризующегося ускользающими от иммунитета мутантными клетками, с помощью HSCT с дополнительным мокравимодом в более широкой целевой популяции, не ограниченной молекулярной мишенью, может устранить некоторые серьезные ограничения персонализированной терапии или других методов лечения, таких как гипометилирующие агенты, используемые для поддержания
--	--

	полной ремиссии. Кроме того, поддерживающая терапия, направленная на улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS), не решает проблем, связанных с GVHD, в посттрансплантационных условиях. Поскольку ни один из клинически значимых препаратов сравнения не одобрен, оценка будет проводиться с применением мокравимода или без него в дополнение к стандартному лечению (SoC). Положительные эффекты мокравимода на усиление приживления стволовых клеток и ингибирование эффекта GVH были продемонстрированы на различных животных моделях и в исследовании CKRP203A2105. Основываясь на известной биологии S1P, результаты связаны как с модуляцией миграции эффекторных Т-клеток в ткани-мишени GVHD, так и с миграцией гемопоэтических стволовых клеток из ниши костного мозга. Исследования фармакологической и токсикологической безопасности как для мокравимода, так и для других модуляторов S1PR показывают некоторые общие черты с точки зрения механистических эффектов. Широкий клинический опыт применения других модуляторов S1PR при MS подтверждает безопасность в своем классе, которую можно ожидать при использовании мокравимода, что дополнительно подтверждается очень схожими данными о безопасности двух соединений для здоровых добровольцев. Клинический опыт применения мокравимода включает введение здоровым добровольцам однократных доз до 40 мг, и введение многократных доз до 3 мг/сутки здоровых добровольцев и пациентов. Исследование фазы 1b CKRP203A2105, в котором мокравимод (3 мг/сутки) назначался в сочетании с иммуносупрессивной схемой, основанной на циклоспорине (CsA) и метотрексате (MTX), у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих HSCT, показало многообещающие результаты в отношении потенциала мокравимода уменьшать эффект GVH при сохранении GVL. Существует разумное обоснование, основанное на анализе испытаний фазы 1b, более продолжительного лечения, которое может улучшить выживаемость. Эти данные поддерживают проведение опорного клинического исследования по оценке мокравимода в качестве дополнительной терапии при HSCT в сочетании с SoC. Схемы SoC для профилактики HSCT варьируются в зависимости от местной практики и могут включать применение ингибитора кальциневрина (CNI), такого как циклоспорин А (CsA), в сочетании с другим иммунодепрессантом, таким как метотрексат. Тем не менее, ни один конкретный режим профилактики HSCT не установлен в качестве единственного терапевтического варианта. В настоящем исследовании SoC для профилактики HSCT будет включать комбинацию CsA и MTX в активной группе, тогда как в контрольной группе будет разрешена местная стационарная профилактика GVHD по обычному режиму. Мокравимод следует использовать в течение всей фазы лечения в активной группе, начиная с начального предтрансплантационного периода (за 11 дней до HSCT).
--	--

Обоснование исследования	Основной целью этого открытого контролируемого исследования является подтверждение эффективности лечения мокравимодом в течение 1 года после HSCT от родственного донора или совместимого неродственного донора у пациентов с AML высокого риска в первой ремиссии или во второй или последующей ремиссии. Мокравимод является активным ингредиентом и экспериментальным исследуемым лекарственным препаратом (IMP). Режим дозирования мокравимода в условиях HSCT по поводу гематологических злокачественных новообразований у взрослых был установлен в исследовании фазы 1b CKRP203A2105, в котором мокравимод (3 мг/сутки) вводили в течение примерно 110 дней в сочетании с различными иммуносупрессивными режимами для профилактики GVHD, включающая режим на основе циклоспорина (CsA) и метотрексата (MTX). Мокравимод в качестве дополнительной терапии при HSCT является многообещающим подходом для защиты от рецидива заболевания, при этом снижая риск рефрактерной к терапии тяжелой GVHD (степень III/IV) у пациентов с AML.
Цели	Первичные цели Подтвердить эффект лечения мокравимодом в течение 1 года в качестве дополнительной терапии к HSCT с целью повышения безопасности и эффективности HSCT. HSCT проводится с применением продукта афереза, собранного из стволовых клеток периферической крови от HLA-совместимого родственного донора или неродственного донора, у субъектов с AML в первой (CR1) или второй и последующей полной морфологической ремиссии (CR2). Вторичные цели Подтвердить воздействие мокравимода на общую выживаемость через 2 года, безрецидивную выживаемость через 2 года и качество жизни (QoL).
Конечные точки исследования	Первичные конечные точки: Рефрактерная безрецидивная выживаемость без GVHD (rGRFS). rGRFS определяется как время после HSCT до того, что произойдет первым: • острая реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD) III/IV степени, рефрактерная по меньшей мере к 2 линиям терапии; • обширная хроническая GVHD, рефрактерная к системной иммуносупрессивной терапии; • рецидив заболевания; • смерть. Эта конечная точка отражает как безопасность, так и эффективность. rGRFS рассчитывается аналогично обычной GRFS для лечения острой GVHD III–IV степени, хронической GVHD, требующей системного лечения, и рецидива/прогрессирования заболевания как событий, за исключением того, что GVHD, разрешившаяся и не требующая системного лечения при последней оценке, исключается как событие в rGRFS. Ключевые вторичные конечные точки:

	• Общая выживаемость Вторичные конечные точки эффективности: • Выживаемость без прогрессирования • Совокупная частота рецидивов Конечные точки безопасности • Частота макулярного отека • Случаи нарушения функции печени, приводящие к снижению дозы/прекращению лечения • Частота посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания • Частота тяжелых инфекционных осложнений вирусных, бактериальных и грибковых заболеваний, включая EBV/CMV, и частота превентивного терапевтического применения противовирусной терапии • Кумулятивная частота возникновения нежелательных явлений 3-5 степени в соответствии с NCI CTCAE Конечная точка качества жизни Опросник Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (FACT-BMT, версия 4), краткая форма опросника о состоянии здоровья из 36 пунктов (SF-36, версия 2) и перечень симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) будут использоваться на этапе скрининга, на 3-м, 6-м, 12-м и 24-м месяцах при условии наличия утвержденных переводов на местный язык. Исследовательские конечные точки • Время приживления • Время до острой GvHD и степень GvHD • Время до хронической GvHD и степень хронической GvHD • Годичная выживаемость без иммунодепрессантов (IFS) • Титры антител в ответ на вакцинацию против гриппа • Медиана продолжительности и средняя доза профилактики GvHD в течение первого года лечения • Частота сопутствующей терапии и кумулятивная доза кортикостероидов в течение первого года лечения • Частота сопутствующей терапии и кумулятивная доза руксолитиниба в течение первого года лечения • Кумулятивная заболеваемость инфекциями 2-5 и 3-5 степени согласно NCI CTCAE.
Общий дизайн исследования	Это исследование разработано как проспективное, многоцентровое, рандомизированное, с 1-годовым периодом лечения в открытых контролируемых параллельных группах, за которым следует дополнительный 1-годовым период с применением исследования, разработанного как несравнительное открытое исследование. Субъекты будут случайным образом распределены с применением интерактивной системы ответов либо в группу мокравимода, либо в контрольную группу (соотношение 1:1) и стратифицированы по CR2 против CR1. После рандомизации каждый субъект начинает прием исследуемого препарата в течение 1 года, если соображения безопасности не требуют прерывания или прекращения лечения по решению исследователя. Субъектам, завершившим 1-й год лечения (в любой

	группе), будет предложено получение исследуемого препарата в течение дополнительного года в условиях открытого лечения. Анализ первичной конечной точки будет иметь место, когда все субъекты завершат двойной слепой период или когда исследование достигнет заранее определенного количества событий для анализа, в зависимости от того, что произойдет раньше. Период набора (FPFV - LPFV) составляет 12 месяцев. Продолжительность исследования для каждого субъекта составляет 2 года. Расчетное время от начала набора до завершения анализа данных первичной конечной точки составляет 27 месяцев. Расчетное время от начала набора до завершения окончательного анализа данных составляет примерно 40 месяцев. Анализ безопасности будет проводиться Независимым советом по мониторингу безопасности (Independent Safety Monitoring Board, SMB), и экспертная оценка смерти, GvHD, макулярного отека, нарушений сердечного ритма и аномалий печени будет проводиться независимым экспертным комитетом. SMB может рекомендовать: • продолжить исследование по плану или с изменениями; • досрочно прекратить исследование из-за неблагоприятного соотношения риск/польза мокравимода по сравнению с контролем; • досрочно прекратить исследование, так как несоблюдение протокола исследования не позволит достичь первичной цели исследования; • досрочно прекратить исследование из-за существенных, надежных и убедительных доказательств для благоприятного соотношения риск/польза мокравимода по сравнению с контролем.
Фазы исследования	Исследование для каждого субъекта будет состоять из четырех фаз: • Информированное согласие • Фаза скрининга и набора • Фаза лечения • Фаза последующего наблюдения с визитом в конце исследования (EOT) через 24 месяца после HSCT. <u>Информированное согласие:</u> Исследователь проведет предварительный скрининг потенциально подходящих субъектов с AML в CMR (включая полную ремиссию с неполным восстановлением крови [CRi]) <u>Фаза скрининга и набора:</u> После предоставления информированного согласия на участие в исследовании потенциально подходящие субъекты сначала пройдут сбор костного мозга (BM) для скрининга на предмет оценки заболевания AML. Набор и регистрация будут выполняться до начала подготовительного режима, после завершения всех оценок пригодности и подтверждения того, что субъект имеет право на участие в исследовании. <u>Фаза лечения</u> Включенные в исследование субъекты в группе мокравимода будут получать ежедневную пероральную дозу из 3 капсул в течение 1 года, начиная со дня -11 до запланированной HSCT, и, следовательно, начиная до подготовительного режима, который будет проводиться на дни с -6 по -3 до HSCT. Включенные в исследование субъекты в контрольной группе не будут получать

	мокраvimод. <u>Фаза последующего наблюдения:</u> Все субъекты, завершившие фазу лечения, независимо от продолжительности, начнут фазу последующего наблюдения в открытых условиях в течение одного дополнительного года до визита ЕОТ.
Исследуемая популяция	Субъекты мужского или женского пола в возрасте 18-75 лет с AML в стадии полной ремиссии (CR1, CR2), которые являются пригодными для HSCT, собранных из стволовых клеток периферической крови родственного донора или совместимого неродственного донора, CMR определяется как клиренс лейкоза ($< 5\%$ бластов костного мозга и отсутствие циркулирующих периферических бластов) в сочетании с нормальными значениями абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствием экстрамедуллярных проявлений лейкоза, и отсутствием необходимости в повторных переливаниях крови. CRi определяется как соответствие всем критериям CMR, за исключением абсолютного количества нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$ или количества тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$.
Количество субъектов	Всего планируется набрать 160 субъектов с AML в CMR (включая CRi) с показаниями для HSCT.
Критерии включения и исключения	Критерии включения Каждый пациент должен соответствовать следующим критериям для включения в данное исследование: • Субъекты с диагнозом AML и связанных с ним новообразований-предшественников в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза), включая вторичный AML после предшествующего гематологического заболевания (например, миелодиспластического синдрома) и связанный с терапией AML • Планируется, что субъект пройдет аллогенную HSCT от полностью совместимого родственного донора или неродственного донора с совпадением 8/8 по HLA-A, -B, -C и DRB1, как определено с помощью ДНК-типирования с высоким разрешением, при этом источником стволовых клеток является мобилизованная периферическая кровь, полученная с помощью афереза у совместимого донора. Минимальная рекомендуемая доза клеток CD34+ в трансплантате должна составлять $2 \times 10^6/\text{кг}$, и рекомендуемая целевая доза должна составлять $5 \times 10^6/\text{кг}$. • Субъекты с AML в первой цитоморфологической ремиссии (CR1) и неблагоприятной классификацией ELN или субъекты в последующей цитоморфологической ремиссии (CR2). CR определяется как клиренс лейкоза ($< 5\%$ бластов костного мозга и отсутствие циркулирующих периферических бластов) в сочетании с нормальными значениями абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствием экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствием необходимости повторных переливаний крови. CRi определяется как соответствие всем критериям CMR, за исключением абсолютного числа нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$ или числа тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$. • Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 месяцев на момент

	скрининга • Функциональный статус по Карновски (KPS) $\geq 70\%$ • Мужчина или женщина, возраст ≥ 18 лет и ≤ 75 лет Субъекты ≥ 65 лет должны иметь оценку по шкале Sorrow ≤ 3 • Способность и желание предоставить письменное информированное согласие и соблюдать протокол и процедуры исследования • Для женщин детородного возраста, ведущих активную половую жизнь, и мужчин, вступающих в половой контакт с женщиной детородного возраста: готовность использовать надежные методы контрацепции (оральные контрацептивы, внутриматочные спирали, гормональные имплантаты, противозачаточные инъекции или воздержание) во время участия в исследовании. Женщина считается способной к деторождению после менархе и до наступления постменопаузы, если только она не бесплодна навсегда. Женщины считаются находящимися в постменопаузе и неспособными к деторождению, если у них была естественная (спонтанная) аменорея в течение 12 месяцев с соответствующим клиническим профилем (например, соответствующий возраст, наличие вазомоторных симптомов в анамнезе) или хирургическая двусторонняя овариэктомия (с гистерэктомией или без нее) или перевязка маточных труб не менее шести недель назад. В случае одной только овариэктомии, только когда репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов, она считается неспособной к деторождению. • Принадлежность к национальной системе медицинского страхования (в соответствии с применимыми местными требованиями) Критерий исключения Пациенты, которые соответствуют любому из следующих критериев, будут исключены из исследования: • Субъекты, ранее перенесшие аллогенную HSCT или реципиенты трансплантата солидного органа • Субъекты с острым промиелоцитарным лейкозом • Диагноз любого предшествующего или сопутствующего злокачественного новообразования является критерием исключения, за исключением случаев, когда субъект завершил лечение (химиотерапия и/или хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия) с намерением излечить это злокачественное новообразование по меньшей мере за 6 месяцев до набора • Бластный криз хронического миелоидного лейкоза • Сопутствующее тяжелое и/или неконтролируемое заболевание, включая: ○ Клинически значимый легочный фиброз ○ Туберкулез, за исключением истории успешного лечения туберкулеза или истории профилактического лечения после положительной кожной реакции PPD ○ Пациенты, получающие постоянную (ежедневную) терапию астмы ○ Пациенты с любыми другими типами клинически значимого бронхообструктивного заболевания ○ Неконтролируемый сахарный диабет по оценке
--	---

	исследователя или диабет, осложненный поражением органов, таким как диабетическая нефропатия или ретинопатия 7. Неконтролируемое припадочное расстройство 8. Неконтролируемая депрессия или суицидальные попытки/мысли в анамнезе • Сердечная дисфункция, определяемая по: ○ Инфаркту миокарда в течение последних 3 месяцев до включения в исследование, <i>или</i> ○ Снижению функции левого желудочка с фракцией выброса <40%, измеренное с помощью сканирования с множественными воротами (MUGA) или эхокардиограммы (echo) в течение 28 дней до скрининга, <i>или</i> ○ Наличие в истории или в данный момент стабильной или нестабильной ишемической болезни сердца (IHD), миокардита или кардиомиопатии, <i>или</i> ○ Застойной сердечной недостаточности класса II-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), <i>или</i> ○ Нестабильной сердечной аритмии, включая наличие в истории или в данный момент симптоматической брадикардии, ○ Частоте сердечных сокращений в покое (физический осмотр или ЭКГ в 12 отведениях) <60 ударов в минуту ○ Наличие в истории или согласно текущему диагнозу отклонений ЭКГ, указывающих на значительный риск для безопасности, таких как: сопутствующие клинически значимые сердечные аритмии, т.е. устойчивая желудочковая тахикардия, наличие клинически значимого нарушения сердечной проводимости, включая синдром слабости синусового узла или синоатриальную блокаду сердца, клинически значимую АВ-блокаду, блокаду ножки пучка Гиса или интервалы QTc в покое (предпочтительно Фридерисии, но допускается Базетта) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин при скрининге или исходной ЭКГ ○ Наличие в истории или в данный момент симптоматической аритмии или аритмии, требующей лечения, или иным образом имеющей клиническое значение ○ Неконтролируемой артериальной гипертензии; в случае контролируемой гипертензии лекарственная терапия должна быть стабильной в течение трех (3) месяцев до исходного визита ○ Лечению лекарственными средствами, нарушающими сердечную проводимость (например, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов типа верапамила и дилтиазема, или сердечными гликозидами) ○ Одновременному применению агентов, которые, как известно, удлиняют интервал QT, за исключением случаев, когда их прием может быть окончательно прекращен на время исследования ○ Лечению хинидином ○ Наличие в истории обмороков, предполагаемо
--	--

	сердечного происхождения • Наличие в истории семейного синдрома удлинённого интервала QT или пируэтной желудочковой тахикардии в семейном анамнезе • Легочная дисфункция, определяемая по насыщению кислородом < 90% на комнатном воздухе. Исследование функции внешнего дыхания (PFT) требуется только в случае симптоматических или ранее известных нарушений в течение 28 дней до скрининга - при функции легких <50%, скорректированной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и объёму форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) • Значительное заболевание печени или повреждение печени, злоупотребление алкоголем в анамнезе, хронические заболевания печени или желчевыводящих путей • Дисфункция печени, определяемая по AST и/или ALT > 5 x ULN • Нарушение функции почек с уровнем креатинина в сыворотке > 2,0 мг/дл (176 мкмоль/л) • Вакцинация живыми аттенуированными вакцинами в течение 4 недель до скрининга • Иммунодепрессанты при сопутствующем заболевании. Субъекты должны быть в состоянии отказаться от преднизолона или других иммунодепрессантов в течение как минимум 3 дней до начала лечения в исследовании • История инсульта или внутричерепного кровоизлияния в течение 6 месяцев до скрининга • Активные инфекции (вирусные, бактериальные или грибковые), требующие специфического лечения. Острая противомикробная терапия должна быть завершена в течение 14 дней до лечения в рамках исследования. • Вирус иммунодефицита человека (HIV) в анамнезе или активная инфекция вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV), определяемая как положительный результат на антитела к HIV, поверхностный антиген гепатита В или гепатита С • Наличие в анамнезе предшествующего злокачественного новообразования, леченного или нелеченного, в течение последних 5 лет, независимо от наличия признаков местного рецидива или метастазов, за исключением локализованной базально-клеточной карциномы кожи или рака шейки матки in situ • Текущая сопутствующая химиотерапия, лучевая терапия или иммунотерапия • Серьезная операция в течение 4 недель до скрининга или серьезная рана, которая не полностью зажила • Положительный тест на беременность или грудное вскармливание субъекта (только женщины детородного возраста) • Расчетная вероятность выживания менее 3 месяцев • Известная аллергия на любой из компонентов моноклонального (например, вспомогательное вещество) • Любые противопоказания для профилактики GVHD циклоспорином А или метотрексатом • Диагностика макулярного отека во время скрининга. Пациенты с макулярным отеком в анамнезе будут допущены к участию в исследовании при условии отсутствия у них макулярного отека при офтальмологическом осмотре при скрининге
--	---

	• Участие в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 4 недель до включения в исследование или участие в сопутствующем интервенционном клиническом исследовании • Любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, делает пациента или донора неподходящим для исследования • Субъекты, к которым применена мера правовой защиты (опека, попечительство или обеспечение справедливости) и/или неспособность или нежелание соблюдать требования и процедуры данного исследования
Продолжительность исследования	Планируется, что каждый субъект будет участвовать в исследовании примерно 25 месяцев, то есть с момента подписания информированного согласия до последнего визита. Все субъекты будут находиться под наблюдением до 24 месяцев после начала фазы лечения. Ожидаемая продолжительность набора составляет 12 месяцев. Ожидается, что с момента включения первого субъекта в фазу лечения до последнего посещения последнего субъекта в фазе последующего наблюдения продолжительность испытания составит до 37 месяцев (включая 12-месячный период набора). Исследование планируется начать в третьем квартале 2021 года, а завершение (включая окончательный отчет о клиническом исследовании) ожидается в первом квартале 2025 года.
Исследовательские и контрольные лекарственные средства	Исследуемым лекарственным средством является мокравимод, представленный в виде капсул для перорального применения. Каждая капсула в исследовании содержит 1 мг мокравимода
Доза IMP, способ введения и контрольная группа	IMP будет вводиться перорально в дозе 3 мг в сутки в течение 1 года: Обоснование для выбранной дозы и продолжительности лечения основано на предыдущем опыте клинических исследований, проведенных с мокравимодом, особенно в посттрансплантационных условиях. Доза IMP в настоящем исследовании не зависит от массы тела, поскольку в исследовании SKRP2105 не наблюдалось дозозависимых эффектов по безопасности и предварительные признаки эффективности. После завершения периода скрининга субъекты, включенные в исследование и рандомизированные в группу приема мокравимода, начнут лечение в рамках исследования со дня -11 до одного года после трансплантации или до тех пор, пока все иммунодепрессанты не будут постепенно снижены, и отмена препарата будет успешной в течение по меньшей мере 4 недель. Когда субъект подписал форму информированного согласия, исследователь или его/ее сотрудники позвонят в Систему интерактивного реагирования (IxRS) и предоставят запрошенную идентифицирующую информацию субъекта. Затем IxRS присвоит номер субъекту, и на этом процедура будет завершена для дальнейшего назначения лечения. Никаких ограничений на сопутствующие препараты для лечения GvHD не будет сделано. Тем не менее, терапия для поддержания ремиссии, такая как таргетное лечение ингибитором FLT3, гипометилирующие агенты,

	профилактика инфузией донорских лимфоцитов, не разрешена, независимо от группы исследования.
Оценка(и) эффективности	Измерения эффективности будут включать бессобытийную выживаемость и кумулятивную частоту рецидивов. гGRFS является первичной конечной точкой эффективности и составным индексом для оценки влияния IMP на эффективность HSCT. Доминирующими компонентами гGRFS являются события рецидива и смерти. Общая выживаемость во время визита ЕОТ является ключевой вторичной конечной точкой эффективности. Оценка качества жизни будет способствовать анализу эффективности. Образцы крови для фармакокинетического анализа будут собираться в активной группе в начале исследования на день +2 и день +7, а также после HSCT
Оценка(и) безопасности	Безопасность будет контролироваться в течение 24 месяцев после HSCT и оцениваться отдельно для IMP и для общего лечения в рамках исследования (осложнения HSCT). Безопасность будет оцениваться, как указано, следующим образом: • Скрининг макулярного отека: сканирование глазного дна до начала лечения и на 4-й неделе, 3-м месяце, 12-м месяце и ЕОТ. • Обычные лабораторные тесты на безопасность, включая стандартную серологическую панель, тесты на беременность, гематологию, клиническую биохимию и анализ мочи • Вирусный мониторинг (цитомегаловирус [CMV, EBV]) • Функциональный статус по Карновски • Физикальное обследование и жизненно важные признаки • Оценка сердечной функции с помощью ЭКГ, эхо или MUGA и кардиомониторинга с помощью ЭКГ до и через 24 часа после первой дозы для скрининга брадикардии. • Оценка функции почек путем мониторинга клиренса креатинина • Сопутствующее лечение, терапия и заболевание • Сбор неблагоприятных явлений (AE) (включая мониторинг инфекций и GVHD) • Фармакокинетика иммунодепрессанта будет регистрироваться на протяжении всего исследования и измеряться централизованно в дни визитов, чтобы обеспечить возможность перекрестного сравнения
Сообщаемые пациентами результаты	Опросники Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (FACT-BMT, версия 4), и перечень симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) будут заполняться при скрининге, на день +14, день +28, день +60, месяц 3, месяц 6, месяц 12 и месяц 24, при условии наличия подтвержденных переводов на местный язык
Исследовательская оценка	Приживление, выживаемость без иммунодепрессантов в течение одного года (IFS), титры антител, реакция на вакцинацию против гриппа, продолжительность профилактики GvHD и доза в течение первого года лечения, частота сопутствующей терапии и кумулятивная доза кортикостероидов в течение первого года

	лечения, частота сопутствующей терапии и кумулятивная доза руксолитиниба за первый год лечения, иммунофенотипирование субпопуляции лимфоцитов с помощью эпигенетических ДНК-маркеров, специфичных для типа клеток CD3+, CD4+, CD8+, Treg, В-клеток по технологии Epiontis (эпигенетическое метилирование), ST2
--	--

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование для применения мокравимода

Мокравимод представляет собой модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора (S1P), разработанный заявителем в качестве дополнительной терапии аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-HSCT). S1P представляет собой класс продуктов, связанных с воздействием на иммунную систему. Некоторые продукты находятся в разработке или уже одобрены в качестве иммунотерапии для лечения аутоиммунных заболеваний. Финголимод (Gilenya; FTY720) одобрен для лечения рассеянного склероза (MS). Механизм действия мокравимода аналогичен финголимоду. Оба являются пролекарствами, и их активные фосфорилированные метаболиты блокируют выход лимфоцитов из лимфатических узлов, тем самым уменьшая количество циркулирующих лимфоцитов. Тем не менее, профиль мокравимода привлекателен для разработки в сочетании с алло-HSCT и стандартом лечения (SoC) для снижения скорости прогрессирования заболевания, повышения общей выживаемости и качества жизни у пациентов с острым миелогенным лейкозом. Лечение мокравимодом (начинается за 11 дней до HSCT и продолжается до 1 года после HSCT) приведет к секвестрации лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах. Через процесс секвестрации запускаются два положительных эффекта: 1) эффект «трансплантат против хозяина» (GvH) снижается, поскольку аллореактивные Т-клетки не мигрируют в периферические ткани, 2) эффект «трансплантат против лейкоза» (GvL) усиливается за счет эрадикации остаточного заболевания алло-Т-клетками, секвестрированными в лимфоидных тканях, таких как лимфатические узлы и белая пульпа селезенки. Лейкозные клетки (бласты) возникают в костном мозге и попадают в периферическую кровь и другие ткани, когда происходит морфологический рецидив. Однако только минимальное количество бластов может выжить в костном мозге и лимфоидных тканях после индукционной/консолидирующей терапии, когда пациенты достигают полной ремиссии. Прогрессирующее восстановление иммунитета после HSCT поддерживает GvL за счет аллореактивных клеток в костном мозге и лимфоидных тканях. Лимфоциты, такие как алло-Т-клетки, играют основную роль в эффекте GvL и находятся в основном в лимфоидных тканях. Таким образом, поскольку мокравимод не является иммунодепрессантом, аллореактивные Т-клетки могут сохранять

антилейкозную реактивность для повышения GvL без нецелевой реактивности, трансформирующейся в GVHD. Ожидается значительное улучшение показателей заболеваемости-смертности у пациентов, получающих HSCT, в результате добавления мокравимода к SoC, таких как связанная с рецидивом смертность (Relapse-Related Mortality, RRM) и связанная с трансплантацией смертность (Transplant-Related Mortality, TRM).

По сравнению с альтернативными терапевтическими вариантами, такими как таргетная терапия, нацеленными на молекулярные биомаркеры, определяемые генетическим профилем опухоли при постановке диагноза, аллореактивные Т-клетки имеют более широкий профиль специфичности. Таким образом, контроль лейкоза с ускользающим мутантом посредством HSCT с дополнительным мокравимодом в более широкой целевой популяции может устранить некоторые серьезные ограничения таргетной терапии. Поскольку ни один клинически значимый препарат сравнения не получил одобрения, оценка мокравимода проводится по сравнению с плацебо. Эти данные и другие данные обосновывают проведение базового клинического исследования по оценке мокравимода в качестве дополнительной терапии алло-HSCT в сочетании с SoC. Режимы SoC варьируются в зависимости от местной практики и могут включать применение ингибитора кальциневрина (CNI), такого как CsA, в сочетании с другим иммунодепрессантом, таким как MTX. Лечение в исследовании должно проводиться в течение всей фазы лечения (1 год), начиная с начального предтрансплантационного периода (11 дней до HSCT) и в сочетании с режимом профилактики GVHD, основанным на CsA и MTX, в группе мокравимода, и в контрольной группе в соответствии с внутренней практикой клинического центра.

Аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при AML высокого риска

Алло-HSCT является основным компонентом существующего в настоящее время стандарта лечения AML и показана при неэффективности индукции (рефрактерности), после рецидива и для консолидации полной ремиссии.

По сравнению с химиотерапией алло-HSCT снижает риск рецидива, но имеет более высокий риск связанной с лечением смертности. При AML алло-HSCT показана, если риск рецидива составляет $> 35\%$ (Döhner et al., Blood 2017 Jan 26;129(4):424-447) и если возраст пациента, сопутствующие заболевания и дряхлость делают его подходящим для процедуры.

В настоящее время алло-HSCT при AML высокого риска является единственным потенциальным вариантом излечения. Несмотря на преимущества эффекта GvL, эта

процедура в настоящее время связана с высоким риском безрецидивных патологических проявлений и смертности вследствие GVHD. В настоящее время риск GVHD связан с интенсивностью эффекта GvL и смягчается иммуносупрессивной профилактикой, которая, в свою очередь, снижает эффект GvL. Проходящее исследование лечение, конкурирующее с HSCT при AML, такое как молекулярно-направленные препараты, моноклональные антитела и иммуноконъюгаты, ингибиторы контрольных точек, рекрутеры Т-клеток и CAR-Т-клетки, может привести к длительным ремиссиям и, таким образом, может конкурировать с HSCT за счет продления выживаемости без перспективы излечения. Потенциал мокравимода снижать эффект GvH при сохранении GvL является многообещающим способом сохранить перспективу излечения при одновременном снижении связанных с трансплантацией смертности и патологических проявлений.

HSCT и GVHD

Болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) фактически рассматривается как нецелевой эффект ожидаемого эффекта «трансплантат против лейкоза», в который вовлечены донорские Т-клетки.

Аллореактивность лежит в основе эффекта «трансплантат против лейкоза» (GvL). GvL ограничивает вероятность рецидива после трансплантации.

Аллореактивность возникает из-за несовпадения: аллоантигенов, незначительного несовпадения по HLA (полиморфизм донора-реципиента), значительного несоответствия по HLA (A, B, C, DR, DQ, DP) и аллоантигенов опухолей. GvHD может быть острой или хронической (aGvHD, cGvHD).

GvHD часто встречается после алло-HSCT с высокой распространенностью: aGvHD 30-70%, cGvHD 20-50% (Magenau et al., Br J Haematol. 2016 Apr;173(2):190-205). GvHD является ведущей причиной посттрансплантационной смертности и патологических проявлений, а также ведущей причиной посттрансплантационного ухудшения качества жизни. Несмотря на некоторые недавние улучшения в тактике лечения GvHD, GvHD все еще остается проблемой. Супрессия Т-клеток путем иммуносупрессивной профилактики с помощью CN1 и MTX или терапия первой линии с помощью системных кортикостероидов связаны с условно-патогенной инфекцией, органной токсичностью и риском сведения к минимуму эффекта GvL. В качестве альтернативы, манипулирование специфическими иммуномодуляторами может снизить количество эффекторных Т-клеток, участвующих в GvHD и GvL, при этом одновременно увеличить количество регуляторных Т-клеток и подавлять пути воспаления.

Комбинация CsA и MTX продемонстрировала более низкую частоту aGvHD II-IV степени (Storb et al., N Engl J Med 1986 Mar 20;314(12):729-35), при этом эффективность

остается субоптимальной, составляющей около 50%, и переносимость связана с нефротоксичностью и инфекцией. В различных условиях предлагаются альтернативные режимы профилактики, включающие такролимус, микофенолата мофетил (MMF), циклофосфамид после трансплантации, альфа-1-антитрипсин (ААТ). Ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб, демонстрируют умеренную эффективность и недавно были одобрены для терапии стероид-рефрактерной GvHD. Терапия второй линии включает антитела против TNF, анти timоцитарный глобулин (ATG), сиролимус и MMF.

Экстракорпоральный фотоферез (ЕСР) также был предложен при aGvHD высокого риска/рефрактерной aGvHD, возможно в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками (MSC). Кроме того, трансплантация фекальной микробиоты исследуется с точки зрения применения при aGvHD.

Тактика лечения cGvHD включает системные кортикостероиды с длительным постепенным уменьшением дозы в первой линии, и ЕСР, ритуксимаб или ибрутиниб во второй линии.

Были идентифицированы некоторые биомаркеры высокого риска GvHD: ST2 (IL-1R) и REG3alpha (биомаркер повреждения кишечника).

HSCT и посттрансплантационный рецидив

Посттрансплантационный рецидив AML является биологически и клинически неоднородным. Некоторые факторы могут влиять на частоту посттрансплантационного рецидива AML.

Выявлены следующие факторы риска:

- тип подготовительного режима: подготовка пониженной интенсивности связано с высоким риском рецидива,
- тип профилактики GvHD: интенсивный режим, основанный на анти timоцитарных глобулинах (ATG) или анти-Т-клеточных антителах, обедненных Т-клетками трансплантатах, связан с высоким риском рецидива,
- отсутствие хронической GVHD связано с высоким риском рецидива через слабую реакцию GvL,
- несовпадение по HLA и потеря полного химеризма,
- посттрансплантационная измеряемая остаточная болезнь (MRD): персистенция или повторное появление.

Все пациенты после первого рецидива (CR2) нуждаются в HSCT и имеют очень высокий риск рецидива.

Клинические исходы HSCT варьируются в зависимости от глубины ремиссии и сопутствующих заболеваний, таких как грибковая инфекция или дисфункция органов во

время индукции.

На исход HSCT в CR2 AML влияет значительное число пациентов, которые приобрели сопутствующие заболевания и кумулятивную токсичность в результате химиотерапии, по сравнению с пациентами с HSCT в CR1.

Стратификация CR2 против CR1 необходима для интерпретации результатов испытания мокавимода, поскольку основные показатели HSCT могут варьироваться в зависимости от статуса CR.

Необходима стандартизация определений рецидивов и методов оценки MRD.

Посттрансплантационный клональный профиль часто отличается от клонального профиля при постановке диагноза.

Вследствие поликлональной природы AML клоны, которые избежали предшествующего молекулярного тестирования, могут определять рецидив.

Изучаются различные превентивные и терапевтические подходы для снижения частоты рецидивов и включают:

- подготовительный режим с высокими дозами/ новые агенты,
- досрочное прекращение иммуносупрессивной терапии,
- предтрансплантационную терапию для изменения положительного статуса

MRD на отрицательный статус.

Однако существует необходимость сочетать индивидуализированный молекулярный мониторинг (NGS), многопараметрическую проточную цитометрию и рутинную оценку химеризма для оценки статуса MRD при AML.

- Профилактическую инфузию донорских лимфоцитов (DLI),
- Поддержание ремиссии с помощью таргетной терапии, эпигенетического

лечения, иммунологических подходов.

У пациентов с AML более высокого риска частота рецидивов все еще превышает 60%, что приводит к общей медиане безрецидивной выживаемости (DFS) <1 года (диапазон: 4-11 месяцев).

За исключением HSCT, ни одна поддерживающая терапия не продемонстрировала достаточной эффективности, чтобы считаться стандартом для AML.

Небольшие молекулы, такие как ингибиторы FLT3, гипометилирующие агенты или профилактические инфузии донорских лимфоцитов являются поддерживающей терапией.

Был достигнут некоторый прогресс в снижении безрецидивной смертности (NRM), но риск рецидива после HSCT существенно не снизился за последнее десятилетие.

Разъединение GvL и GvH путем ограничения нецелевого эффекта и повышения доступности мишеней для Т-клеток является желательным подходом

для снижения риска рецидива без увеличения риска GVHD. Мокравимод в настоящее время является единственным исследуемым препаратом, находящимся в стадии клинической разработки, с подходящим фармакологическим профилем и научным обоснованием для достижения этой цели.

HSCT и выживаемость, выживаемость без GVHD, без рецидивов (GRFS) в качестве конечной точки

Посттрансплантационная выживаемость в основном связана с рецидивом AML после HSCT, но безрецидивная смертность является значительной. Были исследованы различные стратегии для снижения рецидивов и, следовательно, улучшения OS.

Интенсивность доз режима подготовки является немаловажной, поскольку частота рецидивов является более высокой при пониженной интенсивности подготовки, при этом миелоаблативная подготовка улучшает выживаемость и снижает рецидивы. Однако влияние интенсивности доз может зависеть от геномики.

Блокада иммунных контрольных точек (CTLA4, PD1, PDL1 и т.д.), таргетные терапии (TKI), поддерживающие гипометилирующие агенты (HMA) и вакцины находятся на стадии исследований и могут быть ассоциированы с плохой переносимостью.

Целью терапии мокравимодом является сделать алло-HSCT такой же безопасной и простой, как аутологичная HSCT, при этом сохраняя эффект GvL аллогенной HSCT.

Эффективность HSCT оценивали с помощью GRFS, которая является комбинированной конечной точкой для оценки исследовательских лекарственных препаратов, предлагаемых в качестве дополнения к HSCT. Выживаемость без GVHD/без рецидивов (GRFS), при которой события включают острую GVHD 3-4 степени, хроническую GVHD, требующую системной терапии, рецидив или смерть в течение первого года после HSCT (Holtan et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jun;21(6):1029-36).

Совсем недавно рефрактерная GRFS (rGRFS) была предложена в качестве точной конечной точки для долгосрочной оценки HSCT. rGRFS рассчитывается аналогично обычной GRFS для лечения острой GVHD III–IV степени, хронической GVHD, требующей системного лечения, и рецидива/прогрессирования заболевания как события, за исключением того, что GVHD, которая разрешилась и не требовала системного лечения при последней оценке, была исключена как событие в rGRFS.

rGRFS является более точной, чем GRFS, для оценки мокравимода: смерть, рецидив или постоянная тяжелая GVHD.

Исследуемое лечение и программа разработки IMP

Заслуживающие внимания результаты доклинического исследования

KRP203 (мокравимод) представляет собой иммуномодулятор, который избирательно воздействует на рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P) посредством своего фосфорилированного активного метаболита. KRP203-фосфат является мощным агонистом S1P1 и S1P4 человека и мощным, но частичным агонистом hS1P3 и S1P5. Считается, что терапевтические эффекты обусловлены предотвращением рециркуляции эффекторных лимфоцитов из лимфатической ткани в чувствительные органы-мишени, такие как кишечник, кожа или ЦНС.

KRP203-фосфат индуцирует длительную и полную интернализацию S1P1, что делает эти клетки невосприимчивыми к S1P, лишая их обязательного сигнала к выходу из лимфоидных органов. KRP203 не ингибирует аллогенно-стимулированную пролиферацию Т-клеток в смешанных реакциях лимфоцитов (MLR), не проявляет гематологической цитотоксичности и не индуцирует апоптоз CD4⁺ Т-клеток в терапевтических концентрациях *in vitro*. KRP203 снижает количество лимфоцитов в периферической крови более чем на 80%.

Используя анализы нецелевого связывания, включающие GPCR, ионные каналы, переносчики, ядерные рецепторы и ферменты, были рассчитаны большие пределы безопасности по сравнению с предполагаемой концентрацией свободного KRP203-Р в плазме 7×10^{-3} нМ при максимальной предполагаемой дозе для человека 3 мг/сутки. Таким образом, маловероятно, что вторичные фармакологические эффекты будут возникать из-за неспецифической активации рецепторов в терапевтических дозах.

Фармакологические исследования безопасности не выявили значительных эффектов на дыхательную функцию у собак в дозах до 20 мг/кг (наибольшая протестированная доза) и не выявили значительных эффектов на бронхоконстрикторную реакцию, индуцированную провокационными агентами у крыс, предварительно получавших 3 мг/кг KRP203. За исключением некоторой пилоэрекции, никаких неблагоприятных нейрофармакологических эффектов у крыс не наблюдалось при дозах до 2000 мг/кг. В модели VEGF-индуцированной утечки из сосудов KRP203 оказался вазопротекторным (защитным барьером), при этом он умеренно снижал легочный эндотелиальный барьер после однократной пероральной дозы. Оценка фармакологической безопасности сердечно-сосудистой системы *in vitro* показала небольшой ингибирующий потенциал KRP203 в отношении каналов hERG (от 0,5 до 10 мкМ); однако активная часть не проявляла значительных эффектов вплоть до самой высокой протестированной концентрации, которая составляла 3 мкМ. В препарате папиллярной мышцы морской свинки с концентрациями 3 мкМ KRP203 или его фосфата не наблюдалось пролонгации APD. Никаких указаний на удлинение интервала QT не

наблюдалось у телеметрических собак или анестезированных морских свинок, но было показано, что KRP203 может снижать частоту сердечных сокращений (изолированное сердце кролика или морской свинки; экстраполированное воздействие $\geq 0,1$ мкМ) или повышать кровяное давление (собаки; экстраполированное воздействие $\geq 0,3$ мкМ). На основании имеющихся данных *in vitro* и *in vivo*, за исключением потенциала вызывать отрицательный хронотропный эффект и некоторого умеренного повышения артериального давления, нет никаких указаний на то, что KRP203 будет вызывать аритмию или удлинение интервала QT у человека.

После перорального введения [14C]KRP203 T_{max} радиоактивности составляла 7 часов и 9,3 часа у самцов крыс и собак, соответственно, что указывает на медленное всасывание. Распределение в крови радиоактивности, связанной с [14C]KRP203, зависело от вида животного, и было обнаружено высокое связывание [14C]KRP203 с белками плазмы у всех исследованных видов (~включая >99% в плазме человека). После внутривенного введения [14C]KRP203 радиоактивность легко распределялась в тканях крыс и собак с аналогичным объемом распределения ($V_{ss} = 8,0$ л/кг у крыс).

После перорального дозирования (0,5 мг/кг) [14C]KRP203 крысам Wistar связанный с соединением радиоактивный материал показал максимальную концентрацию в тканях через 8 и 24 часа после дозирования. Тканями с высокой степенью воздействия были печень и в меньшей степени почки, тонкий кишечник, надпочечники, легкие, селезенка и мезентериальные лимфатические узлы. Радиоактивность в тканях ЦНС (головной мозг, мозжечок и продолговатый мозг) была ниже, чем в плазме в течение 24 ч после однократного введения. Радиоактивность выводилась из этих тканей очень медленно, и связанная с [14C]KRP203 радиоактивность была в 5-6 раз выше в тканях ЦНС, чем в плазме через 168 ч после введения дозы. После 14-дневного многократного перорального приема [14C]KRP203 (0,5 мг/кг/день) общая радиоактивность накапливалась в большей степени в головном мозге по сравнению с плазмой и выводилась намного медленнее.

Исследования профиля метаболитов KRP203 *in vitro* показали, что в крови крыс, собак и людей только фосфорилированный KRP203 был обнаружен у всех видов с самой высокой скоростью образования в крови крыс, за которыми следовали кровь собак и людей. В гепатоцитах человека количественно фосфорилированный KRP203 был одним из наиболее заметных метаболитов.

Отношение фосфорилированного KRP203 к KRP203 в плазме *in vivo* у крыс достигало 45. Поскольку метаболические активности в отношении KRP203 в крови и гепатоцитах человека были ниже, чем у других видов, ожидается, что метаболический

клиренс KRP203 у человека будет ниже, чем у крысы и собаки. Используя тесты *in vitro*, KRP203 не показал соответствующего потенциала в отношении ингибирования активности изоферментов цитохрома P450 человека. KRP203 и KRP203-фосфат не продемонстрировали значительной индукции CYP3A4 через человеческий рецептор PXR до концентраций 6,15 мкМ и 50 мкМ, соответственно. KRP203 образует незначительные количества ковалентных аддуктов лекарственное средство-белок в гепатоцитах человека *in vitro*. Из-за обнаруженных низких уровней (68 пмоль/10⁶ клеток через 3 часа) маловероятно, что образование аддукта *in vitro* связано с клинически значимыми результатами при низких уровнях доз (например, ниже 10 мг).

Токсикокинетические данные по плазме собак после однократной и многократных доз (4 и 13 недели) продемонстрировали тенденцию к чрезмерной пропорциональности между воздействием и дозой при более высоких дозах для KRP203 и тенденцию к недостаточной пропорциональности при всех уровнях доз для KRP203-фосфата. У крыс наблюдалась очевидная пропорциональность между воздействием и дозой KRP203 и KRP203-фосфата после однократного и многократного введений. Отношения KRP203-фосфат/KRP203 (на основе AUC_{0-24ч}) 1,4-6,6 и 10,9-19,1 наблюдались у собак и крыс, соответственно. Не было никаких признаков накопления ни KRP203, ни KRP203-фосфата после повторного дозирования (4 и 13 недели) у собак, но воздействие увеличилось у крыс в 2-5 раз в конце 13-недельного лечения по сравнению с однократной дозой. Не было отмечено гендерных различий в воздействии как KRP203, так и KRP203-фосфата у крыс и собак.

Исследования острой токсичности показали, что KRP203 хорошо переносится вплоть до высоких уровней доз, приводя к летальному исходу только при пероральных дозах 1000 мг/кг у крыс или внутривенных дозах выше 50 мг/кг у крыс или мышей. Смертности не наблюдалось после однократного перорального введения у собак до 2000 мг/кг.

Исследования токсичности повторных доз на мышах (2 недели) выявили смертность у этого вида при дозах ≥ 45 мг/кг/сутки, в то время как у крыс и собак (до 26 и 52 недели, соответственно) летальность не наблюдалась вплоть до суточных доз 50 мг/кг и 15 мг/кг, соответственно. Как и ожидалось, исходя из фармакологического механизма действия, эффекты, связанные с обеднением лимфоцитов и характерными изменениями в лимфоидных органах, были отмечены у всех видов при всех уровнях доз, протестированных в исследованиях токсичности повторных доз. Помимо этих эффектов, основными органами-мишенями токсичности были легкие (мышы, крысы и собаки), печень (мышы и крысы) и почки (мышы).

Было показано, что легкие являются постоянным органом-мишенью у всех протестированных видов животных. В конце 13-, 26- и 52-недельных исследований на крысах и/или собаках не наблюдалось гистопатологических изменений при системных воздействиях, аналогичных тем, при которых наблюдались эффекты на легкие в 4-недельных исследованиях токсичности. Временная активация фагоцитирующих клеток и повышенная секреция растворимых маркеров этими клетками считается основным фактором, способствующим гипертрофии/гиперплазии гладких мышц.

Эффекты на печень (гиперплазия желчных протоков, задержка жидкости в желчных протоках (только у крыс), холангиофиброз и очаговый некроз) наблюдались у крыс и мышей, но не у собак. Показатели печени крыс существенно не ухудшились при продлении лечения с 4 до 26 недель.

В целом эффекты со стороны печени были легкими и проявлялись только при высоких дозах в некоторых исследованиях в сочетании с общими клиническими признаками (например, массой тела и потреблением пищи), что указывает на возможное превышение MTD. Кроме того, KRP203 не демонстрирует *in silico* структурные признаки токсичности в пользу побочных эффектов со стороны печени человека, и геномное профилирование печени в 2-недельном предварительном исследовании токсичности на крысах не выявили каких-либо изменений, связанных с гепатотоксичностью.

Почки представляли орган-мишень для токсичности только у мышей и только в 2-недельном исследовании при дозах ≥ 45 мг/кг. Поражения от минимальных до тяжелых отмечались у обоих полов и состояли из вакуолизации канальцев, дилатации, дегенерации, регенерации, гиалиновых вкраплений, гиалиновых цилиндров, увеличения числа митозов, гломерулярной дегенерации с фибриноидными отложениями и/или гломерулопатии.

Почечная недостаточность, скорее всего, была основной причиной смерти/состояния агонии в этом исследовании.

Никаких изменений в почках не наблюдалось в 13-недельном исследовании на мышцах вплоть до максимальной дозы 20 мг/кг, что приводила к системному воздействию (AUC_{0-24ч}) приблизительно 7250 нг·ч/мл.

Нет никаких доказательств генотоксического потенциала KRP203 или его фосфата по результатам двух тестов на генотоксичность *in vitro* (бактериальная мутация и хромосомная абберация) и исследования микроядер *in vivo* у мышей с KRP203.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и кроликах показали тератогенный потенциал и воздействие на репродуктивный тракт, приводящее к гибели эмбрионов и порокам развития при низких дозах (нет NOAEL в исследовании на крысах).

Никакого влияния на мужскую фертильность вплоть до максимальной дозы 20 мг/кг не наблюдалось в исследовании токсичности для репродуктивной системы или по данным гистопатологической оценки в 4- или 13-недельных исследованиях токсичности вплоть до самой высокой протестированной дозы.

Отсутствуют признаки нарушения местной переносимости, вызванного KRP203, в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении крысам или собакам до 26 или 13 недель, соответственно. В 26- и 52-недельных исследованиях токсичности на собаках расстройства желудочно-кишечного тракта с мягким/слизистым стулом и диареей возникали у самцов только при высоких дозах. KRP203 вызывает заметное раздражение глаз, но не раздражает кожу кролика и не обладает контактным сенсибилизирующим потенциалом.

В целом, завершенные на сегодняшний день доклинические исследования, не предоставили данных, которые исключали бы применение этого соединения в исследовательских клинических исследованиях.

Соответствующие клинические исследования и обоснование дозирования

В таблице 1 обобщены результаты клинических исследований с указанием количества субъектов, подвергнутых воздействию KRP203.

Всего 325 HV, а также 66 пациентов (27 пациентов с язвенным колитом, 10 пациентов с подострой кожной красной волчанкой и 29 пациентов с болезнью Крона) были включены в плацебо-контролируемые исследования KRP203, в которых KRP203 хорошо переносился, демонстрируя благоприятный профиль безопасности.

Клиническое исследование с применением KRP203 у пациентов, перенесших аллогенную HSCT по поводу гематологических злокачественных опухолей (исследование KRP203A2105), было завершено.

Таблица 1. Сводные данные завершенных исследований на людях

Исследование	Популяция (Кол-во включенных в исследование субъектов)	Субъекты, подвергнутые воздействию KRP203/ Плацебо	Название исследования	Доза/Частота введения/ Состав
Исследования здоровых добровольцев				
СКRP203A 2101	136+9	Часть 1:109/27 Часть 2: 9/0	Одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое исследование в параллельных группах	Однократные OS: 0,01, 0,03, 0,1 или 0,3 мг Однократные капсулы: 1, 2, 3, 4,5, 6, 9, 15, 25

			однократных нарастающих пероральных доз по оценке безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики KRP203 у здоровых субъектов	или 40 мг
СКРР203А 2102	60	45/15	Рандомизированное параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с временным лагом многократных нарастающих доз по оценке фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и переносимости KRP203 у здоровых субъектов	Капсулы: 0,3, 0,6, 1,2, 2,0 или 3,0 мг/сутки
СКРР203А 2103	56	41/15	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для изучения влияния двух разных режимов титрования дозы на исходный отрицательный хронотропный эффект KRP203 у здоровых субъектов	Капсулы: 0,3, 0,5, 0,6, 0,9, 1,2 или 2,0 мг/сутки
СКРР203С 101*	40+24	Часть 1: 32/8 Часть 2: 18/6	Одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование нарастающих однократных и многократных пероральных доз по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики KRP-203 у здоровых	Капсулы: Часть 1 исследования 0,3, 1,0, 2,0 или 3,0 мг Капсулы: Часть 2 исследования: 1,2 или 2,0 мг

			взрослых субъектов	
Исследования пациентов				
СКРР203А 2201	27	17/10	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для проверки концепции по оценке эффективности, безопасности и переносимости КРР203 у субъектов с умеренно активным рефрактерным язвенным колитом	Капсулы: 0,1, 0,4 или 1 мг повышение до 1,2 мг/сутки
СКРР203А 2202	10	8/2	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для проверки концепции по оценке эффективности и переносимости КРР203 у пациентов с активной подострой кожной красной волчанкой	Капсулы: 0,1, 0,4 или 1 мг повышение до 1,2 мг/сутки
КРР203С2 01	29	20/9	КРР-203 Поисковое исследование, Фаза II Исследование по оценке эффективности и безопасности у пациентов с активной болезнью Крона.	Один раз в день, пероральное введение во всех режимах Периоды титрования доз (дни с 1 по 12) дни с 1 по 4: КРР-203 0,3 мг или плацебо дни с 5 по 8: КРР-203 0,6 мг или плацебо дни с 9 по 12: КРР-203 0,9 мг или плацебо период с фиксированными

				дозами (со дня 13 и в последующие дни) KRP-203 1,2 мг или плацебо пероральный прием один раз в день.
KRP203A2105	25	23	Открытое исследование фазы Ib, состоящее из двух частей, по оценке фармакокинетики, безопасности, переносимости, фармакокинетики и эффективности (только в части 2) у пациентов, перенесших аллогенную HSCT по поводу гематологических злокачественных новообразований	В части I, 10 субъектов получали 3 мг KRP203 + CSA и в части II, 6 субъектов получали 1 мг KRP203 + CsA и 7 субъектов получали 3 мг + Tas

*проведено Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. на здоровых добровольцах из Японии

Исследование СКRP203A2105 у перенесших HSCT субъектов, имеющих гематологические злокачественные новообразования

Открытое исследование фазы Ib, состоящее из двух частей, по оценке фармакокинетики, безопасности, переносимости, фармакокинетики и эффективности (только в части 2) у пациентов, перенесших аллогенную HSCT, имеющих гематологические злокачественные новообразования.

- Часть 1 представляет собой открытое несравнительное исследование по изучению безопасности 3 мг/сутки KRP203, добавленного к стандартному лечению для профилактики GvHD (циклоспорин А (CsA)/метотрексат), у 10 пациентов, перенесших HSCT.

- Часть 2 представляет собой рандомизированное сравнительное открытое исследование для сравнения безопасности, эффективности и фармакокинетики 3 мг/сутки KRP203 в сочетании с такролимусом/метотрексатом с 1 мг/сутки KRP203 в сочетании с CsA/метотрексатом у 20 пациентов.

Исследуемая популяция состояла из субъектов мужского и женского пола, у которых было диагностировано гематологическое злокачественное новообразование и

которые были подходящими для стандартной аллогенной HSCT, где был доступен источник HLA-совместимых стволовых клеток. Такие злокачественные новообразования включали, но без ограничения, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), миелодиспластический синдром (MDS), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфомы маргинальной зоны и фолликулярные лимфомы, крупноклеточную лимфому, лимфобластную лимфому, лимфому Беркитта и другие лимфомы высокой степени злокачественности; лимфому из клеток мантийной зоны, лимфоплазмочитарную лимфому; пролимфоцитарный лейкоз или множественную миелому.

Часть 1 состояла из скринингового периода (дни с -50 до -2), момент включения в исследование (день -1), период лечения со дня 1 по день 111 с применением KRP203 и период последующего наблюдения, составляющий до 365 дней (с момента трансплантации). Субъекты посещали исследовательский центр в течение скринингового периода (приблизительно за 2-5 дней до момента включения в исследование) и получали исследуемый препарат в дозе 3 мг KRP203 один раз в день со дня 1 по день 111 вместе с циклоспорином А (CsA), назначаемым в качестве стандартного лечения (SOC) для профилактики GvHD. HSCT проводили на день 11. В дополнение к исследуемому лечению KRP203, мероприятия включали подготовку, стандартную профилактику GvHD, инфузию стволовых клеток, поддерживающую терапию до и после трансплантации, и обследование в период последующего наблюдения в соответствии с практикой учреждения. Субъекты оставались в госпитале в течение двух-пяти дней после того, как произошло приживание костного мозга. Последующие визиты в рамках исследования происходили амбулаторно или в стационаре, при необходимости, в зависимости от состояния здоровья субъекта.

Часть 2 состояла из скринингового периода (дни с -50 по -2), периода лечения со дня 1 по день 111 с применением KRP203 и визиты для последующего наблюдения. Миелоаблативную подготовку проводили в период между днем 2 и днем 10 в соответствии с SOC с применением химиотерапии. Субъектов, которые соответствовали критериям включения в исследование, рандомизировали для получения:

- 1 мг KRP203 один раз в день в течение 111 дней, и CsA давали в качестве SOC для профилактики GvHD, или
- 3 мг KRP203 один раз в день в течение 111 дней, и такролимус (Tas) давали в качестве SOC для профилактики GvHD.

Как и в части 1, HSCT проводили на день 11, все остальные процедуры/визиты были такими же, как и в части 1.

Исследование было прекращено досрочно по стратегическим соображениям. Это решение не было связано с какой-либо проблемой безопасности KRP203. Исследование было продолжено для субъектов, которые подписали форму информированного согласия на момент принятия решения о досрочном прекращении исследования, с сокращенным периодом последующего наблюдения для продолжающих участие в исследовании пациентов, при этом сохраняя надлежащее последующее наблюдение для оценки безопасности в течение шести месяцев после последней дозы KRP203.

В общей сложности в исследование было включено 25 субъектов, из которых 23 субъекта получали исследуемое лечение. Двое пациентов не получали исследуемого лечения из-за неподходящего донора и из-за непрохождения скрининга. В части I 10 субъектов получали 3 мг KRP203 + CSA, а в части II 6 субъектов получали 1 мг KRP203 + CsA и 7 субъектов получали 3 мг + Tас.

В целом, 14 из 23 субъектов завершили исследование, включая всех 10 субъектов в части I, и 3 из 6 субъектов в группе, получавшей 1 мг KRP203 + CsA, и 1 из 7 субъектов в группе, получавшей 3 мг + Tас, соответственно, в части II.

Основной причиной прекращения исследования был отзыв согласия на участие в исследовании (n=14, 17%), затем следовали нежелательные явления (AE) (n=3, 13%) и смерть (n=2, 9%).

Наиболее частые нежелательные явления

Часть 1

В целом, все субъекты в Части 1 сообщали о нежелательных явлениях после 30 дней исследуемого лечения, девять субъектов сообщали о нежелательных явлениях в период до 30 дней после трансплантации и семь субъектов сообщали о нежелательных явлениях в период после начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией.

Большинство нежелательных явлений были связаны с желудочно-кишечными расстройствами системно-органный класса (6, 60%) с начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией. С момента трансплантации до 30 дней после трансплантации наиболее частыми затронутыми системно-органными классами были желудочно-кишечные расстройства (7, 70%), нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения (4, 40%), сосудистые нарушения (3, 30%), нарушения со стороны иммунной системы (3, 30%) и нарушения со стороны нервной системы (3, 30%). Наиболее частые нежелательные явления относились к нарушениям со стороны иммунной системы (10, 100%), общим нарушениям, реакциям в месте введения (6, 60%), а также к инфекционным и паразитарным заболеваниям (5, 50%) через 30 дней после

трансплантации.

С момента начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией наиболее частыми нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух субъектов) были рвота (4, 40%), тошнота (2, 20%) и брадикардия (2, 20%). Явления брадикардии (2, 20%), артериальной гипертензии (1, 10%) и остановки синусового узла (1, 10%) были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением.

От трансплантации до 30 дней после трансплантации наиболее частыми нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух субъектов) были рвота (6, 60%), тошнота (2, 20%), острая GvHD в кишечнике (3, 30%), плевральный выпот (2, 20%) и синдром повышенной проницаемости капилляров (2, 20%). Из этих явлений, явления плеврального выпота (2, 20%) и синдрома повышенной проницаемости капилляров (2, 20%) были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением.

Через 30 дней после трансплантации наиболее частыми нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух пациентов) были хроническая GvHD (7, 70%), хроническая GvHD в печени (5, 50%), периферические отеки (4, 40%), острая GvHD в коже, острая GvHD в кишечнике и хроническая GvHD в коже (3, 30% каждая), затем диарея, тошнота, сыпь, отек век и хроническая GvHD в кишечнике (2, 20% каждая). Из них явление периферического отека (2, 20%) было заподозрено исследователем в связи с исследуемым лечением.

Часть 2

Все субъекты (13 [100%]), рандомизированные в части 2 в обеих лечебных группах, испытали по меньшей мере одно нежелательное явление с момента начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией, с момента трансплантации до 30 дней после трансплантации, и через 30 дней после трансплантации.

С момента начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией тремя основными затронутыми системно-органными классами (в обеих группах лечения 1 мг KRP203 + CsA и 3 мг KRP203 + Tac) были желудочно-кишечные расстройства, результаты лабораторных и инструментальных исследований, и общее расстройство и реакции в месте введения. До 30 дней после трансплантации тремя главными системно-органными классами были сосудистые нарушения, а также желудочно-кишечные расстройства и результаты лабораторных и инструментальных исследований. Через 30 дней после трансплантации большинство (три первых) нежелательных явления относились к нарушениям со стороны иммунной системы, инфекциям и паразитарным заболеваниям системно-ограниченного класса, а также к общим нарушениям и реакциям на введение.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух субъектов в группе лечения 1 мг KRP203 + CsA или 3 мг KRP203 + Tac), о которых сообщалось с момента начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией, были тошнота, рвота, увеличение веса, повышение уровня креатинина в крови и диарея. Из них явление повышения уровня креатинина в крови у одного субъекта (группа лечения 1 мг KRP203 + CsA) было заподозрено исследователем в связи с исследуемым лечением.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух субъектов в группе лечения 1 мг KRP203 + CsA или 3 мг KRP203 + Tac), о которых сообщалось с момента трансплантации до 30 дней после трансплантации, были рвота, стоматит, гипертензия, тромбоцитопения, боль в спине, боль в костях, повышение С-реактивного белка, диарея и гипомagneмизация. Из них появление С-реактивного белка у двух субъектов (группа лечения 1 мг KRP203 + CsA) и появление гипертензии (группа лечения 3 мг KRP203 + Tac) были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух субъектов в группе лечения 1 мг KRP203 + CsA или 3 мг KRP203 + Tac), о которых сообщалось через 30 дней после трансплантации, были хроническая GvHD, периферический отек, острая GvHD в коже, острая GvHD в кишечнике, повышенный уровень ALT, диарея и кандидоз полости рта. Из них появление периферического отека у одного субъекта (группа, получавшая 1 мг KRP203 + CsA) и повышение уровня ALT у двух субъектов (по одному в группах, получавших 1 мг KRP203 + CsA и 3 мг KRP203 + Tac) были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением.

Смертельные исходы и другие серьезные или клинически значимые нежелательные явления

В целом, семь смертей было зарегистрировано во время исследования, в течение одного года и в течение длительного периода наблюдения. Три субъекта умерли из-за серьезных нежелательных явлений 3 или 4 степени, таких как аспирационная пневмония, печеночная недостаточность и болезнь Ходжкина.

Печеночная недостаточность и болезнь Ходжкина были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением. Однако независимый патологоанатом и комитет по мониторингу данных также рассмотрели случай печеночной недостаточности и на основании результатов гистопатологического исследования пришли к выводу, что повреждение печени скорее было вызвано аллоиммунным гепатитом совместно с острой GvHD (и, таким образом, печеночная недостаточность вряд ли была связана с KRP203). Что касается болезни Ходжкина, исследователь подозревал связь между болезнью Ходжкина и KRP203. По мнению исследователя, KRP203 в качестве иммунодепрессанта

мог снизить эффект GVL, что могло привести к рецидиву основного гематологического заболевания.

Серьезные или клинически значимые нежелательные явления

Часть 1

Один субъект (10%) сообщил о серьезном нежелательном явлении в виде рвоты с момента начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией.

Два субъекта (20%) сообщили о трех серьезных нежелательных явлениях: острой GvHD, одышке и увеличении массы тела после трансплантации до 30 дней после трансплантации.

Через 30 дней после трансплантации наблюдался резкий всплеск числа серьезных нежелательных явлений. Четыре субъекта (40%) сообщили о серьезных нежелательных явлениях системно-органных классов, в основном, об общих расстройствах и реакциях в месте введения (3, 30%), инфекционных и паразитарных заболеваниях (2, 20%) и доброкачественных, злокачественных и неуточненных новообразованиях (включая кисты и полипы) (2, 20%). Ни одно из серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано более чем у одного субъекта в течение этого периода времени.

Часть 2

С момента начала лечения до момента непосредственно перед трансплантацией не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Один субъект (10%) в группе лечения 1 мг KRP203 + CsA сообщил о двух серьезных нежелательных явлениях в виде блефарита и кистозного макулярного отека в период с момента трансплантации до 30 дней после трансплантации.

Через 30 дней после трансплантации произошел резкий всплеск числа серьезных нежелательных явлений, в основном обусловленных явлениями GvHD. Наиболее частыми сообщаемыми серьезными нежелательными явлениями (по меньшей мере у двух субъектов в Части 2) были острая GvHD в кишечнике (3, 23%), диарея (2, 15%) и общее ухудшение физического здоровья (2, 15%).

Серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым лекарственным средством

Часть 1

Три серьезных нежелательных явления: кистозный макулярный отек, одышка при физической нагрузке и периферический отек были зарегистрированы у одного субъекта (10%) через 30 дней после трансплантации, которые были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением. Все эти явления были легкой степени тяжести.

Часть 2

Два серьезных нежелательных явления: блефарит (2-я степень) и кистозный макулярный отек (3-я степень), зарегистрированные у одного субъекта (17%) в группе лечения 1 мг KRP203 + CsA в период после трансплантации до 30 дней после трансплантации, были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением.

Через 30 дней после трансплантации 4 субъекта (31%) сообщили о пяти серьезных нежелательных явлениях, которые были заподозрены исследователем в связи с исследуемым лечением; 1 (8%) случай каждого из фебрильной аплазии костного мозга (степень 3), печеночной недостаточности, болезни Ходжкина (степень 3), ишемии желтого пятна (степень 3) и ишемии сетчатки (степень 3).

Нежелательные явления, приводящие к прекращению приема исследуемого лекарственного средства

В целом, у двух (29%) субъектов в группе 3 мг KRP203 + CsA, у двух субъектов (33%) в группе 1 мг KRP203 + CsA и у одного субъекта (14%) в группе 3 мг KRP203 + Tac были нежелательные явления, которые привели к прекращению приема исследуемого лекарственного средства. Все явления, которые привели к прекращению приема исследуемого лекарственного средства, предположительно были связаны с исследуемым лечением, за исключением двух серьезных явлений, таких как одышка и увеличение веса в части 1.

Преимущества изобретения

Для пациентов с острым миелоидным лейкозом высокого риска аллогенная HSCT остается единственным вариантом излечения. Данный протокол предлагает этим пациентам возможность получить многообещающее дополнительное лечение, которое улучшает общую выживаемость и/или выживаемость без рефрактерной GVHD, без рецидивов (rGRFS), и/или качество жизни, связанное с HSCT. Ожидаемые преимущества основаны на результатах предыдущих испытаний фазы Ib CKRP2032105.

Как показано на фигуре 1, частота легкой хронической GVHD снижается у пациентов, которые получали 3 мг KRP203 и циклоспорин А, по сравнению с пациентами, которые получали 3 мг KRP203 и такролимус или 1 мг KRP203 и циклоспорин А. Кроме того, у пациентов, получавших 3 мг KRP203 и циклоспорин А, начало умеренной хронической GVHD задерживалось по сравнению с другими группами лечения (см. фигуру 3). Частота рецидивов среди пациентов, получавших 3 мг KRP203 и циклоспорин А, ниже по сравнению с пациентами, получавшими 3 мг KRP203 и такролимус или 1 мг KRP203 и циклоспорин А. В совокупности эти первые данные, полученные для человека, обосновывают долгосрочное применение 3 мг KRP203 в течение периода более 111 дней для отсрочки возникновения хронической GVHD и предупреждения рецидива основного

заболевания у пациентов с AML, перенесших HSCT.

Оценка потенциальных рисков и пользы, и управление рисками

Ожидаемые риски основаны на клиническом опыте применения мокравимода, и не ожидается, что они превысят ожидаемую пользу. Субъекты будут тщательно и четко проинформированы о бремени участия в этом клиническом исследовании: частоте скрининговых визитов и визитов последующего наблюдения, продолжительном пребывании в госпитале, а также о любых незапланированных визитах, которые могут потребоваться. Субъекты также будут проинформированы о частоте проведения анализов крови и взятия образцов костного мозга, и им будет предложено тщательно изучить всю информацию, прежде чем принять решение об участии в исследовании. Субъекты будут находиться под пристальным наблюдением на предмет возникновения каких-либо значительных клинических событий, и лечение будет продолжаться только в том случае, если это будет сочтено безопасным и целесообразным. Ранняя клиническая разработка мокравимода продемонстрировала, что его применение в целом является безопасным и хорошо переносится, что может оправдать оценку его применения в настоящем исследовании Фазы IIb. Данные, полученные в ходе исследования фазы IIb, также показали, что мокравимод обладает потенциальной терапевтической активностью у пациентов с AML.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Цели

Целью данного исследования является сравнение безопасности и эффективности мокравимода по сравнению с контролем в качестве дополнительного лечения к аллогенной HSCT у пациентов с острым миелоидным лейкозом. Дополнительной целью исследования является сравнение влияния двух методов лечения по качеству жизни.

Первичные цели

Оценить влияние мокравимода на рецидив и GVHD в качестве дополнительного лечения к HSCT с целью повышения безопасности и эффективности HSCT. HSCT проводят с HLA-совместимым родственным донором или неродственным донором у субъектов с AML в первой (CR1) или последующей полной морфологической ремиссии (CR2).

Вторичные цели

Оценить влияние мокравимода на общую выживаемость через 2 года, выживаемость без прогрессирования заболевания через 2 года и качество жизни.

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой исследования является выживаемость без

рефрактерной GVHD, без рецидивов (rGRFS).

rGRFS определяется как время от рандомизации до того, что произойдет первым:

- острая болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) III/IV степени, рефрактерная по меньшей мере к 2 линиям терапии,
- обширная хроническая GVHD, рефрактерная к системной иммуносупрессивной терапии,
- рецидив заболевания,
- смерть.

Эта комбинированная конечная точка отражает как безопасность, так и эффективность. Комбинированные конечные точки, такие как GRFS, подтверждают, что частота различных критических событий является важной с клинической точки зрения при тестировании новых методов лечения.

rGRFS рассчитывается аналогично обычной GRFS для лечения острой GVHD III-IV степени, хронической GVHD, требующей системного лечения, и рецидива/прогрессирования заболевания как событий, за исключением того, что GVHD, которая разрешилась и не требовала системного лечения при последней оценке, была исключена как событие в rGRFS.

Вторичные конечные точки

Ключевой вторичной конечной точкой исследования является общая выживаемость.

Общая выживаемость (OS) определяется как время от рандомизации до смерти по любой причине. Другими вторичными конечными точками для оценки эффективности являются выживаемость без прогрессирования (PFS) и кумулятивная частота рецидивов. PFS определяется как время от рандомизации до рецидива заболевания или смерти по любой причине. Кумулятивная частота рецидивов определяется как частота морфологических или клинических рецидивов с момента рандомизации.

Вторичными конечными точками оценки безопасности являются:

- Частота макулярного отека
- Частота нарушения функции печени, приводящего к снижению дозы/прекращению лечения
- Частота тяжелой брадикардии
- Частота посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания
- Частота тяжелых инфекционных осложнений вирусных,

бактериальных и грибковых заболеваний, включая EBV/CMV, и частота превентивного, направленного на излечение применения противовирусной терапии

- Кумулятивная частота нежелательных явлений 3-5 степени согласно NCI CTCAE.

Вторичные конечные точки для исследовательских целей представляют собой:

- Время приживления
- Время до острой GvHD
- Кумулятивную частоту острой GVHD II-IV и III-IV степени за один год
- Время до хронической GvHD
- Кумулятивную частоту умеренной и тяжелой хронической GvHD за один год
- Кумулятивную частоту хронической GvHD, требующей системной иммуносупрессивной терапии через 1 год
- Титры антител в ответ на вакцинацию против гриппа
- Медиана продолжительности и средняя доза для профилактики GvHD циклоспорина А в мг/кг/сутки в течение первого года лечения
- Частота сопутствующей терапии и кумулятивная доза кортикостероидов в течение первого года лечения
- Частота сопутствующей терапии и кумулятивная доза руксолитиниба в течение первого года лечения
- Кумулятивная частота инфекций 2-5 и 3-5 степени согласно NCI CTCAE.

Другие конечные точки

Оценка качества жизни проводится с помощью опросника с первичной конечной точкой через 12 месяцев.

Опросник Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (FACT-BMT, версия 4), краткая форма опросника о состоянии здоровья из 36 пунктов (SF-36, версия 2) и перечень симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) будут вестись на этапе скрининга, на 3-м, 6-м, 12-м и 24-м месяцах при условии наличия утвержденных переводов на местный язык.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий дизайн

Это рандомизированное контролируемое многоцентровое открытое исследование фазы IIb, в котором сравниваются две параллельные группы. После подписания информированного согласия в общей сложности около 160 субъектов будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо мокравимода в сочетании с профилактикой GVHD на основе CsA и MTX в активной группе, либо стандартного лечения без мокравимода в контрольной группе.

Рандомизация будет использовать минимизацию, чтобы сбалансировать группы лечения в отношении статуса полной ремиссии (CR1 против CR2) и центра. Стохастическая процедура назначения лечения будет использована таким образом, чтобы назначение лечения было случайным для всех субъектов, включенных в исследование.

Субъекты, рандомизированные в группу мокравимода, будут получать 3 капсулы по 1 мг один раз в день, начиная со дня -11 до HSCT, в течение 12 месяцев или до тех пор, пока не будут постепенно снижены дозы всех иммунодепрессантов и не будет завершена отмена препарата в течение по меньшей мере 4 недель.

Субъектам, которые завершат 1-й год лечения, будет предложено продолжить получение исследуемого лечения в течение дополнительного года в открытых условиях.

Все пациенты будут находиться под наблюдением в течение 24 месяцев после HSCT.

Исследование разработано для подтверждения результатов несравнительного клинического исследования фазы IIa при гематологических злокачественных новообразованиях и для сравнения результатов лечения пациентов, получавших мокравимод в качестве дополнительной терапии к HSCT, с контрольной группой пациентов, получавших аналогичную терапию без мокравимода. Исследование направлено на демонстрацию превосходства в группе мокравимода по сравнению с контрольной группой.

ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа пациентов, включенная в исследование

Субъекты мужского или женского пола в возрасте 18-75 лет с AML в полной ремиссии (CR1, CR2), которые подходят для HSCT, собранных из периферической крови родственного донора или совместимого неродственного донора. В общей сложности планируется рандомизировать 160 пациентов, и для включения в исследование планируется набор участников из 60 центров в Европе, Израиле и Северной Америке.

Критерии включения

Каждый пациент должен соответствовать следующим критериям для включения в данное исследование:

- Субъекты с диагнозом AML и родственными новообразованиями-предшественниками в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза), включая вторичный AML после предшествующего гематологического заболевания (например, миелодиспластического синдрома) и связанный с терапией AML

- Планируется, что субъект пройдет аллогенную HSCT от полностью совместимого родственного донора или неродственного донора с совпадением 8/8 по HLA-A, -B, -C и DRB1, как определено с помощью ДНК-типирования с высоким разрешением, при этом источником стволовых клеток является мобилизованная периферическая кровь, полученная с помощью афереза у совместимого донора. Минимальная рекомендуемая доза клеток CD34+ в трансплантате должна составлять $2 \times 10^6/\text{кг}$, и рекомендуемая целевая доза должна составлять $5 \times 10^6/\text{кг}$

- Субъекты с AML в первой цитоморфологической ремиссии (CR1) и неблагоприятной классификацией ELN или субъекты в последующей цитоморфологической ремиссии (CR2).

CR определяется как клиренс лейкоза ($< 5\%$ бластов костного мозга и отсутствие циркулирующих периферических бластов) в сочетании с нормальными значениями абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствием экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствием необходимости в повторных переливаниях крови.

CRi определяется как соответствие всем критериям CMR, за исключением абсолютного числа нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$ или числа тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$.

- Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 месяцев на момент скрининга

- Функциональный статус по Карновски (KPS) $\geq 70\%$
- Мужчина или женщина, возраст ≥ 18 лет и ≤ 75 лет
- Субъекты ≥ 65 лет должны иметь оценку по шкале Sordog ≤ 3
- Способность и желание предоставить письменное информированное согласие и соблюдать протокол и процедуры исследования

- Для женщин детородного возраста, ведущих активную половую жизнь, и мужчин, вступающих в половой контакт с женщиной детородного возраста: готовность использовать надежные методы контрацепции (оральные контрацептивы, внутриматочные спирали,

гормональные имплантаты, противозачаточные инъекции или воздержание) во время участия в исследовании.

Женщина считается способной к деторождению после менархе и до наступления постменопаузы, если только она не бесплодна навсегда. Женщины считаются находящимися в постменопаузе и неспособными к деторождению, если у них была естественная (спонтанная) аменорея в течение 12 месяцев с соответствующим клиническим профилем (например, соответствующий возраст, наличие вазомоторных симптомов в анамнезе) или хирургическая двусторонняя овариэктомия (с гистерэктомией или без нее) или перевязка маточных труб не менее шести недель назад. В случае одной только овариэктомии, только когда репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов, она считается неспособной к деторождению.

- Принадлежность к национальной системе медицинского страхования (в соответствии с применимыми местными требованиями)

Критерий исключения

Пациенты, которые соответствуют любому из следующих критериев, будут исключены из исследования:

- Субъекты, ранее перенесшие аллогенную HSCT или реципиенты трансплантата солидного органа
- Субъекты с острым промиелоцитарным лейкозом
- Диагноз любого предшествующего или сопутствующего злокачественного новообразования является критерием исключения, за исключением случаев, когда субъект завершил лечение (химиотерапия и/или хирургическое вмешательство и/или радиационная терапия) с намерением излечить это злокачественное новообразование по меньшей мере за 6 месяцев до набора
- Бластный криз хронического миелоидного лейкоза
- Сопутствующее тяжелое и/или неконтролируемое заболевание, включая:
 - Клинически значимый легочный фиброз
 - Туберкулез, за исключением в анамнезе успешного лечения туберкулеза или в анамнезе профилактического лечения после положительной кожной реакции PPD
 - Пациенты, получающие постоянную (ежедневную) терапию астмы
 - Пациенты с любыми другими типами клинически значимого

бронхообструктивного заболевания

- Неконтролируемый сахарный диабет по оценке исследователя или диабет, осложненный поражением органов, таким как диабетическая нефропатия или ретинопатия
- Неконтролируемое припадочное расстройство
- Неконтролируемая депрессия или суицидальные попытки/мысли в анамнезе
- Сердечная дисфункция, определяемая по:
 - Инфаркту миокарда в течение последних 3 месяцев до включения в исследование, или
 - Снижению функции левого желудочка с фракцией выброса <40% по данным измерения путем сканирования с множественными воротами (MUGA) или эхокардиограммы (эхо) в течение 28 дней до скрининга, или
 - Наличию в анамнезе или в данный момент стабильной или нестабильной ишемической болезни сердца (ИБД), миокардита или кардиомиопатии, или
 - Застойной сердечной недостаточности класса II-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), или
 - Нестабильной сердечной аритмии, включая наличие в анамнезе или в данный момент симптоматической брадикардии,
 - Частоте сердечных сокращений в покое (физический осмотр или ЭКГ в 12 отведениях) <60 ударов минуту
 - Наличие в анамнезе или согласно текущему диагнозу отклонений ЭКГ, указывающих на значительный риск для безопасности, таких как: сопутствующие клинически значимые сердечные аритмии, т.е. устойчивая желудочковая тахикардия, наличие клинически значимого нарушения сердечной проводимости, включая синдром слабости синусового узла или синоатриальную блокаду сердца, клинически значимую АВ-блокаду, блокаду ножки пучка Гиса или интервалы QTc в покое (предпочтительно Фридерисии, но допускается Базетта) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин при скрининге или исходной ЭКГ
 - Наличию в анамнезе или в данный момент симптоматической аритмии или аритмии, требующей лечения, или иным образом имеющей клиническое значение

- Неконтролируемой артериальной гипертензии; в случае контролируемой гипертензии лекарственная терапия должна быть стабильной в течение трех (3) месяцев до исходного визита
- Лечению лекарственными средствами, нарушающими сердечную проводимость (например, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов типа верапамила и дилтиазема, или сердечными гликозидами)
- Одновременному применению агентов, которые, как известно, удлиняют интервал QT, за исключением случаев, когда их прием может быть окончательно прекращен на время исследования
- Лечению хинидином
- Наличие в анамнезе обмороков, предполагаемо сердечного происхождения
- Наличие в анамнезе семейного синдрома удлиненного интервала QT или наличие в известном семейном анамнезе пируэтной желудочковой тахикардии
- Легочная дисфункция, определяемая по насыщению кислородом $< 90\%$ при комнатном воздухе. Исследование функции внешнего дыхания (PFT) требуется только в случае симптоматических или ранее известных нарушений в течение 28 дней до скрининга - при функции легких $< 50\%$, скорректированной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и объему форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1)
- Значительное заболевание печени или повреждение печени, злоупотребление алкоголем в анамнезе, хронические заболевания печени или желчевыводящих путей
 - Дисфункция печени, определяемая по AST и/или ALT $> 5 \times \text{ULN}$
 - Нарушение функции почек с уровнем креатинина в сыворотке $> 2,0$ мг/дл (176 мкмоль/л)
- Вакцинация живыми аттенуированными вакцинами в течение 4 недель до скрининга
- Иммунодепрессанты при сопутствующем заболевании. Субъекты должны быть в состоянии отказаться от преднизолона или других иммунодепрессантов в течение как минимум 3 дней до начала лечения в исследовании

- История инсульта или внутримозгового кровоизлияния в течение 6 месяцев до скрининга
- Активные инфекции (вирусные, бактериальные или грибковые), требующие специфического лечения. Острая противоишемическая терапия должна быть завершена в течение 14 дней до лечения в рамках исследования
- Вирус иммунодефицита человека (HIV) в анамнезе или активная инфекция вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV), определяемая как положительный результат на антитела к HIV, поверхностный антиген гепатита В или гепатита С
- Наличие в анамнезе предшествующего злокачественного новообразования, подвергнутого лечению или нет, в течение последних 5 лет, независимо от наличия признаков местного рецидива или метастазов, за исключением локализованной базально-клеточной карциномы кожи или рака шейки матки *in situ*
- Текущая сопутствующая химиотерапия, радиационная терапия или иммунотерапия
- Серьезная операция в течение 4 недель до скрининга или серьезная рана, которая не полностью зажила
- Положительный тест на беременность или грудное вскармливание субъекта (только женщины детородного возраста)
- Расчетная вероятность выживания менее 3 месяцев
- Известная аллергия на любой из компонентов моноклонального (например, вспомогательное вещество)
- Любые противопоказания для профилактики GVHD циклоспорином А или метотрексатом
- Диагностика макулярного отека во время скрининга. Пациенты с макулярным отеком в анамнезе будут допущены к участию в исследовании при условии отсутствия у них макулярного отека при офтальмологическом осмотре при скрининге
- Участие в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 4 недель до включения в исследование или участие в сопутствующем интервенционном клиническом исследовании
- Любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, делает пациента или донора неподходящим для исследования

- Субъекты, к которым применена мера правовой защиты (опека, попечительство или обеспечение справедливости) и/или неспособность или нежелание соблюдать требования и процедуры данного исследования

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ

Идентификация исследуемого лекарственного препарата (ИМР) и сопутствующих неисследуемых лекарственных препаратов (НИМР)

Исследуемый лекарственный препарат (ИМР) представляет собой мокравимод.

Активное вещество ИМР: 2-амино-2-[2-[2-хлор-4-[[3-(фенилметокси)-фенил]тио]фенил]этил]-1,3-пропандиола гидрохлорид

Описание исследуемого препарата

Все пациенты, участвующие в исследовании, будут получать мокравимод по схеме: 3 капсулы в день перорально, начиная со дня -11, в течение 1 года после HSCT.

Неисследуемые лекарственные препараты (НИМР) представляют собой лекарственные препараты, используемые в HSCT для подготовки, профилактики GVHD и профилактики инфекционных осложнений, и являются коммерчески доступными под различными торговыми марками для применения у человека.

Дозирование и введение

Мокравимод составлен в виде твердых желатиновых капсул и представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением для перорального введения. Твердые желатиновые капсулы содержат порошок от белого до почти белого цвета в непрозрачной розовой (Шведский оранжевый) капсуле размера № 4.

Твердую желатиновую капсулу вводят по схеме: 3 капсулы в день перорально, начиная со дня -11 до HSCT и в течение 1 года после HSCT.

Подготовка/ Обработка/ Хранение/ Учет

В этом исследовании отслеживаемость мокравимода определяется как возможность найти и идентифицировать каждую отдельную единицу мокравимода на любом этапе от хранения до распределения субъекту или утилизации. Это также подразумевает возможность идентифицировать субъекта в месте проведения исследования, а также возможность найти и идентифицировать все соответствующие данные, относящиеся к продуктам и материалам, вступающим в контакт с мокравимодом.

Учет мокравимода будет задокументирован в центрах проведения исследования. Подробные инструкции по процессу учета содержатся в Руководстве по фармацевтике.

В соответствии с международными рекомендациями спонсор будет вести учет всех продуктов, отпускаемых по всему миру. Все отходы, которые использовались для приготовления мокравимода на производственном объекте и на испытательном полигоне,

будут постоянно уничтожаться в соответствии с местным законодательством.

Отслеживание субъектов обеспечивается путем документирования личности субъектов, включая номер субъекта, в центре проведения исследования. Идентификационные данные субъектов защищены и идентифицируются только с помощью кодовых номеров, которые могут быть связаны с их полными личными данными в центре проведения исследования. Отслеживание партий мокравимода от производства до отправки в клинические учреждения обеспечивается процедурами Контрактной производственной организации. Отслеживание мокравимода в центре проведения исследования обеспечивается путем ведения журнала учета мокравимода.

Состав, внешний вид, упаковка и маркировка

Мокравимод выпускается в виде твердых желатиновых капсул для перорального применения в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением. Капсулы помимо действующего вещества содержат следующие стандартные фармакопейные эксципиенты: маннит; микрокристаллическую целлюлозу/целлюлозу, микрокристаллическую; натрия крахмала гликолят; стеарат магния и коллоидный диоксид кремния/диоксид кремния; коллоидный безводный.

Твердые желатиновые капсулы содержат порошок от белого до почти белого цвета в непрозрачной розовой (Шведский оранжевый) капсуле размера № 4.

Упаковка представлена в виде флаконов HDPE, при этом каждый флакон содержит 30 капсул, т.е. лечение в течение 10 дней.

Хранение и стабильность препарата

Имеющиеся данные о стабильности показывают, что твердые желатиновые капсулы мокравимода 1 мг, хранящиеся при 5°C/относительной влажности окружающей среды, являются стабильными в течение 48 месяцев при упаковке во флаконы HDPE и являются стабильными в течение 24 месяцев при упаковке в блистерные упаковки из PVC/PCTFE/PVC (Aclar).

Кроме того, твердые желатиновые капсулы мокравимода 1 мг являются стабильными в течение 36 месяцев во флаконах HDPE при хранении при 25°C/60% относительной влажности. Лекарственный препарат является также стабильным в течение 6 месяцев случае упаковки в оба флакона HDPE при 40°C/75% относительной влажности.

Предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты и терапия

Все сопутствующие рецептурные лекарственные препараты, используемые во время исследования в дополнение к исследуемому препарату, будут считаться сопутствующими. Следующие сопутствующие лекарственные препараты должны быть зарегистрированы в электронной форме в анамнезе болезни (eCRF):

- лекарственные препараты для лечения GVHD;
- лекарственные препараты для лечения инфекций, включая профилактическое или превентивное применение противoinфекционных лекарственных препаратов;
- лекарственные препараты для лечения рецидива заболевания;
- лекарственные препараты для лечения других зарегистрированных нежелательных явлений (АЕ);
- посттрансплантационное профилактическое применение иммуносупрессивных лекарственных препаратов, за исключением циклоспорина А и метотрексата в группе мокравимода;
- лекарственные препараты для профилактики нежелательных явлений (АЕ), вызванных подготовкам;
- дополнительная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
- инфузии донорских лимфоцитов;
- гемопоэтические факторы роста;
- вакцинации.

Посттрансплантационную иммуносупрессивную терапию кортикостероидами при отсутствии GVHD следует избегать, если нет медицинских показаний.

Субъекты в группе мокравимода будут придерживаться иммуносупрессивного режима на основе циклоспорина А и метотрексата для профилактики GVHD в течение приблизительно 6 месяцев. Постепенное снижение дозы и отмена будут проводиться в соответствии с внутренней практикой клинического центра.

Посттрансплантационная профилактика GVHD, отличная от циклоспорина А и метотрексата, не разрешается в группе мокравимода.

Для предупреждения инфицирования цитомегаловирусом (CMV) пациентам с CMV-положительным статусом или имеющим CMV-положительного донора может быть назначено профилактическое лечение, включающее ганцикловир, валганцикловир, летермовир и фоскарнет, и все пациенты будут подвергаться регулярному мониторингу с помощью количественной PCR.

В случае профилактического лечения CMV рекомендуется следующий режим дозирования (день 0 является днем HSCT):

- со дня -9 по день -2: ганцикловир 5 мг/кг IV каждые 12 часов;
- со дня 4 по день 20: фоскарнет 90 мг/кг IV каждые 24 часа;
- со дня 21 по день 100: валганцикловир 900 мг PO (перорально)

ежедневно 5 дней в неделю или ганцикловир 5 мг/кг IV каждые 24 часа 5 дней в неделю;

- дозировку следует корректировать в зависимости от функции почек.

Если количественные уровни вирусной ДНК превышают установленный порог для лечения CMV (установленный для каждого исследовательского центра перед участием в исследовании), пациентов следует лечить превентивно ганцикловиром (рекомендуемая доза 5 мг/кг IV каждые 12 ч) или валганцикловиром (рекомендуемая доза 900 мг PO два раза в день).

Для предупреждения инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барра (EBV), пациенты, которые являются EBV-положительными или имеют EBV-положительного донора, должны подвергаться регулярному мониторингу с помощью количественной PCR с последующим адекватным (превентивным) лечением при необходимости. Если количественные уровни вирусной ДНК превышают установленный порог для лечения EBV (устанавливаемый для каждого исследовательского центра перед участием в исследовании), пациентов следует лечить ритуксимабом. Также рекомендуется начинать лечение ритуксимабом, если у пациента, который был EBV-положительным в прошлом, наблюдается увеличение лимфатических узлов, даже если результат PCR в отношении EBV является низким или отрицательным.

Рекомендуется следующая схема:

- сразу же после обнаружения роста ДНК EBV начинают вводить ритуксимаб (анти-CD20) 375 мг/м² внутривенно один раз в неделю до тех пор, пока результат PCR в отношении EBV не станет отрицательным;
- если на основании клинических симптомов имеется подозрение на посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD), следует провести компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и таза, а также аспирацию и биопсию костного мозга и, по возможности, биопсию лимфатических узлов. Если по результатам компьютерной томографии, исследований костного мозга и лимфатических узлов выявляют PTLD, ритуксимаб повторяют еженедельно в течение как минимум 2 недель.

Профилактика других вирусных, грибковых и бактериальных заболеваний будет проводиться в соответствии с местными внутренними принципами.

Учитывая, что предполагается, что KRP203 метаболизируется в печени с участием CYP3A4 и 2D6 только в ограниченной степени (на основании данных *in vitro*), а также отсутствие воздействия KRP203 и KRP203-P на ферменты цитохромы P450 и транспортеры, фармакокинетический риск лекарственного взаимодействия между KRP203

и CsA или TAC, или другими подобными сопутствующими лекарственными препаратами считается низким. Слабый ингибирующий эффект циклоспорина на печеночный CYP3A4 вряд ли окажет существенное влияние на фармакокинетику KRP203. В результате, даже если лекарственные взаимодействия (DDI) нельзя исключить, они с большей вероятностью повлияют на фармакокинетику CsA или такролимуса (TAC), чем на KRP203, особенно из-за других сопутствующих лекарственных препаратов, которые могут изменить фармакокинетику CSA или TAC. Тем не менее, по консервативным соображениям следует соблюдать осторожность при комбинировании KRP203 с CsA или TAC. В исследованиях, в которых KRP203 вводили совместно с CsA или TAC (например, в исследовании CKRP203A2105), постоянно оценивали фармакокинетические свойства KRP203 и KRP203-P, а также концентрации CsA и TAC для снижения риска DDI.

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

Фазы исследования

Исследование для каждого субъекта будет состоять из 4 фаз:

- информированное согласие;
- фаза скрининга и набора;
- фаза лечения;
- фаза последующего наблюдения с визитом для завершения лечения

(EOT) через 24 месяца после HSCT.

Фаза лечения

Фаза лечения соответствует началу режима IMP на день -11 перед HSCT в группе мокравимода до последнего приема IMP. Фаза лечения в контрольной группе начинается со дня HSCT и длится до 1 года после HSCT.

Включенные в исследование субъекты в группе мокравимода, будут принимать по 3 капсулы ежедневно в течение 1 года после HSCT. Окно в 7 дополнительных дней допустимо в случае, если HSCT не может быть проведена в соответствии с планом после подготовки по медицинским причинам (например, инфекции, мониторинг AE).

На день 0 субъекты будут получать HSCT. Последний прием IMP соответствует окончанию лечения в группе мокравимода.

Фаза лечения будет начинаться в амбулаторных условиях, за которыми быстро последуют стационарные (больничные) условия в соответствии с внутренней практикой подготовки и HSCT. Субъекты будут госпитализированы после начала режима подготовки до выписки по решению исследователя. Таким образом, фаза лечения будет начинаться на день -11 до HSCT и перед подготовкой, которая будет проводиться на дни -6, -5, -4 и -3 до HSCT.

Оценки эффективности

Процедуры стандартного лечения, предусмотренные исследованием

Субъектов, соответствующих критериям участия в исследовании, рандомизируют либо в группу мокравимода, либо в контрольную группу. Субъекты в обеих группах будут проходить подготовительный режим с последующей HSCT в рамках обычных стандартов оказания медицинской помощи. В этом разделе описаны режимы подготовки и процедуры HSCT.

Режимы подготовки

Все пациенты будут проходить подготовительный режим перед HSCT.

Должен применяться один из следующих подготовительных режимов (номера дней указаны относительно дня HSCT). Запланированные отклонения от этих подготовительных режимов подлежат обсуждению между главным исследователем и медицинским наблюдателем исследования.

- Флударабин; 30 мг/м² IV один раз в день в течение 5 дней на дни с -8 по -4 (150 мг/м²);
- тиотепа; 5 мг/кг IV два раза в день в течение 1 дня на день -7 (10 мг/кг);
- мелфалан; 60 мг/м² IV один раз в день в течение 2 дней на день -2 и -1 (120 мг/м²).

Допускаются вариации доз в подготовительном режиме в зависимости от состояния пациента и/или местной практики.

В соответствии с внутренней практикой, помимо стандартной схемы, описанной выше, разрешены 3 следующих подготовительного режима.

- Мелфалан можно заменить бусульфаном.
 - Тиотепа можно заменить циклофосфамидом.
1. Бусульфан + флударабин + циклофосфамид:
 - бусульфан 110 мг/м² IV со Дня -7 по День -4 (440 мг/м²);
 - флударабин 25 мг/м² в течение 5 дней со Дня -6 по День -2 (125 мг/м²);
 - циклофосфамид 14,5 мг/кг IV на день -3 и -2 (29 мг/кг).
 2. Бусульфан + флударабин + тиотепа:
 - бусульфан 3,2 мг/кг/сутки IV в течение 3 дней со Дня -5 по День -3 день (9,6 мг/кг);
 - флударабин 50 мг/м²/сутки IV в течение 3 дней со Дня -5 по День -3 (150 мг/м²);
 - тиотепа 5 мг/кг/сутки IV в течение 2 дней на день -7 и -6 (10 мг/кг).

3. Мелфалан + тиотепа + флударабин:

- мелфалан 100 или 140 мг/м² IV на день -6;
- флударабин 40 мг/м² IV в течение 4 дней на дни с -5 по -2 (160 мг/м²);
- тиотепа 5-10 мг/кг IV на день -7,

(номера дней указаны относительно дня HSCT).

Оценка заболевания

rGRFS является первичной конечной точкой для оценки эффективности. Выживаемость без прогрессирования и кумулятивная частота рецидивов являются вторичными конечными точками для оценки эффективности.

Статус гематологического заболевания AML будет оцениваться в местной лаборатории с помощью биопсии или аспирации костного мозга для морфологического исследования во время скринингового визита, визитов во время лечения через 3, 6 и 12 месяцев, визитов последующего наблюдения через 18 и 24 месяца, если только рецидив уже не был подтвержден. Оценка заболевания AML также будет проводиться в случае подозрения на рецидив.

Морфологический рецидив определяется как *морфологическое* свидетельство лейкоза в костном мозге или в других экстрамедуллярных очагах.

Подробная информация о рецидиве или прогрессировании заболевания будет записана на странице оценки рецидива/прогрессирования заболевания eCRF.

В случае, если биопсия костного мозга не может быть получена, ее можно заменить аспиратом костного мозга. Если аспирация костного мозга и/или биопсия уже были получены в течение 6 недель до запланированного визита, повторное обследование не требуется. Кроме того, в случае подозрения на рецидив после HSCT для подтверждения диагноза будет оцениваться химеризм.

Оценка болезни «трансплантат против хозяина»

События GVHD будут диагностироваться и классифицироваться на основе критериев Национального центра исследования здоровья (NIH) (Filipovich et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Dec;11(12):945-56; Jagasia et al., Biol Blood Marrow Transplant 2015 Mar;21(3):389-401.e1), как кратко показано в таблице 3.

Таблица 3. Категории острой и хронической GVHD

Категория	Время появления симптомов после HSCT	Наличие признаков острой GVHD	Наличие признаков хронической GVHD
Острая GVHD Классическая острая GVHD Стойкая,	≤ 100 дней > 100 дней	Да Да	Нет Нет

рецидивирующая GVHD или GVHD с поздним началом Хроническая GVHD Классическая хроническая GVHD Перекрестный синдром	Отсутствие временных ограничений Отсутствие временных ограничений	Нет Да	Да Да
--	--	-----------	----------

Острая GVHD будет оцениваться по модифицированной шкале Глюксберга (Harris et al., Biol Blood Marrow Transplant 2016 Jan;22(1):4-10) (см. ниже). Хроническая GVHD будет оцениваться в соответствии с критериями NIH (Filipovich et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Dec;11(12):945-56; Jagasia et al., Biol Blood Marrow Transplant 2015 Mar;21(3):389-401.e1) (см. ниже). Когда будет сочтено возможным, будут получены биопсии тканей для подтверждения диагноза GVHD и оценки ее тяжести. Однако острая и хроническая GVHD остаются клиническими диагнозами, которые считаются присутствующими при диагностике и лечении, даже при отсутствии подтверждения биопсии.

Подробная информация обо всех событиях GVHD будет записана на странице AE GVHD eCRF, включая дату начала, дату окончания, степень тяжести согласно NCI CTCAE, степень GVHD, исход и предпринятые действия. Для событий хронической GVHD также будет указано, требуют ли они системной иммуносупрессивной терапии. Дата начала события GVHD определяется как дата начала лечения GVHD или дата подтверждения биопсии GVHD, в зависимости от того, что наступит раньше. Разрешение события GVHD определяется как полный ответ, то есть разрешение всех признаков и симптомов.

Смертность

После смерти субъекта в eCRF должна быть записана следующая информация:

- дата смерти;
- причина смерти (уточнение);
- классификация исследователем причины смерти как одной из следующего:
 - рецидив заболевания;
 - прогрессирование заболевания;
 - смерть, связанная с трансплантацией (TRM), определяемая как смерть по причинам, отличным от рецидива заболевания или прогрессирования заболевания.

Все дела о смерти подлежат независимому рассмотрению.

Качество жизни

Опросник Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (FACT-BMT, версия 4) и перечень симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) будут вестись при скрининге на день +14, день +28, день +60, месяц 3, месяц 6, месяц 12 и месяц 24, при условии наличия утвержденных переводов на местный язык.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Статистические гипотезы

Перед анализом данных исследования будет подготовлен и утвержден отдельный план статистического анализа (SAP), в котором будут представлены технические детали статистического анализа, изложенные ниже. Любые отклонения от этих анализов будут обоснованы в отчете о клиническом исследовании.

Для первичной конечной точки rGRFS интерес фокусируется на том, значительно ли отличается показатель риска (hazard rate) в активной группе от показателя риска в контрольной группе. Следовательно, нулевая и альтернативная гипотезы представляют собой следующие:

H_0 Отношение рисков (Hazard ratio) мокравимод/контроль = 1

H_1 Отношение рисков (Hazard ratio) мокравимод/контроль $\neq$ 1

Определение размера выборки

По первичной конечной точке, rGRFS, ожидается, что rGRFS через 12 месяцев составит по меньшей мере 60% в группе мокравимода по сравнению с максимум 40% в контрольной группе (отношение рисков равно 0,55). Для этой величины лечебного эффекта потребуется мощность 0,8, и двусторонний уровень значимости будет установлен на уровне 0,05.

Исходя из этих предположений, требуемый размер выборки составляет 140 субъектов, а для окончательного анализа rGRFS требуется 116 событий. Чтобы компенсировать потенциальное выпадение и потери для последующего наблюдения в течение одного года, в это исследование будет включено в общей сложности 160 субъектов.

Популяции для анализов

Все включенные в исследование пациенты, которые были рандомизированы, будут включены в анализы. Будут определены следующие наборы данных для анализа:

Популяция с назначенным лечением (ITT)

Популяция ITT состоит из всех рандомизированных пациентов. Популяция ITT

представляет собой первичный набор данных о первичной эффективности для первичных и вторичных конечных точек.

Модифицированная популяция начавших лечение пациентов (MITT)

Популяция MITT состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших HSCT и мокравимод (активная группа) или по меньшей мере одну дозу профилактики GVHD (контрольная группа).

Популяция по протоколу (PP)

Перед блокировкой базы данных спонсор определяет популяцию PP как поднабор популяции MITT пациентов без существенных отклонений от протокола. Популяция PP будет использоваться, чтобы (1) пролить свет на возможные причины, по которым первичный анализ популяции ITT мог не достичь значимости, или (2) исследовать, как серьезные отклонения от протокола могли повлиять на величину эффективности лечения. Будет согласовано определение «серьезных» отклонений от протокола, и все случаи таких серьезных отклонений будут рассмотрены до блокировки базы данных командой, не осведомленной о назначенном лечении.

Популяция для оценки безопасности

Популяция для оценки безопасности включает всех пациентов, перенесших HSCT.

Статистический анализ

Общий подход

Для конечных точек в виде времени до наступления события будут использованы стандартные статистические методы, включая кривые Каплана-Мейера, логранговый тест и модель пропорциональных рисков Кокса. Будет проверено предположение о пропорциональных опасностях. Все анализы будут стратифицированы по статусу полной морфологической ремиссии (CR1 против CR2).

Для бинарных конечных точек группы лечения будут сравниваться с помощью теста Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированного по CR1 и CR2. Влияние прогностических факторов на эти конечные точки будет оцениваться с помощью моделей логистической регрессии.

Если не указано иное, описательная статистика (кумулятивная частота или доля пациентов без интересующего события) будет представлена для конечных точек в виде времени до наступления события через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца. 95% доверительные интервалы будут рассчитаны для контраста комбинаций условий.

Будут использованы следующие стратегии обработки отсутствующих данных для первичной конечной точки эффективности и вторичных конечных точек:

- не будет восполнения отсутствующих значений;

- не будет никакой «административной» цензуры по какой-либо причине, т.е. в анализе будут использованы все события. Единственные цензурированные наблюдения будут для пациентов, которые не испытали интересующее событие. Например, пациенты, умершие из-за рецидива или прогрессирования заболевания, будут подвергаться цензуре при анализе времени до TRM.

Анализ первичной конечной точки эффективности

Первичной конечной точкой исследования является rGRFS, рассматриваемая как переменная времени до наступления события. Основным подходом к первичному анализу эффективности будет тест рандомизации для отражения процедуры распределения лечения. Тест рандомизации будет основан на большом количестве смоделированных испытаний, скажем, S , в которых лечение перераспределяется между пациентами, фактически включенными в исследование (в том же порядке включения), с применением того же алгоритма минимизации. Каждое смоделированное испытание использует другое начальное число для генератора случайных чисел. Тестовая статистика, скажем, Δ , рассчитывается для фактического испытания (Δ_{obs}) и для каждого смоделированного испытания (Δ_i , $i = 1, \dots, S$). Вероятность значимости (Р-значение) теста рандомизации рассчитывается непосредственно из эмпирического распределения Δ при нулевой гипотезе. Пусть s будет количеством Δ_i , для которых $|\Delta_i| \geq |\Delta_{obs}|$. Р-значение двусторонней рандомизации равно s/S . Количество смоделированных испытаний S будет выбрано для обеспечения того, чтобы Р-значение оценивалось правильно до второй значащей цифры (Buyse M., Stat Med. 2010 Dec 30;29(30):3245-57).

Анализ вторичных конечных точек

Вторичные конечные точки будут проверены на значимость с применением процедуры Хохберга. Процедура работает следующим образом: пусть p_1 , p_2 , p_3 и p_4 будут р-значениями тестов для каждой из четырех вторичных конечных точек, где $p_1 \geq p_2 \geq p_3 \geq p_4$. Пусть α будет уровнем значимости (например, 5%), подходящим для анализа. Если $p_1 \leq \alpha$, все четыре вторичные конечные точки показывают значительный эффект лечения. Если $p_1 > \alpha$ и $p_2 \leq \alpha/2$, конечные точки, соответствующие p_2 , p_3 и p_4 , показывают значительный эффект лечения. Если $p_1 > \alpha$ и $p_2 > \alpha/2$ и $p_3 \leq \alpha/3$, конечные точки, соответствующие p_3 и p_4 , показывают значительный эффект лечения. Если $p_1 > \alpha$ и $p_2 > \alpha/2$ и $p_3 > \alpha/3$ и $p_4 \leq \alpha/4$, конечная точка, соответствующая p_4 , показывает значительный эффект лечения. Если $p_1 > \alpha$ и $p_2 > \alpha/2$ и $p_3 > \alpha/3$ и $p_4 > \alpha/4$, ни одна вторичная конечная точка не указывает на значительный эффект лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ ТЕРМИНОВ

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. AML и

родственных новообразований-предшественников (Arber DA, Semin Hematol. 2019 Apr;56(2):90-95).

Таблица А. Классификация ВОЗ AML и родственных новообразований

Острый миелоидный лейкоз (AML) и родственные новообразования

AML с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями:

AML с t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1q22);*CBFB-MYH11*

APL с *PML-RARA*

AML с t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML с t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML с inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

«Условная/предварительная» подгруппа (*provisional entity*): AML с BCR-*ABL1*

AML с мутированным геном *NPM1*

AML с биаллельными мутациями гена *CEBPA*

«Условная/предварительная» подгруппа (*provisional entity*): AML с мутированным геном *RUNX1*

AML с изменениями, связанными с миелодисплазией

Миелоидные неоплазии, связанные с терапией;

AML, по другому не специфицированные (NOS):

AML с минимальной дифференцировкой;

AML без созревания

AML с созреванием

Острый миелобластный лейкоз

Острый миеломонобластный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Острый эритромиелоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый лейкоз из базофилов

Острый панмиелоз с миелофиброзом

Миелоидная саркома

Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

ПРОЧЕЕ

Индекс риска заболевания (DRI)

DRI находится в открытом доступе и, следовательно, доступен для общего пользования (Armand P., et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2014; 123(23): 3664–3671).

Таблица В: DRI

Группа DRI	Заболевание (стадия)
НИЗКИЙ	AML благоприятная цитогенетика CR
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ	AML промежуточная цитогенетика CR
ВЫСОКИЙ	AML благоприятная цитогенетика (прогрессирующая стадия)
	AML неблагоприятная цитогенетика CR
	AML промежуточная цитогенетика (прогрессирующая стадия)
	ALL CR2
ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ	AML (прогрессирующая стадия)
	AML неблагоприятная цитогенетика (прогрессирующая стадия)

CR = полная ремиссия

ALL = острый лимфобластный лейкоз

Цитогенетика AML *Благоприятный риск*: Inv(16); *Промежуточный риск*: Нормальная цитогенетика, Все остальные аномалии; *Неблагоприятный риск*: Комплексная (≥ 4 аномалий)

Источники: Armand *et al.* 2010; Armand *et al.* 2014; Armand *et al.* 2012

Шкала риска Европейской группы трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)

Шкала риска EBMT находится в открытом доступе и, следовательно, доступна для публичного использования (Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(6):749-56).

Таблица С: Шкала риска EBMT¹

Фактор риска	0 баллов	1 балл	2 балла
Возраст (лет)	< 20	20 – 40	> 40
Статус заболевания*	Ранний	Промежуточный	Развернутый
Время от постановки диагноза до трансплантации (месяцы)	< 12	> 12	-
Тип донора	HLA-идентичный родственный донор	Неродственный донор, другой	-
Пол донора и реципиента	Любая комбинация	Донор - женщина, реципиент - мужчина	-

¹Оценка риска EBMT рассчитывается как сумма баллов для каждого из пяти факторов риска

*Классификация стадии заболевания для расчета оценки риска EBMT

Стадии заболевания AML:

Ранний	В первой полной ремиссии
Промежуточный	Во второй полной ремиссии
Развернутый	Во всех других стадиях заболевания

Оценка острой реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD) по шкале Глюксберга

Шкала острой GVHD Глюксберга находится в открытом доступе и, следовательно, доступна для общего пользования (Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(6):749-56).

Кожа

Стадия 0: нет активной (эритематозной) сыпи при GVHD

Стадия 1: макулопапулезная сыпь, занимающая < 25% поверхности тела

Стадия 2: макулопапулезная сыпь, занимающая 25-50% поверхности тела

Стадия 3: макулопапулезная сыпь, занимающая более 50% поверхности тела

Стадия 4: генерализованная эритродермия (> 50% поверхности тела) *плюс* буллезные образования и шелушение (> 5% поверхности тела).

Печень

Стадия 0: билирубин < 2 мг/дл

Стадия 1: билирубин 2-3 мг/дл

Стадия 2: билирубин 3,1-6 мг/дл

Стадия 3: билирубин 6,1-15 мг/дл

Стадия 4: билирубин > 15 мг/дл

Верхний отдел желудочно-кишечного тракта (GI)

Стадия 0: отсутствие или периодическая тошнота, рвота или анорексия

Стадия 1: постоянная тошнота, рвота или анорексия

Стадия 2: нет данных

Стадия 3: нет данных

Стадия 4: нет данных

Нижний отдел желудочно-кишечного тракта (GI) (выход стула при диарее/день для взрослых)

Стадия 0: < 500 мл/день или < 3 эпизодов/день

Стадия 1: 500-999 мл/день или 3-4 эпизода/день

Стадия 2: 1000-1500 мл/день или 5-7 эпизодов/день

Стадия 3: >1500 мл/день или > 7 эпизодов/день

Стадия 4: сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без нее, или стул с примесью крови (независимо от объема стула)

Таблица D: Оценка¹ острой GVHD по шкале Глюксберга

Степень	Кожа	Печень	Нижний отдел GI	Верхний отдел GI
I	Стадия 1-2	Стадия 0	Стадия 0	Стадия 0
II	Стадия 3 и/или	Стадия 1 и/или	Стадия 1 и/или	Стадия 1
III	Стадия 0-3	Стадия 2-3 и/или	Стадия 2-3	Стадия 0-1
IV	Стадия 4 и/или	Стадия 4 и/или	Стадия 4	Стадия 0-1

¹Общая классификация острой GVHD основана на наиболее тяжелом поражении органов-мишеней

Оценка хронической GVHD по шкале Национального института здравоохранения (NIH)

Шкала NIH оценки хронической GVHD находится в открытом доступе и, следовательно, доступна для публичного использования (Filipovich et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(12):945-56; Jagasia et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401).

Система общей оценки NIH для хронической GVHD отражает клинический эффект хронической GVHD на функциональный статус пациента. Для расчета общей оценки рассматриваются восемь органов или участков (кожа, рот, глаза, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие, суставы и фасции, а также половые пути). Элементы, включенные в предложенную общую оценку, включают как количество пораженных органов или участков, так и оценку тяжести в каждом пораженном органе. Оценка общего состояния не включена в систему общей оценки. Общие описания легкой, средней и тяжелой степени были выбраны для отражения степени поражения органов и функционального нарушения вследствие хронической GVHD. Обратите внимание, что система общей оценки может применяться только после подтверждения диагноза хронической GVHD либо (1) наличием диагностического признака, либо, если диагностический признак отсутствует, (2) по меньшей мере 1 характерным проявлением хронической GVHD, при этом диагноз GVHD подтверждается гистологическими, рентгенологическими или лабораторными данными из любого центра.

- Незначительная степень хронической GVHD:
 - 1 или 2 вовлеченных органа с не более чем 1 баллом **ПЛЮС** поражение легких 0 баллов
- Умеренная степень хронической GVHD:
 - вовлечение 3 или более органов с не более чем 1 баллом **ИЛИ**
 - по меньшей мере 1 орган (не легкие) с баллом 2 **ИЛИ**
 - поражение легких 1 балл
- Выраженная степень хронической GVHD:
 - по меньшей мере 1 орган с баллом 3 **ИЛИ**
 - поражение легких 2 или 3 балла

Таблица Е. Система оценки NIH хронической GVHD для отдельных органов

Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
Кожа	Нет симптомов	<18% BSA и нет склеротических изменений	19-50% BSA или поверхностные склеротические изменения (возможность щипка)	>50% BSA или глубокие склеротические изменения (невозможность щипка) или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд
Полость рта	Нет симптомов	Незначительные симптомы/симптомы без ограничения перорального приема	Умеренные проявления /симптомы с частичным ограничением перорального приема	Выраженные проявления/симптомы с выраженным ограничением перорального приема
Глаза	Нет симптомов	Симптомы легкой сухости глаз (применение глазных капель ≤ 3 раз / день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	Симптомы умеренной сухости глаз с частичным нарушением ADL (применение глазных капель ≥ 3 раз / день или пунктальных пробок), без нарушения зрения	Симптомы выраженной сухости со значительным нарушением ADL, или неспособность работать либо потеря зрения
ЖКТ	Нет симптомов	Симптомы без значительной потери веса	Симптомы с потерей веса 5-15%	Симптомы с потерей веса >15%, требуют нутритивной поддержки либо дилатации пищевода
Печень	Нормальная LFT	Билирубин, AP, AST или ALAT <2X ULN (верхняя граница нормы)	Все 2-5X ULN или билирубин >3 мг/дл	Все $\geq 5X$ ULN
Легкие ¹	Нет симптомов	Незначительные симптомы (SOB (одышка) после 1 лестничного пролета); FEV ₁ 60-79% или LFS 2	Умеренные симптомы (SOB (одышка) при ходьбе по плоскости); FEV ₁ 40-59% или LFS 6-9	Выраженные симптомы (SOB (одышка) в покое или требующая O ₂); FEV ₁ <39% или LFS 10-12

Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
Сустав / оболочка мышц	Нет симптомов	Легкая тугоподвижность рук или ног, несколько сниженный диапазон движений ROM, не влияющий на ADL	По меньшей мере 1 из следующего: тугоподвижность рук или ног, контрактуры суставов, эритема вследствие фасцита, умеренное снижение ROM и от незначительного до умеренного ограничения ADL	Контрактуры со значительным снижением ROM и выраженным ограничением ADL
Половые пути	Нет симптомов	Незначительные проявления/симптомы и отсутствие влияния на контус/минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании	Умеренные проявления/симптомы и незначительная диспареуния/дискомфорт при гинекологическом обследовании	Выраженные проявления (стриктуры, лабиаагглютинация или тяжелое язвенное поражение) и сильная боль при контусе/невозможность влагалищной пенетрации

Пример 3: KRP 203 предупреждает хроническую GVHD у мышей

Способы

Чтобы выяснить, оказывает ли KRP203 благотворное влияние на развитие хронической GVHD, использовали клинически значимую, хорошо зарекомендовавшую себя мышиную модель кожной хронической GVHD. Вкратце, мышей Balb/c подвергали подготовке к трансплантации путем облучения всего тела (TBI) в дозе 5,5-6 Гр, с последующей внутривенной инъекцией 8×10^6 костного мозга (BM), дополненного спленоцитами в дозе $2,5 \times 10^7$ от аллогенных доноров B10.D2 для индукции хронической GVHD. Контрольные группы GVHD не получали донорские клетки от сингенных мышей Balb/c. Некоторые реципиенты в группе GVHD получали 3 мг/кг KRP203, начиная со дня - 1 (т.е. за один день до трансплантации костного мозга (BMT) и индукции хронической GVHD на день 0) до окончательного анализа. Хроническую GVHD оценивали в разные моменты времени после BMT до Дня 42. Классические патологические изменения хронической GVHD кожи, например, уменьшение волосяных фолликулов и фиброз, анализировали в собранных образцах кожи.

Чтобы выяснить, может ли лечение с помощью KRP203 ослабить установившуюся хроническую GVHD, аллогенных мышей лечили с помощью 3 мг/кг KRP203 со дня 21 по день 42. Некоторые аллогенные мыши получали носитель. Контроли GVHD не получали донорские клетки от сингенных мышей BALB/c.

Хроническую GVHD оценивали по общей выживаемости, баллу GVHD, баллу хронической GVHD кожи, тесту на секрецию слезной жидкости, гистологическому

анализу кожи и слезных желез, и по анализу кожи и слезных желез на содержание коллагена с применением методов Sircol. Эффект KRP203 на миграцию иммунных клеток анализировали путем фенотипирования иммунных клеток селезенки, кожи и слезных желез.

Полученные результаты

KRP203 как профилактика хронической GVHD

Патологию кожи у реципиентов GVHD оценивали со дня 0 по день 42. У мышей, получавших KRP203 в качестве профилактического лечения, начиная со дня -1, не было выявлено каких-либо хронических патологических изменений кожи, вызванных GVHD, и мех выглядел нормальным, как и у контрольных реципиентов без GVHD (фигура 4A). Это отличалось от мышей, страдающих хронической GVHD, которым вводили носитель со дня -1 дня и далее. Эти мыши страдали хронической GVHD с патологическими изменениями кожи и видимым выпадением волос. Следовательно, их клиническая оценка кожи была выше по сравнению с мышами, которым вводили KRP203 в качестве профилактики хронической GVHD. Кроме того, тест Ширмера, проведенный на день 42 после трансплантации костного мозга для определения выработки слезной жидкости, показал низкий результат теста (<5 мм) у мышей с GVHD, получавших носитель, что подтверждает диагноз хронической GVHD глаз с выраженной сухостью глаз (фигура 4B). Профилактическое лечение с помощью KRP203 улучшило это состояние.

В совокупности эти данные показывают, что KRP203 можно применять в качестве профилактического средства для лечения хронической GVHD, что приводит к уменьшению клинической патологии и улучшению выживаемости.

Выводы

Лечение с помощью KRP203 со дня -1 по день 42 (т.е. окончательного анализа) было эффективным для предупреждения развития хронической РТПХ у мышей, которым пересадили костный мозг и Т-клетки от генетически несовместимых доноров. Это демонстрирует, что длительное лечение с помощью KRP203 полезно для улучшения качества жизни и улучшения исходов трансплантации.

Пример 4: Изготовление фармацевтической композиции, содержащей модулятор рецептора S1P

Для исследования совместимости KRP203 (модулятор рецептора S1P) было отобрано 12 эксципиентов. Для выбора оптимальной комбинации эксципиентов и с учетом риска потери стабильности готовили следующие 17 смесей в соответствии с представленной ниже таблицей 4.

Таблица 4

Содержание (%по сухой массе)	KRP203 гидрохлорид	Микрокристал- лическая целлюлоза	маннит	Коллоидный диоксид кремния	Стеарат магния	Касторовое масло	Натрия крахмала гликолят	Гидроксипропил- метилцеллюлоза	Прежелатинизи- рованный крахмал	Гидроксипропил- целлюлоза	кроссповидон	Капсулы HPMC Crushed	Капсулы Gelatine Crushed
Функция	АФИ	Наполнитель		Гли- дант	Смазыва- ющее в-во	Разрыхлитель						Капсула	
смесь 1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
смесь 2	0,2	-	99,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
смесь 3	0,2	99,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
смесь 4	0,2	39,92	59,88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
смесь 5	0,2	36,72	55,08	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-
смесь 6	0,2	35,92	53,88	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-
смесь 7	0,2	35,92	53,88	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
смесь 8	0,2	35,12	52,68	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-
смесь 9	0,2	37,52	56,28	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-
смесь 10	0,2	38,72	58,08	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
смесь 11	0,2	39,12	58,68	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
смесь 12	0,2	39,52	59,28	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
смесь 13	0,2	39,72	59,58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
смесь 14	0,2	39,72	59,58	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-
смесь 15	0,2	25	67,8	-	2	-	-	-	-	-	5	-	-
смесь 16	0,2	88,5	-	0,3	1	-	-	-	-	-	10	-	-
смесь 17	0,2	45	45,5	0,3	1	-	4	4	-	-	-	-	-

Пример 5: Данные по стабильности фармацевтических композиций из примера 1 при хранении при 50°C

17 смесей из примера 1 готовили как в сухом, так и во влажном состоянии и хранили в определенных условиях в течение 6 недель. 17 смесей хранили в определенных условиях в течение 3, 6 недель и проводили количественное определение действующего вещества и продуктов разложения.

Таблица 5

	Момент времени	Количество действующего вещества	Родственные вещества Общее количество примесей	Общее количество действующего вещества + примеси
смесь 1	3 недели, влажная	99,3	0,15	99,5
	3 недели, сухая	98,9	0,15	99,1

	Момент времени	Количество действующего вещества	Родственные вещества Общее количество примесей	Общее количество действующего вещества + примеси
	6 недель, сухая	97,8	0,15	98,0
	6 недель, влажная	97,3	0,51	97,8
смесь 2	3 недели, влажная	98,3	0,91	99,4
	3 недели, сухая	94,9	0,21	95,2
	6 недель, сухая	95,4	0,28	96,1
	6 недель, влажная	94,9	1,17	96,1
смесь 3	3 недели, влажная	97,1	1,55	98,6
	3 недели, сухая	97,2	0,56	97,8
	6 недель, сухая	90,4	0,82	91,5
	6 недель, влажная	93,2	2,65	96,1
смесь 4	3 недели, влажная	98,6	0,76	99,8
	3 недели, сухая	93,2	0,67	94,3
	6 недель, сухая	92,9	1,08	94,8
	6 недель, влажная	93,9	1,22	95,7
смесь 5	3 недели, влажная	96,5	1,92	97,9
	Повторно разрушенная ультразвуком	96,0	2,24	98,6
	3 недели, сухая	96,2	1,08	97,5
	6 недель, сухая	96,1	1,26	97,6
	6 недель, влажная	91,5	2,72	94,8
смесь 6	3 недели, влажная	96,0	1,10	97,4
	3 недели, сухая	95,2	0,51	96,2
	6 недель,	93,6	1,10	95,4

	Момент времени	Количество действующего вещества	Родственные вещества Общее количество примесей	Общее количество действующего вещества + вещества + примеси
	сухая			
	6 недель, влажная	90,5	2,80	93,6
смесь 7	3 недели, влажная	79,8	17,89	98,1
	Повторно разрушенная ультразвуком	79,2	18,48	98,1
	3 недели, сухая	98,7	0,49	99,5
	6 недель, сухая	97,2	1,31	98,7
	6 недель, влажная	76,0	20,03	96,4
смесь 8	3 недели, влажная	88,0	1,88	90,3
	Повторно разрушенная ультразвуком	92,5	3,23	96,5
	3 недели, сухая	99,0	0,46	99,6
	6 недель, сухая	80,2	0,48	81,0
	6 недель, влажная	83,2	1,83	85,2
смесь 9	3 недели, влажная	95,9	2,33	98,7
	Повторно разрушенная ультразвуком	95,9	2,87	99,2
	3 недели, сухая	93,8	1,17	95,6
	6 недель, сухая	88,3	2,94	91,6
	6 недель, влажная	89,3	2,93	92,4
смесь 10	3 недели, влажная	87,8	6,07	94,4
	3 недели, сухая	98,7	0,65	99,5
	6 недель, сухая	97,1	0,79	98,4
	6 недель, влажная	68,9	10,61	79,9

	Момент времени	Количество действующего вещества	Родственные вещества Общее количество примесей	Общее количество действующего вещества + примеси
смесь 11	3 недели, влажная	96,0	1,44	97,7
	3 недели, сухая	97,2	0,37	97,8
	6 недель, сухая	95,1	2,21	97,6
	Повторно заполненный флакон, 6 недель, сухая	95,6	2,09	97,9
	6 недель, влажная	90,6	2,11	93,1
смесь 12	3 недели, влажная	96,4	1,55	98,3
	3 недели, сухая	96,3	0,30	96,9
	6 недель, сухая	93,6	0,89	94,9
	6 недель, влажная	95,1	1,35	96,9
смесь 13	3 недели, влажная	95,3	2,09	96,6
	3 недели, сухая	94,7	0,42	95,5
	6 недель, сухая	91,9	1,25	93,7
	6 недель, влажная	93,0	1,72	95,1
смесь 14	3 недели, влажная	96,8	0,65	97,7
	3 недели, сухая	95,7	0,46	96,4
	6 недель, сухая	91,0	1,36	93,0
	6 недель, влажная	92,6	1,26	94,3
смесь 15	3 недели, влажная	89,0	5,97	95,5
	3 недели, сухая	98,5	1,02	99,7
	6 недель, сухая	96,0	1,68	98,0
	6 недель, влажная	82,6	10,06	93,3

	Момент времени	Количество действующего вещества	Родственные вещества Общее количество примесей	Общее количество действующего вещества + вещества + примеси
смесь 16	3 недели, влажная	93,5	4,14	97,7
	3 недели, сухая	101,2	1,14	102,5
	6 недель, сухая	98,0	1,24	99,5
	6 недель, влажная	87,5	7,93	95,8
смесь 17	3 недели, влажная	92,7	4,54	96,7
	3 недели, сухая	99,4	1,41	100,9
	6 недель, сухая	96,9	1,23	98,4
	6 недель, влажная	86,3	7,98	94,6

Генерические смеси как в сухом, так и во влажном состоянии показали некоторую несовместимость, и степень разложения была более выраженной в случае влажных условий. Следовательно, влажная грануляция как процесс не была выбрана для разработки. Было обнаружено, что среди различных комбинаций сухой смеси 7, 10, 16 и 17 хорошо совместимы с данными анализа 98,7%, 98,4%, 99,5% и 98,4%, соответственно, по истечении 6 недель. Среди них смесь 17 оказалась оптимальной смесью из выбранных, поскольку она показала наилучшую стабильность, при этом включая необходимый эксципиент для состава модулятора рецептора S1P в виде капсулы или таблетки, а именно наполнитель, разрыхлитель, смазывающее вещество, и глидант (вещество, способствующее скольжению).

Пример 6: Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением

Таблица 6. Состав лекарственной формы в виде капсул 1 мг KRP203, полученных из смеси 17 из примеров 4 и 5

Эксципиент	Количество %масс./масс.	Количество (кг)
KRP203 гидрохлорид	1,08	0,119
Маннит	68,23	7,505
Микrokристаллическая целлюлоза	25,19	2171

Натрия крахмала гликолят	4,00	0,440
Стеарат магния	1,00	0,110
Коллоидный диоксид кремния	0,50	0,055

Таблица 7. Подпартии микрокристаллической целлюлозы

Подпартия	Количество (кг)
Подпартия 1	0,100
Подпартия 2	0,100
Подпартия 3	0,100
Подпартия 4	1,200
Подпартия 5	1,271

Для изготовления партии капсул 1 мг KRP203 использовали следующую методику:

- Распределите необходимое количество гидрохлорида KRP203, коллоидного диоксида кремния, маннита, натрия крахмала гликолята и стеарата магния в контейнеры/пакеты с соответствующей маркировкой.
- Распределите необходимое количество микрокристаллической целлюлозы на пять отдельных подпартий, как указано в таблице 7.
- Поместите загрузочную бутылку в VSE
- В VSE добавьте первую подпартию микрокристаллической целлюлозы, гидрохлорид KRP203 и коллоидный диоксид кремния в серый полипропиленовый контейнер и перемешайте в смесителе Turbula в течение 3 минут при 24 об/мин.
- В VSE просейте смесь из полипропиленового контейнера через сетку 500 микрон в полиэтиленовый пакет.
- Подпартию 2 целлюлозы промойте из полипропиленового контейнера и затем просейте подпартию 2 в полиэтиленовый пакет.
- Перенесите просеянную смесь в загрузочную бутылку.
- Просейте подпартию 4 микрокристаллической целлюлозы непосредственно в IBC-контейнер 50 л.
- Очистите снаружи загрузочную бутылку перед извлечением из VSE.
- Перенесите смесь из загрузочной бутылки в IBC-контейнер 50 л с помощью системы загрузки Ezi-dock.
- Просейте подпартию 3 микрокристаллической целлюлозы в использованный полиэтиленовый пакет, а затем перенесите в загрузочную бутылку.
- Встряхните загрузочную бутылку для обеспечения достаточного

смывания, а затем перенесите целлюлозу из загрузочной бутылки в IBC-контейнер 50 л с помощью системы Ezi-dock

- Просейте подпартию 5 целлюлозы в IBC-контейнер 50 л
- Смешивайте при 22 об/мин в течение 18 минут
- Выгрузите смесь в полиэтиленовый пакет и перенесите в VSE, вручную просейте через сито 500 микрон в полиэтиленовый пакет
- Перенесите смесь из полиэтиленового пакета в IBC-контейнер 50 л.
- Вручную просейте предварительно взвешенный маннит через сито 500 микрон и добавьте к просеянной смеси в IBC-контейнер 50 л
- Смешивайте при 22 об/мин в течение 9 минут
- Выгрузите смесь в полиэтиленовый пакет и перенесите в VSE, вручную просейте через сито 500 микрон в полиэтиленовый пакет
- Перенесите смесь из полиэтиленового пакета в IBC-контейнер 50 л
- Вручную просейте предварительно взвешенный натрия крахмала гликолят через сито с размером ячеек 500 микрон и добавьте к просеянной смеси в IBC-контейнер 50 л
- Смешивайте при 22 об/мин в течение 5 минут
- Вручную просейте предварительно взвешенный стеарат магния через сито с размером ячеек 500 микрон и добавьте к смеси в IBC-контейнер 50 л
- Смешивайте при 22 об/мин в течение 5 минут
- Извлеките смесь и поместите в промаркированные двойные полиэтиленовые пакеты
- Перенесите в корпус 6 для инкапсуляции
- Испытание скорости наполнения капсул будет выполнено на машине MG2 Labby и зафиксировано в протоколе разработки
- Инкапсулируйте смесь (масса наполнения 100 мг) в капсулы (размер 4) с помощью машины для инкапсуляции MG2 Labby. Выполняйте проверку массы в ходе процесса каждые 20 минут на 20 капсулах
- Очистите капсулы от пыли вручную
- Упакуйте капсулы в двойные полиэтиленовые пакеты и завяжите стяжкой
- Поместите полиэтиленовые пакеты в пакет из алюминиевой фольги и запечатайте термосваркой.

Производство прошло гладко, без каких-либо проблем.

Пример 7: Эффект лечения с помощью KRP203 с кратковременным или длительным введением циклоспорина А (CsA)

Способы

Мыши: Самок мышей B6 (H-2b) и B6D2F1 (H-2b/d) приобретали у компании CLEA Japan (Токуо, Япония) и использовали для аллогенной трансплантации костного мозга в возрасте 8-12 недель. Все эксперименты на животных проводились под эгидой Внутреннего консультативного комитета по уходу за животными и их использованию.

Трансплантация костного мозга: Реципиентов B6D2F1 смертельно облучали (11-13 Гр) и в/в инъецировали 5×10^6 клеток костного мозга, истощенного Т-клетками, и 1×10^6 очищенных Т-клеток от МНС-гаплоидентичных доноров B6 на день 0. Очистку Т-клеток и истощение Т-клеток проводили с применением мышиного набора Pan-T-cell Isolation kit II (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) и анти-CD90-Microbeads (Miltenyi Biotec) на сепараторе AutoMACS Pro (Miltenyi Biotec). Для оценки эффектов «трансплантат против лейкоза» 5×10^4 клеток P815-luc⁺ вводили мышам на день 0 трансплантации стволовых клеток (SCT).

Реагенты: KRP203 (Priothera, Dublin, Ireland) растворяли в стерильной воде и вводили перорально в дозе 1-3 мг/кг со дня 0 по день 14, 28 или последний день анализа после трансплантации. Циклоспорин А (CsA; Novartis, Токуо, Япония) в дозе 25 мг/кг/сутки вводили перорально ежедневно со дня 0 по день 14 или 28 после трансплантации.

Оценка реакции «трансплантат против хозяина»: Выживаемость контролировали ежедневно, и клиническую GVHD оценивали с применением системы оценки GVHD с пятью параметрами: потеря массы тела, активность, осанка, текстура шерсти и алопеция. Для оценки патологии образцы тканей фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, делали срезы и окрашивали гематоксилином и эозином (H&E). Инфильтрацию Т-клеток в ткани-мишени, включая печень, кишечник и кожу, оценивали с помощью анализов методом проточной цитометрии.

Оценка эффектов «трансплантат против лейкоза»: Биолюминесцентную визуализацию in vivo (BLI) проводили еженедельно после трансплантации. Мышам подкожно вводили 500 мкг d-люциферина (Promega, Madison, WI), и визуализацию in vivo проводили через 5 минут. Клетки люциферазы⁺ выявляли с помощью IVIS Imaging System ver. 4.3.1 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Световое излучение представлено в виде фотонов секунду на квадратный сантиметр на один радиант (фотонов/сек/см²/источник излучения).

Результаты

Мыши с GVHD получали лечение только KRP203, кратковременное лечение KRP203 + циклоспорин А (т.е. до дня 14), длительное лечение KRP203 + циклоспорин А

(т.е. в течение всего периода наблюдения до окончательного анализа) или плацебо. Контрольные мыши без GVHD получали костный мозг с истощением Т-клеток только без Т-клеток. В то время как кратковременное применение циклоспорина А не показало каких-либо преимуществ выживаемости по сравнению с длительным лечением CsA, GVHD+ мыши, которые получали лечение только KRP203, имели самую высокую выживаемость (фигура 5А). Контрольные мыши без GVHD, которые не получали Т-клетки, не имели никакого эффекта «трансплантат против лейкоза» (GVL), поэтому рост опухоли был самым высоким в этой группе, и в конечном итоге все мыши умерли из-за лейкоза (фигура 5В). Среди мышей с GVHD рост опухоли лучше всего контролировался в группе, получавшей лечение только KRP203, при этом в этой группе не было зарегистрировано случаев смерти от лейкоза. Количественная оценка числа опухолей показала, что кратковременное применение циклоспорина А в дополнение к KRP203 приводило к меньшему количеству опухолевых клеток по сравнению с длительным применением циклоспорина А в дополнение к лечению KRP203. Мыши не умирали от GVHD. Эти данные указывают на то, что циклоспорин А можно отменить досрочно без ухудшения GVHD, но при продолжении лечения KRP203 улучшается реакция «трансплантат против лейкоза».

Выводы

Рост опухоли лучше контролируется при снижении дозы циклоспорина А или его досрочной отмене по сравнению с длительным введением в комбинации с KRP203.

Пример 8: Клиническое исследование для лечения пациентов с AML, перенесших HSCT

В настоящем документе представлен пример возможного применения, в котором описано проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы IIb для оценки эффективности и безопасности мокравимода в качестве дополнительной и поддерживающей терапии у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML), перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование применения мокравимода

Аллогенная HSCT является стандартным направленным на излечение методом терапии AML. Основным ограничением для успешного исхода аллогенной HSCT является рецидив заболевания. Реакция «трансплантат против лейкоза» (GVL) имеет решающее значение для предотвращения рецидива заболевания и опосредована донорскими Т-клетками, содержащимися в трансплантате HSCT, которые запускают иммунные ответы

против лейкозных клеток. Нецелевой эффект желаемого эффекта GVL - реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD) - остается основным осложнением GVHD со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно при рефрактерности к начальному лечению. Разрабатываются новые стратегии для поддержания или возобновления GVL с целью уменьшения рецидивов заболевания при одновременном предупреждении GVHD. Способность мокравимода, с его новым механизмом действия, сохранять желаемый эффект GVL при одновременном снижении GVHD является многообещающим способом сохранить перспективу излечения при одновременном снижении смертности и заболеваемости, связанных с трансплантацией, у пациентов с AML, перенесших аллогенную HSCT.

Положительные воздействия мокравимода на рецидив заболевания, приживление стволовых клеток и ингибирование GVHD было продемонстрировано в предыдущих доклинических и клинических исследованиях. Режим дозирования мокравимода в условиях HSCT при гематологических злокачественных новообразованиях у взрослых был установлен в исследовании фазы Ib CKRP203A2105 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01830010), в котором мокравимод (1 мг/сутки или 3 мг/сутки) вводили во время лечения в течение около 3 месяцев сочетания с различными схемами иммуносупрессивной профилактики GVHD. Данные подтверждали проведение опорного клинического исследования для оценки эффективности и безопасности мокравимода в качестве дополнительной и поддерживающей терапии для аллогенной HSCT в течение более длительного периода лечения до 1 года, которая может улучшить выживаемость.

На сегодняшний день не существует одобренного препарата сравнения в областях для предлагаемого показания. Поэтому для данного исследования был выбран плацебо-контролируемый дизайн. Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности мокравимода (1 мг/сутки и 3 мг/сутки) по сравнению с плацебо в качестве дополнительной и поддерживающей терапии аллогенной HSCT у пациентов с AML в CR1 или CR2 с периодом лечения 1 год. В этом исследовании лечение мокравимодом или плацебо начнется за 2 дня до подготовки и закончится через 12 месяцев после первой дозы.

Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичные	
Сравнить эффективность мокравимода у субъектов с AML в CR1 или CR2 после 12-месячного периода лечения с эффективностью плацебо	Безрецидивная выживаемость (RFS) через 12 месяцев (ландмарк-анализ через 12 месяцев)

Цели	Конечные точки
Ключевые вторичные	
Сравнить эффект мокравимода на общую выживаемость (OS) через 24 месяца (после 12-месячного лечения и 12-месячного периода последующего наблюдения) с эффектом плацебо	Общая выживаемость (OS) через 24 месяца после начала приема IMP
Оценить эффективность второй дозы мокравимода по сравнению с плацебо, если применимо	RFS через 12 месяцев
Другие вторичные	
Оценить эффект мокравимода на возникновение GVHD по сравнению с плацебо	- Выживаемость без рефрактерной острой GVHD (aGVHD) через 24 месяца - Время до появления aGVHD
	- Выживаемость без умеренной/тяжелой хронической GVHD (сGVHD) через 24 месяца - Время до появления сGVHD
Оценить эффект мокравимода на возникновение безрецидивной смертности по сравнению с плацебо	Безрецидивная смертность через 12 и 24 месяца
Оценить эффект мокравимода на GVHD и GVL по сравнению с плацебо	rGRFS через 12 месяцев и 24 месяца
Оценить эффект мокравимода на время до рецидива по сравнению с плацебо	Время до рецидива
Оценить безопасность и переносимость мокравимода	- Тип, частота, серьезность и тяжесть нежелательных явлений (AE) в соответствии с Общими критериями токсичности Национального Института Рака США (NCI CTCAE) - Частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI)
Оценить качество жизни (Quality of Life, QoL) после 12-месячного периода лечения	Пациенты сообщали о результатах, используя опросник Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (the Accreditation of Cellular Therapy - Bone Marrow Transplantation questionnaire,

Цели	Конечные точки
	FACT-BMT, версия 4)
Поисковые	
Исследовать эффект мокравимода на кинетику приживления трансплантата	Время до приживления трансплантата (восстановление нейтрофилов определяется как количество нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней, и восстановление тромбоцитов определяется как количество тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней, без переливания крови) в течение предшествующих 7 дней
Исследовать эффект мокравимода на реакцию иммунной системы на различные события	Выживаемость без иммунодепрессантов (IFS) через 12 месяцев после HSCT.
	Имунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов
Изучить последующее лечение, используемое в течение первого года исследования	Последующее лечение в течение первого года следующего лечения
Оценить взаимосвязь между клинической безопасностью, а также эффективностью и данными о воздействии мокравимода.	Минимальный уровень мокравимода при каждом визите для измерения фармакокинетических параметров и профиль концентрации в крови во времени (день -9 анализируется с помощью модельно-зависимого (popPKPD) подхода)
Оценить взаимосвязь между частотой рецидивов и данными о воздействии с помощью перекрестного сравнительного анализа CsA/TAC и мокравимода	Минимальный уровень мокравимода и CsA/TAC при каждом визите для измерения фармакокинетических параметров
Изучить взаимосвязь между мокравимодом и стратифицированными и нестратифицированными подгруппами.	- RFS через 12 месяцев - OS через 24 месяца после начала приема IMP

Дизайн исследования

Это исследование фазы IIb разработано следующим образом:

- Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах
- Приблизительно 300 субъектов будут подвергнуты скринингу для

рандомизации приблизительно 249 пациентов с AML в CR1 или CR2, подвергающихся аллогенной HSCT

- Это исследование будет проводиться примерно в 80 исследовательских центрах в Северной Америке, Европе и возможно в Азиатско-Тихоокеанском регионе

- Подходящие субъекты будут стратифицированы по статусу полной ремиссии (CR1 против CR2) и лечению (CsA против TAC), используемому для профилактики GVHD. Для рандомизации будет использована интерактивная система голосового/веб-ответа (IxRS) (мокравимод 1 мг, мокравимод 3 мг или соответствующий плацебо [соотношение 1:1:1])

- Мокравимод 1 мг/сутки (группа 1 мг): Приблизительно 83 субъекта будут получать 1 мг мокравимода перорально один раз в день со Дня 9 ± 1 день до 12 месяцев после приема первого исследуемого лекарственного препарата (IMP)

- Мокравимод 3 мг/сутки (группа 3 мг): Приблизительно 83 субъекта будут получать 3 мг мокравимода перорально один раз в день со Дня 9 ± 1 день до 12 месяцев после первого приема IMP

- Плацебо (группа плацебо): Приблизительно 83 субъекта будут получать плацебо перорально один раз в день со Дня 9 ± 1 день до 12 месяцев после первого приема IMP.

- Субъекты должны будут записывать каждое введение IMP в дневники субъектов, чтобы обеспечить соблюдение режима лечения

- Продолжительность исследования составит приблизительно 24 месяца и будет состоять из следующих фаз:

- Фаза скрининга и включения в исследование (фаза скрининга до 28 дней до рандомизации в день начала исследуемого лечения или накануне)

- Фаза двойного слепого лечения (за 2 дня до начала подготовки до конца 12-го месяца или до рецидива или смерти, или окончания лечения из-за появления непереносимой токсичности или по любой другой причине)

- Фаза последующего наблюдения RFS (для субъектов, которые преждевременно прекратили исследуемое лечение, но не имели рецидива или не умерли; до конца 12-го месяца)

- Фаза последующего наблюдения OS (период без лечения либо с момента окончания лечения через 12 месяцев, либо после окончания фазы

последующего наблюдения RFS, либо после рецидива, в течение дополнительных 12 месяцев)

- Субъекты будут госпитализированы за 2 дня до начала консолидации для рандомизации и начала введения IMP с последующим режимом подготовки и аллогенной HSCT (День 0). Продолжительность госпитализации после HSCT будет зависеть от состояния субъекта, заключения исследователя и местных практик

- Исследование состоит из следующих визитов:

- Фаза скрининга и рандомизации: Скрининговый визит в течение 28 дней до начала исследуемого лечения; рандомизация на день начала исследуемого лечения или накануне

- Фаза двойного слепого лечения:

- День 2 до начала консолидации (госпитализация, исходное состояние и начало приема IMP за 2 дня до начала подготовительного режима)

- Сбор крови для фармакокинетического анализа мокравимода (до лечения и через 24 ч после первого приема IMP)

- День -7 $\pm$ 1 день (начало подготовительного режима)

- День -5 (сбор крови для РК-анализа мокравимода)

- День -2 (сбор крови для РК-анализа CsA/TAC)

- День 0 (HSCT)

- День 14 $\pm$ 2 дня

- Месяц 1 (День 28) $\pm$ 2 дня

- Месяц 2 (День 56) $\pm$ 2 дня

- Месяц 3 (День 84) $\pm$ 2 дня

- Месяц 4 (День 112) $\pm$ 2 дня

- Месяц 5 (День 140) $\pm$ 2 дня

- Месяц 6 (День 168) $\pm$ 2 дня

- Месяц 7 (День 196) $\pm$ 2 дня

- Месяц 8 (День 224) $\pm$ 2 дня

- Месяц 9 (День 252) $\pm$ 2 дня

- Месяц 10 (День 280) $\pm$ 2 дня

- Месяц 11 (День 308) $\pm$ 2 дня

- Месяц 12 (День 336) $\pm$ 2 дня (Визит окончания лечения [EOT]/раннего прекращения лечения [ED])

- Фаза последующего наблюдения RFS:

- Ежемесячные визиты, как и в фазе двойного слепого лечения
- Фаза последующего наблюдения OS:
 - Месяц 13 (День 364) $\pm$ 7 дней (28 дней после последнего приема IMP)
 - Месяц 15 (День 420) $\pm$ 7 дней
 - Месяц 18 (День 504) $\pm$ 7 дней
 - Месяц 21 (День 588) $\pm$ 7 дней
 - Месяц 24 (День 672) $\pm$ 7 дней (окончание исследования [EOS]/ED)
- Внеплановый визит(ы) может(гут) быть организован(ы) при необходимости
- Анализ и оценка данных о безопасности будет выполняться Независимым комитетом по мониторингу данных (IDMC). Экспертиза первичной конечной точки будет проводиться Независимым комитетом по экспертной оценке (IAC)
- Промежуточный анализ целесообразности продолжения исследования будет проводиться после возникновения 14 событий рецидива заболевания или смерти. Указанный анализ будет проводиться только в том случае, если ни одна группа лечения не прекратила участие в исследовании ранее из-за данных по безопасности, и если ожидается набор не менее 20 субъектов. Набор будет заморожен после возникновения указанных событий и возобновлен после завершения анализа. Специальная группа, посвященная в детали исследования, в Клинической исследовательской организации (Clinical Research Organization, CRO) проведет анализы и поделится результатами с IDMC, который оценит и примет решение о прекращении или не прекращении исследования в бесполезной группе.

Научное обоснование дизайна исследования

Данное исследование разработано как проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности мокравимода (1 мг/сутки и 3 мг/сутки) по сравнению с плацебо в качестве дополнительного и поддерживающего лечения у пациентов с AML в CR1 или CR2, подвергающихся аллогенной HSCT. Будет использован местный стандарт лечения: профилактика GVHD с помощью MTX плюс CsA или MTX плюс TAC. На сегодняшний

день не существует одобренного препарата сравнения для предлагаемого показания. Поэтому для этого исследования был выбран плацебо-контролируемый дизайн для проспективной оценки величины изменений в эффективности и безопасности, которые могут произойти.

Информация о назначенном лечении скрыта от исследователя, исследовательских групп, участвующих в проведении исследования, и субъектов на протяжении всей фазы двойного слепого лечения, чтобы уменьшить потенциальную погрешность во время сбора данных и оценки конечных точек исследования. Данные исследования будут раскрыты после того, как все субъекты завершат визит EOT или RFS фазы последующего наблюдения.

Промежуточный анализ целесообразности продолжения исследования будет выполнен, когда произойдет 14 случаев рецидива заболевания или смерти. Указанный анализ будет проводиться только в том случае, если ни одна группа лечения не прекратила участие в исследовании ранее из-за данных по безопасности, и если ожидается набор не менее 20 субъектов. Целью промежуточного анализа целесообразности продолжения исследования является исследование эффективности группы, получающей 1 мг, по сравнению с группой, получающей 3 мг, чтобы избежать подвергания субъектов потенциально нецелесообразному лечению.

Обоснование дозы

В этом исследовании лечение мокравимодом (1 мг/сутки или 3 мг/сутки) или плацебо начнется за 2 дня до начала подготовки и закончится через 12 месяцев после первого приема исследуемого препарата.

В исследовании фазы Ib (CKRP203A2105) мокравимода (1 мг/сутки плюс CsA или 3 мг/сутки плюс CsA или TAC) профиль безопасности был сопоставим между группами, получавшими 1 мг и 3 мг мокравимода. Основанный на моделировании фармакокинетический/фармакодинамический анализ проводили с применением данных этого исследования. Из-за скудности доступных данных анализ зависимости экспозиция-ответ не мог дать информацию о потенциальном различии между дозами 1 мг и 3 мг в отношении конечной точки эффективности GRFS в этом исследовании. Однако в анализе моделирования и имитации при сопоставлении суррогатных конечных точек абсолютного числа лимфоцитов (ALC), количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток с дозой, было выявлено более выраженное снижение количества CD8⁺ Т-клеток при дозе 3 мг, вводимой с SOC плюс CsA, при этом максимальное или близкое к максимальному снижению количества клеток наблюдалось для количества CD4⁺ и ALC.

Клинический опыт применения мокравимода включает однократные дозы до 40 мг

у здоровых добровольцев и многократные дозы до 3 мг/сутки у здоровых добровольцев и пациентов. В общей сложности 325 здоровых добровольцев приняли участие в I фазе плацебо-контролируемых исследований мокравимода, в которых мокравимод хорошо переносился и продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Мокравимод также хорошо переносился в исследованиях фазы II у пациентов с язвенным колитом, подострой кожной красной волчанкой и болезнью Крона. В исследовании фазы Ib/IIa мокравимод назначался на срок до 3 месяцев пациентам с несколькими различными гематологическими злокачественными новообразованиями, получавшим аллогенную HSCT. Оба уровня доз, которые оценивались в этом исследовании, 1 мг и 3 мг, не показали каких-либо существенных различий с точки зрения безопасности и эффективности. Однако количество пациентов было небольшим, а результаты эффективности требуют большего количества данных в более однородной популяции пациентов. Для сбора больше данных по обеим дозам, в этом исследовании фазы IIb будет изучаться мокравимод в двух разных дозах: в суточной дозе 1 мг и 3 мг.

В исследуемой популяции, выбранной для этого испытания, большинство рецидивов возникает рано (< 1 года), и большинство событий GVHD возникнет к 1 году. Поэтому для настоящего исследования выбрана продолжительность лечения 1 год.

Дозирование мокравимода в этом исследовании не зависит от массы тела, поскольку в исследовании фазы Ib/IIa не наблюдалось дозозависимых эффектов на безопасность и первые признаки эффективности.

Исследуемая популяция

Критерии включения

Каждый субъект должен соответствовать следующим критериям, чтобы быть включенным в данное исследование:

Тип субъекта и характеристики заболевания

1. Субъекты с диагнозом AML (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза) в соответствии с классификацией AML Всемирной организации здравоохранения 2016 года и родственных новообразований-предшественников, включая вторичный AML после предшествующего гематологического заболевания (например, миелодиспластического синдрома) и связанного с терапией AML.

2. Субъекты с AML высокого риска ELN в CR1 или любой другой AML в CR2. (Также допустима полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови [CRi]).

- Полная ремиссия определяется как отсутствие признаков лейкоза ($< 5\%$ бластов костного мозга и отсутствие циркулирующих бластов

периферической крови) в сочетании с нормальными значениями абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствием экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствием необходимости в повторных трансфузиях крови.

- Полная ремиссия с неполным восстановлением периферической крови (CRi) определяется как соответствие всем критериям полной ремиссии, за исключением абсолютного числа нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$ или числа тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$.

3. Субъекты, которых планировалось подвергнуть аллогенной HSCT, отвечающие всем следующим параметрам:

- Применение полностью совместимого родственного или неродственного донора (10/10 HLA-совместимых), *и*
- Применение стволовых клеток периферической крови, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), *и*
- Запланированное применение одобренного протоколом (миелоаблативного) подготовительного режима, *и*
- Запланированное применение MTX плюс CsA или MTX плюс TAC в качестве профилактики GVHD.

4. Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 месяцев на момент скрининга.

5. Функциональный статус по Карновски (KPS) $\geq 70\%$.

Пол и возраст

6. Мужчина или женщина, возраст ≥ 18 лет и ≤ 75 лет.

Субъекты ≥ 65 лет должны иметь оценку по шкале Sorror (индекс сопутствующей патологии, специфичный для трансплантации гемопоэтических клеток [HCT-CI]) ≤ 3 .

Информированное согласие

7. Способен и желает предоставить письменное информированное согласие и соблюдать протокол и процедуры исследования.

Требования к противозачаточным/барьерным средствам

8. Для женщин детородного возраста, ведущих активную половую жизнь, и мужчин, вступающих в половой контакт с женщиной детородного возраста: готовность использовать надежные методы контрацепции (оральные контрацептивы, инъекции контрацептивов, мужская вазэктомия, презерватив со спермицидным средством или половое воздержание). Противозачаточные средства следует использовать со скринингового визита до визита ЕОТ и в любом случае в течение по меньшей мере 6

месяцев после последней дозы IMP.

Женщина считается способной к деторождению после менархе и до наступления постменопаузы, если только она не бесплодна навсегда. Женщины считаются находящимися в постменопаузе и неспособными к деторождению, если у них была естественная (спонтанная) аменорея в течение 12 месяцев с соответствующим клиническим профилем (например, соответствующий возрасту, наличие вазомоторных симптомов анамнезе) или хирургическая двусторонняя овариэктомия (с гистерэктомией или без нее) или перевязка маточных труб по меньшей мере за 6 недель до лечения IMP. В случае одной только овариэктомии, только когда репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов, она считается неспособной к деторождению.

Женщины детородного возраста должны ежемесячно проходить тест на беременность.

9. Сексуально активные мужчины должны использовать презерватив во время полового акта, начиная со скринингового визита и по меньшей мере до 6 месяцев после последней дозы IMP, и в этот период не должны иметь детей. Презерватив необходимо использовать также мужчинам, подвергшимся вазэктомии, чтобы предотвратить доставку IMP через семенную жидкость.

Другие исключения

10. Принадлежность к национальной системе медицинского страхования (в соответствии с применимыми местными требованиями).

Критерий исключения

Субъекты, которые соответствуют любому из следующих критериев, будут исключены из исследования:

Предшествующая/сопутствующая терапия

1. Запланированное применение антитимоцитарного глобулина (ATG), посттрансплантационного циклофосфида или микофенолата мофетила для профилактики GVHD.

2. Запланированное применение серотерапии во время подготовки, включая ATG и алемтузумаб.

3. Запланированные большие манипулирования трансплантатом ex vivo, включая истощение Т-клеток или селекцию CD34+.

4. Субъекты, получившие ранее аллогенную HSCT или реципиенты трансплантации солидных органов.

5. Вакцинация в течение 4 недель до рандомизации.

6. Иммуносупрессивные лекарственные средства для сопутствующего заболевания. Субъекты должны быть в состоянии отказаться от преднизона (> 10 мг/сутки) или других иммуносупрессивных лекарственных препаратов течение по меньшей мере 3 дней до начала лечения в исследовании. Допустимо физиологическое заместительное дозирование гидрокортизона.

7. Обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель до рандомизации или обширная рана, которая не полностью зажила.

8. Требуется любой из следующих методов лечения сердечной дисфункции:

- Лечение лекарственными препаратами, нарушающими сердечную проводимость (например, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов типа верапамила и дилтиазема или сердечными гликозидами), *или*

- Одновременное применение агентов, которые, как известно, удлиняют интервал QT, если их нельзя окончательно отменить на время исследования, *или*

- Лечение хинидином.

Медицинские состояния

9. Субъекты с острым промиелоцитарным лейкозом.

10. Диагноз любого предшествующего или сопутствующего злокачественного новообразования, за исключением субъектов, у которых диагностирована локализованная базально-клеточная карцинома кожи или рак шейки матки *in situ*, или субъектов, которые завершили лечение (химиотерапия, и/или хирургическое вмешательство, и/или лучевая терапия) с намерением излечить злокачественное новообразование не менее чем за 3 года до включения в исследование.

11. Бластный криз хронического миелоидного лейкоза.

12. Сопутствующее тяжелое и/или неконтролируемое медицинское состояние, включая:

- Клинически значимый легочный фиброз

- Туберкулез, за исключением в анамнезе успешного лечения туберкулеза или в анамнезе профилактического лечения после положительной кожной реакции очищенного производного белка (PPD)

- Субъекты, получающие постоянную (ежедневную) терапию астмы

- Субъекты с любыми другими типами клинически значимой обструктивной болезни легких

- Неконтролируемый сахарный диабет по оценке исследователя или диабет, осложненный поражением органов, таким как диабетическая нефропатия

или ретинопатия

- Неконтролируемое судорожное расстройство
- Неконтролируемая депрессия или суицидальные попытки/мысли в анамнезе.

13. Сердечная дисфункция, определяемая по:

- Инфаркту миокарда в течение последних 3 месяцев до включения в исследование, *или*
- Снижение функции левого желудочка с фракцией выброса $< 40\%$, измеренной с помощью сканирования с множественными воротами (MUGA) или эхокардиограммы (эхо) в течение 6 недель до подписания информированного согласия, *или*
- Наличие в анамнезе или в данный момент стабильной или нестабильной ишемической болезни сердца (IHD), миокардита или кардиомиопатии, *или*
- Застойная сердечная недостаточность II-IV класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), *или*
- Нестабильные сердечные аритмии, включая наличие в анамнезе или в данный момент симптоматической брадикардии, или
- Частота сердечных сокращений в покое (физический осмотр или электрокардиограмма в 12 отведениях [ECG]) < 60 ударов в минуту, *или*
- Наличие в анамнезе или текущий диагноз аномалий ECG, указывающих на значительный риск для безопасности, таких как: сопутствующие клинически значимые сердечные аритмии, например, устойчивая желудочковая тахикардия, наличие клинически значимого нарушения сердечной проводимости, включая синдром слабости синусового узла или синоатриальную блокаду сердца, клинически значимую атриовентрикулярную (AV) блокаду, блокаду ножек пучка Гиса, или QTc в покое (предпочтительно по формуле Фридеричия, но допускается формула Базетта) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин при скрининге или исходной ECG, *или*
- Наличие в анамнезе или в данный момент симптоматической аритмии или аритмии, требующей лечения или иным образом имеющей клиническое значение, *или*
- Неконтролируемая артериальная гипертензия; если контролируемая, лекарственный препарат должен быть стабильным в течение 3 месяцев до визита включения, *или*

- Требование лечения запрещенными препаратами, перечисленными в разделе «Критерии исключения - предшествующая/сопутствующая терапия»,
- Обмороки предположительно сердечного происхождения в анамнезе, *или*
- Наличие в семейном анамнезе синдрома удлиненного интервала QT или наличие в известном семейном анамнезе пируэтной желудочковой тахикардии.

14. Легочная дисфункция, определяемая по насыщению кислородом $<90\%$ на комнатном воздухе. Исследование функции внешнего дыхания (PFT) требуется только в случае симптоматических или ранее известных нарушений в течение 6 недель до подписания информированного согласия - при функции легких $< 50\%$ скорректированной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и $< 50\%$ объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁).

15. Серьезное заболевание печени или повреждение печени или злоупотребление алкоголем в анамнезе, хроническое заболевание печени или желчевыводящих путей. Дисфункция печени, определяемая аспаратаминотрансферазой (AST) и/или аланинаминотрансферазой (ALT) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); или общий билирубин $> 1,5$ мг/дл, за исключением случаев, связанных с синдромом Жильбера, в этом случае < 3 мг/дл.

16. Почечная дисфункция с расчетным клиренсом креатинина <60 мл/мин/м² по методу Модификации диеты при почечных заболеваниях (MDRD).

17. История инсульта или внутричерепного кровоизлияния в течение 1 года до скрининга.

18. Активная клинически значимая инфекция (вирусная, бактериальная или грибковая), которая требует постоянной антимикробной терапии и, по мнению исследователя, представляет риск для проведения HSCT.

19. Вирус иммунодефицита человека (HIV) в анамнезе или активная инфекция вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV), определяемая как положительный результат на антитела к HIV, поверхностный антиген гепатита В или антиген гепатита С.

20. Субъекты, кормящие грудью или имеющие положительный тест на беременность (сывороточный тест на беременность обязателен при скрининге женщин детородного возраста).

21. Известная аллергия на любой из компонентов мокравимода (например, эксципиент), неисследуемые лекарственные средства (NIMP), включая агенты режима

подготовки и профилактики GVHD, а также сопутствующие лекарственные препараты и методы лечения, возможно применяющиеся в данном исследовании.

22. Любые противопоказания к NIMP, включая агенты режима подготовки и профилактики GVHD, а также сопутствующие лекарственные препараты и методы лечения, возможно применяющиеся в данном исследовании, как указано в местных инструкциях по применению лекарственных препаратов NIMP.

23. Диагностика макулярного отека при скрининге. Субъекты с отеком желтого пятна в анамнезе будут допущены к участию в исследовании при условии, что у них нет отека желтого пятна при офтальмологическом осмотре при скрининге.

Опыт участия в предшествующих/параллельных клинических исследованиях

24. Участие в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 4 недель до рандомизации или участие в сопутствующем интервенционном клиническом исследовании.

Другие исключения

25. Любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, делает субъекта непригодным для исследования.

26. Субъекты, к которым применена мера правовой защиты (опека, попечительство или обеспечение справедливости) и/или неспособность или нежелание соблюдать требования и процедуры данного исследования.

Лечение в рамках исследования и сопутствующая терапия

Лечение в рамках исследования определяется как любое(ые) исследуемое(ые) лечение (методы лечения), зарегистрированный(ые) препарат(ы) и плацебо, предназначенные для введения субъекту исследования в соответствии с протоколом исследования. IMP включают мокравимод и плацебо. NIMP включают продукты, используемые при HSCT для подготовки и стандартного лечения для профилактики GVHD (MTX плюс CsA или MTX плюс TAC).

Исследуемые лекарственные препараты, вводимые в группах

Вид лечения	Мокравимод (KRP203) 1 мг/сутки	Мокравимод (KRP203) 3 мг/сутки	Плацебо
Тип	Лекарственный препарат	Лекарственный препарат	Лекарственный препарат (плацебо)
Лекарственная форма	Мокравимод (модулятор рецептора SIP) в твердой желатиновой капсуле	Мокравимод (модулятор рецептора SIP) в твердой желатиновой капсуле	Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал в твердой желатиновой капсуле
Дозировка(и) на единицу дозы	1 мг мокравимода/капсулу	1 мг мокравимода/капсулу	Нет

Уровень(и) дозировки	1 мг мокравимода	3 мг мокравимода	-
Способ введения	Перорально	Перорально	Перорально
IMP или NIMP	IMP	IMP	IMP
Источник снабжения	Предоставляется централизованно спонсором	Предоставляется централизованно спонсором	Предоставляется централизованно спонсором
Упаковка и маркировка	Мокравимод будет поставляться в блистерах. Каждый блистер содержит 30 капсул и будет промаркирован в соответствии с требованиями страны.	Мокравимод будет поставляться в блистерах. Каждый блистер содержит 30 капсул и будет промаркирован в соответствии с требованиями страны.	Плацебо будет поставляться в блистерах. Каждый блистер содержит 30 капсул и будет промаркирован в соответствии с требованиями страны.

IMP: исследуемый лекарственный препарат; NIMP: неисследуемый лекарственный препарат; SIP: сфингозин-1-фосфат

Лечебная(ые) группа(ы)

Название группы	Группа 1 мг	Группа 3 мг	Группа плацебо
Тип группы	Экспериментальная	Экспериментальная	Плацебо
Описание группы	Субъекты будут получать 1 мг мокравимода (1 капсулу мокравимода и 2 капсулы плацебо) перорально один раз в день, начиная за 2 дня до подготовки и до 12 месяцев после первой дозы.	Субъекты будут получать 3 мг мокравимода (1 капсулу мокравимода) перорально один раз в день, начиная за 2 дня до подготовки и до 12 месяцев после первой дозы.	Субъекты будут получать 3 капсулы плацебо перорально один раз в день, начиная за 2 дня до подготовки и до 12 месяцев после первой дозы

Неисследуемые лекарственные препараты

NIMP включают препараты, используемые при HSCT для подготовки и профилактики GVHD (MTX плюс CsA или MTX плюс TAC). Они являются коммерчески доступными для применения у человека под различными торговыми марками и будут применяться в соответствии с местной практикой, если не указано иное.

Подготовительный режим

Все субъекты будут подвергаться подготовительному режиму перед HSCT. Должен применяться один из следующих режимов подготовки. Подготовительный режим следует начинать со дня 7 ± 1 день. Изменения дозы и времени в подготовительном режиме допускаются в зависимости от состояния субъекта и/или местной практики. Любое изменение дозировки или времени в подготовительном режиме должно обсуждаться между исследователем и медицинским наблюдателем, и должно регистрироваться в электронной форме в анамнезе болезни (eCRF).

Необходимо использовать один из следующих режимов:

1. Мелфалан + флударабин + тиотепа:
 - Флударабин 120-180 мг/м² внутривенно (IV)
 - Мелфалан 110-140 мг/м² IV
 - Тиотепа 5-10 мг/кг IV
2. Бусульфан + флударабин:
 - Бусульфан 9,6-12,8 мг/кг IV
 - Флударабин 120-180 мг/м² IV
3. Бусульфан + циклофосфамид:
 - Бусульфан 9,6-12,8 мг/кг IV
 - Циклофосфамид 120 мг/кг IV
4. Бусульфан + флударабин + тиотепа:
 - Бусульфан 9,6-12,8 мг/кг IV
 - Флударабин 150-180 мг/м² IV
 - Тиотепа 5-10 мг/кг IV

Когда бусульфан применяют в качестве компонента подготовительного режима, следует проводить соответствующий фармакокинетический мониторинг с корректировкой дозы по мере необходимости на основе внутреннего стандарта лечения. Предлагаемый диапазон AUC для ежедневного воздействия составляет 3600-6000 мкМ × мин (~ 14,4-24,6 мг × ч/л). Частота дозирования (например, ежедневно против каждые 6 часов) определяется исследователем, но весь бусульфан следует вводить внутривенно.

Профилактика болезни «трансплантат против хозяина»

- Терапия ингибиторами кальциневрина (CNI)

CsA и TAC следует начинать на день -1 или -2 перед инфузией стволовых клеток. Профилактика CNI должна продолжаться по меньшей мере до 3 месяцев после HSCT с постепенным снижением дозы в соответствии с внутренними стандартами с целью прекращения через 6 месяцев после HSCT при отсутствии GVHD.

Надлежащий клинический мониторинг и лечение токсичности (гипертензия, гипергликемия, гипомагниемия, неврологические осложнения и т.д.) должны проводиться на основе внутреннего стандарта.

Следует скорректировать дозу на основе потенциальных лекарственных фармакокинетических взаимодействий (например, азольные противогрибковые препараты).

- Циклоспорин А (CsA)

- CsA следует начинать в дозе 3 мг/кг/сутки IV (разделенной на 2 болюсные инфузии два раза в день). Переход на пероральное введение должен происходить в зависимости от клинических обстоятельств с коэффициентом пересчета, основанным на внутренней практике. Если CsA начинают принимать перорально, начальная доза составляет 12 мг/кг/сутки, разделенная на два приема (Ruutu et al 2014).

- Лекарственный мониторинг: стабильные уровни CsA следует измерять через 12 часов после приема дозы (непосредственно перед введением следующей запланированной дозы) и регулярно контролировать; дозы будут скорректированы для поддержания целевых концентраций 200-300 мкг/л в течение первых 3-4 недель после HSCT. При отсутствии GVHD дозу в дальнейшем снижают до достижения концентрации 100-200 мкг/л

- Такролимус (ТАС)

- ТАС следует начинать с дозы 0,02-0,03 мг/кг/сутки (либо в виде непрерывной инфузии, либо разделенной на 2 болюсных инфузии два раза в день). Переход на пероральное введение должен происходить в зависимости от клинических обстоятельств с коэффициентом пересчета, основанным на внутренней практике.

- Лекарственный мониторинг: стабильные уровни ТАС следует измерять через 12 часов после введения дозы (непосредственно перед введением следующей запланированной дозы) и регулярно контролировать; дозу следует корректировать для поддержания целевых концентраций 5-10 нг/мл

- Доза/режим введения МТХ:

- День +1: 15 мг/м² IV однократно.
- Дни +3, +6, +11: 10 мг/м² IV однократно.
- Применение лейковорина для экстренной помощи разрешено и поощряется (в той же дозе, что и метотрексат, каждые 6 часов в виде 3 доз, начиная с 24 часов после дозы МТХ; перорально или IV).

Модификации в этом режиме для снижения клиренса или токсичности МТХ допустимы, но их следует обсудить с медицинским наблюдателем.

Подготовка, обращение, хранение и учет

ИМР, используемый в данном исследовании, будет подготовлен, упакован и маркирован под ответственность квалифицированного лица от спонсора или уполномоченного лица в соответствии со Стандартными операционными процедурами

(Standard Operating Procedures, SOP) спонсора или уполномоченного лица, Схемой сотрудничества фармацевтических инспекций (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S), руководством по Надлежащей производственной практике (Good Manufacturing Practice, GMP), Руководством по надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP) Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для применения у человека (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), и применимыми местными законами/нормативными актами. Препарат будет маркирован с описанием «Только для клинических испытаний», а также другой необходимой информацией в соответствии с местными нормативными требованиями на местном языке.

ИМР будет поставляться в исследовательские центры в готовом к применению виде спонсором или уполномоченным лицом. Никакой дополнительной подготовки перед введением ИМР не требуется. После рандомизации субъектам будет предоставлен ИМР в соответствии с их распределением по лечебным группам, в количестве, достаточном для покрытия периода между визитами двойной слепой фазы лечения. ИМР можно хранить при комнатной температуре. Подробную информацию смотрите в фармацевтическом руководстве.

Имеющиеся данные по стабильности показывают, что твердые желатиновые капсулы мокравимода 1 мг и капсулы плацебо, упакованные во флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE), стабильны в течение 48 месяцев при хранении при 5°C/относительной влажности окружающей среды (RH); в течение 36 месяцев при хранении при 25°C/60% RH и в течение 6 месяцев при хранении при 40°C/75% RH.

После получения ИМР будет храниться локально в клинических центрах до выдачи субъекту в соответствии с требованиями к хранению, указанными в Фармацевтическом руководстве. Все ИМР должны храниться в безопасном, экологически контролируемом и находящемся под наблюдением (ручном или автоматическом) месте в соответствии с указанными условиями хранения с доступом только для исследователя и уполномоченного персонала.

Отчетность ИМР будет задокументирована в клинических центрах. Каждый раз, когда ИМР выдается субъекту, это должно регистрироваться в журнале выдачи лекарственных средств/отчетности. Через регулярные промежутки времени сотрудник по клиническим исследованиям (CRA) будет проводить «посещение для сверки лекарственных средств», проверяя, что все ИМР, которые были отправлены в исследовательский центр, учтены в записях о получении, выдаче и уничтожении. Неиспользованные ИМР, которые не были выданы, могут быть уничтожены только после

разрешения представителя назначенной CRO, и уничтожение должно быть полностью задокументировано. В качестве альтернативы IMP может быть возвращен спонсору. Подробную информацию см. в Фармацевтическом руководстве.

По окончании исследования (EOT) должна быть возможность сверить записи о доставке с записями об использовании и уничтоженных или возвращенных запасах. Крайне важно, чтобы исследователь или исследовательский центр учитывали IMP, а любые расхождения объяснялись и документировались.

Меры, принимаемые для минимизации систематической ошибки: рандомизация и маскирование

Каждый субъект будет получать 7-значный номер субъекта: 4-значный номер исследовательского центра, за которым следует 3-значный индивидуальный номер субъекта в последовательном порядке (например, 0001-001), который присваивается исследовательским центром во время скринингового визита и будет использован на протяжении всего исследования.

Рандомизация

Это исследование разработано как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Субъекты будут стратифицированы по статусу полной ремиссии (CR1 или CR2) и профилактическому лечению GVHD (CsA против TAC) и рандомизированы для получения 1 мг/сутки или 3 мг/сутки мокравимода или соответствующего плацебо (соотношение 1:1:1) в качестве дополнительного лечения HSCT.

Все субъекты, соответствующие критериям участия в исследовании, будут централизованно распределены на рандомизированный IMP с применением IxRS. Перед началом исследования каждый центр будет обеспечен номером телефона и инструкциями по звонку для Интерактивной системы голосового ответа (Interactive Voice Response System, IVRS) или информацией для входа в систему и инструкциями для Интерактивной системы веб-ответа (Interactive Web Response System, IWRS).

Маскирование

Распределение в группы лечения «замаскировано» для исследователя, исследовательских групп, участвующих в проведении исследования, и субъектов на протяжении всей фазы двойного слепого лечения, чтобы уменьшить потенциальную ошибку во время сбора данных и оценки конечных точек исследования. Данные исследования будут раскритикованы после того, как все субъекты завершат визит EOT или фазу последующего наблюдения RFS.

Промежуточный анализ целесообразности продолжения исследования будет

выполнен, когда произойдет 14 случаев рецидива заболевания или смерти. Указанный анализ будет проводиться только в том случае, если ни одна группа лечения не прекратила участие в исследовании ранее из-за данных по безопасности, и если ожидается набор не менее 20 субъектов. Набор будет заморожен после наступления указанных событий и возобновлен после завершения анализа. Специальная группа, посвященная в детали исследования, в Организации клинических исследований (Clinical Research Organization, CRO) проведет анализы и поделится результатами с IDMC, который оценит и примет решение о прекращении или не прекращении лечения в бесполезной группе.

Каждому исследовательскому центру будет поставляться IMP в идентичной упаковке. Капсулы мокравимода и плацебо идентичны по внешнему виду: порошок от белого до почти белого цвета в непрозрачной розовой (Шведский оранжевый) капсуле, размер № 4.

Процедуры экстренного снятия маскирования

IXRS будет запрограммирована инструкциями по взлому маскирования. В случае экстренной ситуации исследователь несет исключительную ответственность за определение того, оправдано ли раскрытие информации о назначении лечения субъектам. Безопасность субъектов всегда должна являться первым соображением при принятии такого решения. Если исследователь решит, что снятие маскирования оправдано, исследователь должен приложить все усилия, чтобы связаться со спонсором до снятия маскирования о назначении лечения субъекту, если только это не задержит неотложное лечение субъекта. Если субъекту назначено лечение без маскирования, спонсор должен быть уведомлен в течение 24 часов после этого события. Уведомления по электронной почте допускаются, чтобы информировать предварительно указанных получателей электронной почты о том, что субъекты или учетные единицы рассекречены. Дата и причина снятия маскирования должны быть зарегистрированы.

Прием IMP должен быть прекращен после экстренного раскрытия маскирования, и субъект будет наблюдаться на OS в фазе последующего наблюдения. Прием IMP может быть прекращен или может быть не прекращен для любого субъекта, чей код лечения был взломан непреднамеренно или по любой неэкстренной причине по усмотрению исследователя.

Соблюдение режима лечения исследуемым лекарственным препаратом

Субъекты должны будут записывать каждый прием IMP в дневники субъектов, чтобы обеспечить соблюдение режима лечения. Исследователь должен содействовать соблюдению режима, инструктируя субъекта принимать IMP точно в соответствии с предписаниями и заявляя, что соблюдение режима необходимо для безопасности субъекта

и достоверности исследования. Субъекту будет дано указание связаться с исследователем, если по какой-либо причине он не сможет принять IMP, как описано.

Соблюдение режима лечения будет осуществляться путем внесения в журнал (т.е. журналы учета препарата, введения и eCRF субъектов) информации о следующем, но без ограничения: номере партии IMP, возможном прекращении/прерывании лечения, общем количестве введенных единиц IMP и подписях назначенного исследовательского персонала, доставляющего IMP субъекту, как описано в Фармацевтическом руководстве. Отклонение(я) от предписанного режима дозирования должны быть задокументированы.

Применение стандартной профилактики GVHD

Будут собираться данные о воздействии стандартной профилактики GVHD с помощью MTX плюс CsA или MTX плюс TAC. При введении субъектам дозы в исследовательском центре, они будут получать MTX и CsA или MTX плюс TAC непосредственно от исследователя или квалифицированного персонала исследовательского центра под медицинским наблюдением. Доза, дата и время введения каждой дозы, а также причины изменений доз (если таковые имеются) в исследовательском центре будут регистрироваться в первичных документах и соответствующих формах.

При самостоятельном введении субъектами CsA или TAC в домашних условиях, соблюдение режима лечения будет оцениваться при каждом визите и регистрироваться в исходных документах и соответствующих формах. Отклонение(я) от предписанного режима дозирования должно(ы) быть зарегистрировано(ы). Запись о количестве препарата, выданного каждому субъекту и принимаемому каждым субъектом, должна сохраняться и согласовываться с записями о соблюдении режима лечения. Также будут регистрироваться даты начала и окончания лечения, включая даты отсрочки лечения и/или снижения дозы.

Уровень CsA и TAC будет тщательно контролироваться.

Модификация доз

Все дозы, назначенные и выданные субъекту, и все изменения доз, сделанные исследователем во время исследования, будут зарегистрированы.

Модификация дозы IMP, включая снижение дозы (понижающее титрование) и увеличение дозы, не допускается во время исследования.

Прием IMP может быть временно прерван по задокументированным причинам, таким как АЕ. Обстоятельства, связанные с прерыванием приема IMP, подлежат обсуждению с медицинским наблюдателем, и прием IMP должен быть возобновлен как можно скорее. Эти изменения должны быть зарегистрированы в первичных документах и

eCRF.

Непрерывный доступ к получению исследуемого лекарственного препарата после завершения исследования

Мокравимод представляет собой IMP, находящийся в стадии разработки, и, следовательно, не будет доступен для лечения субъектов после завершения фазы лечения в двойном слепом режиме, после рецидива или в случае прекращения исследования субъектом или спонсором.

После участия субъекты будут проходить лечение в соответствии с местной клинической практикой, то есть в соответствии с местными рекомендациями и стандартами лечения.

Лечение передозировки

Любая суточная доза, превышающая 3 капсулы, является отклонением от протокола и считается передозировкой. Следует сообщать обо всех нежелательных явлениях, связанных с передозировкой.

Спонсор не рекомендует специфическое лечение для передозировки.

В случае передозировки исследователь должен:

- Немедленно связаться с медицинским наблюдателем.
- Усилить наблюдение за пациентом с помощью ЭКГ в 12 отведениях на предмет любых эпизодов брадикардии в течение по меньшей мере 3 дней.
- Оценить пациента, чтобы определить, по согласованию с медицинским монитором, следует ли прервать прием IMP.
- Получить образец плазмы для фармакокинетического анализа в течение 2 дней с даты введения последней дозы IMP, если этого требует медицинский наблюдатель (определяется в каждом конкретном случае).

Задokumentировать количество избыточной дозы, а также продолжительность передозировки.

Сопутствующие и запрещенные лекарственные препараты и терапия

Любые лекарственные препараты или вакцины (включая безрецептурные или рецептурные лекарственные препараты, витамины и/или травяные добавки) или терапия, которую субъект получает в период включения в исследование или во время исследования, будут считаться сопутствующими, за исключением IMP, HSCT, подготовительного режима, и MTX плюс CsA или TAC, используемых для профилактики GVHD. Все сопутствующие лекарственные препараты должны быть зарегистрированы в eCRF.

Следует связаться с медицинским наблюдателем, если есть какие-либо вопросы

относительно сопутствующей или предшествующей терапии.

Сопутствующее лечение и терапия

Профилактическое лечение цитомегаловирусной инфекции

Для предупреждения инфекций, вызванных цитомегаловирусом (CMV), субъекты, которые являются CMV-положительными или имеют CMV-положительного донора, могут получать профилактическое лечение, включающее ганцикловир, валганцикловир, летермовир и фоскарнет, в соответствии с внутренней практикой. Все субъекты будут подвергаться регулярному мониторингу с помощью количественной полимеразной цепной реакции (PCR) независимо от стратегии химиопрофилактики.

Профилактика CMV, лечение и назначение лечения реактивации CMV должны следовать местному стандартному лечению (SoC).

Превентивное лечение вирусной инфекции Эпштейна-Барр

Для предупреждения инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр (EBV), субъекты, которые являются серопозитивными в отношении EBV и/или имеют серопозитивных в отношении EBV доноров, будут подвергаться регулярному мониторингу с помощью количественной PCR с последующим соответствующим (превентивным) лечением, если это необходимо. Если количественные уровни вирусной ДНК превышают институциональное пороговое значение для лечения реактивации EBV, субъектов следует лечить ритуксимабом. Также рекомендуется начинать лечение ритуксимабом, если субъект был EBV-положительным в прошлом и демонстрирует увеличение лимфатических узлов, даже если результат PCR на EBV является низким или отрицательным.

Рекомендуется следующая схема:

- Немедленно после обнаружения повышения уровня ДНК EBV начинают введение ритуксимаба (моноклональное антитело против CD20) в дозе 375 мг/м² IV один раз в неделю до тех пор, пока результаты PCR на EBV не станут отрицательным.
- Если на основании клинических симптомов подозревается посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD), должна быть проведена компьютерная томография (СТ) шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза, а также аспирация и биопсия костного мозга и, по возможности, биопсия лимфатических узлов. PET/СТ также следует рассматривать для диагностики и оценки ответа. Если результаты компьютерной томографии, исследований костного мозга и лимфатических узлов демонстрируют PTLD, ритуксимаб следует вводить еженедельно в

течение не менее 2 недель с последующим дозированием и дополнительным лечением в зависимости от ответа.

Профилактическое лечение реактивации вируса герпеса-6 человека

Проспективный мониторинг методом PCR вируса герпеса-6 (HHV-6) проводится по усмотрению исследователя на основании риска для субъекта и внутреннего стандарта лечения. Реактивацию HHV-6 также следует подозревать в случае, если у субъекта развивается необъяснимая лихорадка, эритематозная сыпь, отсроченное приживление или цитопения после приживления, пневмонит, энцефалит или гепатит. Симптомы, связанные с HHV-6, или достаточная вирусная нагрузка (по мнению исследователя) должны стать поводом для начала соответствующей противовирусной терапии, включая следующие варианты, основанные на клиническом состоянии и сопутствующих заболеваниях субъекта:

- Фоскарнет 90 мг/кг IV каждые 2 часа или 60 мг/кг IV каждые 8 часов
- Цидофовир 5 мг/кг IV еженедельно или 1 мг/кг IV три раза в неделю (с пробенецидом)
- Ганцикловир или валганцикловир

Выбор донора

HLA-идентичные родственные доноры являются предпочтительными донорами. При отсутствии этого варианта вторым выбором является неродственный донор, который совпадает по HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 (10/10) на основе ДНК-типирования. Когда доступно более одного подходящего варианта донора, следует использовать внутренние алгоритмы для отбора доноров, включающие, среди прочего, характеристики, отличные от HLA-характеристик, такие как возраст донора, пол, совместимость по системе АВО, серостатус по CMV и паритет.

Источник стволовых клеток и инфузия трансплантата

Стволовые клетки периферической крови, полученные с помощью лейкофереза после мобилизации высоких доз гемопоэтического фактора роста, являются предпочтительным источником стволовых клеток. Минимальная доза клеток CD34+ составляет 2×10^6 клеток/кг массы тела реципиента, а целевая доза составляет 5×10^6 клеток/кг массы тела реципиента. Трансплантат стволовых клеток следует вводить пациенту с применением внутренней стандартной практики в отношении премедикации.

Хотя предпочтительным является вливание свежих стволовых клеток периферической крови (PBSC), может потребоваться криоконсервация ранее собранных клеток из-за факторов, не зависящих от исследователя, таких как ограничения, связанные

с COVID-19, и это является допустимым.

Гемопозитический фактор роста

Рутинное превентивное применение гемопозитического фактора роста после HSCT разрешается, но не является обязательным. Его применение может быть начато как минимум через 24 часа после инфузии стволовых клеток и продолжено до адекватного восстановления нейтрофилов.

Другая поддерживающая терапия

Соответствующая антимикробная профилактика и мониторинг должны применяться на основе внутреннего стандарта. Помимо вирусного мониторинга и профилактической/превентивной терапии, описанных в других источниках, не существует определенных в исследованиях режимов антимикробной профилактики, и следует соблюдать внутренние стандарты. Тем не менее, предполагается, что все субъекты получают химиопрофилактику против грибковых и бактериальных организмов (по меньшей мере в период нейтропении) и пневмоцистоза (во время лимфопении или при иммуносупрессивной терапии), исходя из специфических для пациента факторов и времени, прошедшего после HSCT. Субъектам, у которых развивается HSCT, может потребоваться повторное проведение или усиление антимикробной профилактики, включая антибактериальную профилактику против инкапсулированных организмов (в случае cGVHD). Кроме того, внутривенное введение иммуноглобулина (IVIg) разрешается на основании предпочтений исследователя.

Введение препаратов крови в периоды панцитопении должно соответствовать внутренним стандартам; однако рутинное применение трансфузий гранулоцитов не допускается.

Запрещенные лекарственные препараты и терапия

Во время исследования **запрещены** следующие лекарственные препараты или терапии:

- Терапия для поддержания ремиссии:
 - Таргетная терапия ингибитором FLT3
 - Гипометилирующие агенты
 - Ингибиторы IDH
 - Ингибиторы Bcl-2
 - Ингибиторы HDAC
 - Любая другая поддерживающая терапия после алло-HSCT, включая иммунотерапию или любой лекарственный препарат, проходящий клиническое испытание

- Инфузия донорских лимфоцитов (DLI) для профилактики рецидивов
 - Например, не разрешается превентивное применение DLI в случае MRD-позитивного заболевания
- Профилактика *GVHD*:
 - Предтрансплантационный втимоноцитарный глобулин (ATG)
 - Посттрансплантационный циклофосфамид
 - Микофенолата мофетил
- Применение серотерапии во время подготовки:
 - ATG
 - Алемтузумаб
- Ингибитор и индуктор CYP3A4:
 - Мокравимод в основном метаболизируется ферментом CYP3A4, поэтому следует по возможности избегать применения сильных ингибиторов и индукторов CYP3A4.
- Живые или живые аттенуированные вакцины запрещены, пока субъекты получают исследуемое лечение и в течение 2 месяцев после прекращения исследуемого лечения.
- Антигипертензивные средства
 - Поскольку брадикардия для мокравимода является нежелательным явлением, представляющим особый интерес (AESI), следует избегать применения препаратов, которые обычно вызывают снижение частоты сердечных сокращений, таких как блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы.
 - В случае угрожающих жизни обстоятельств безопасность субъекта должна иметь приоритет, и эти агенты должны применяться по усмотрению исследователя.
 - Для рутинного лечения артериальной гипертензии следует по возможности применять другие классы препаратов. Блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы можно применять, если другие варианты противопоказаны, и у субъекта не было брадикардии после подвергания воздействию IMP после обсуждения с медицинским наблюдателем.

Выбор дозы после завершения исследования

Если в группе, получавшей 3 мг, не будет выявлено никаких данных по безопасности, и если эффективность будет сопоставима между 1 мг и 3 мг во время

анализа первичной конечной точки, то для предстоящих испытаний и представлений будет выбран мокравимод 3 мг/день.

Оценки эффективности

Оценка заболевания

Оценка заболевания AML будет проводиться в местной лаборатории путем аспирации и/или биопсии костного мозга для морфологического исследования во время визитов до подтверждения рецидива. Оценка заболевания AML также будет проводиться в случае подозрения на рецидив между визитами в рамках исследования. Положительный результат MRD без морфологически подтвержденного рецидива не считается рецидивом. Для субъектов с экстрамедуллярным заболеванием в анамнезе для оценки заболевания будут включены рентгенографические исследования (и/или анализ спинномозговой жидкости [CSF]).

Морфологически подтвержденный рецидив определяется как морфологическое свидетельство лейкоза в костном мозге ($\geq 5\%$ лейкозных бластов) или появление бластов периферической крови или в других экстрамедуллярных очагах. Подробная информация о рецидиве будет зарегистрирована в eCRF.

Если аспират костного мозга и/или биопсию уже получали в период между ежемесячными визитами во время фазы лечения в двойном слепом режиме или во время фазы последующего наблюдения RFS, или в течение 6 недель до запланированного визита во время фазы последующего наблюдения OS, оценку не нужно повторять. Кроме того, в случае подозрения на рецидив после алло-HSCT для подтверждения диагноза будет оцениваться химеризм.

Субъект, у которого возникает рецидив во время фазы лечения в двойном слепом режиме, прекращает лечение IMP. Субъект перейдет к фазе последующего наблюдения OS и будет наблюдаться в течение дополнительных 12 месяцев.

Оценка смертности

Оценка смертности будет проводиться во время визитов.

После смерти субъекта в eCRF должна быть записана следующая информация:

- Дата смерти
- Причина смерти (уточнение)
- Классификация исследователем причины смерти:
 - Рецидив лейкоза
 - Смертность, связанная с трансплантацией (TRM), определяемая как смерть по причинам, отличным от рецидива или

прогрессирования заболевания.

- Другое

Оценка болезни «трансплантат против хозяина»

Оценка GVHD будет проводиться во время визитов. Общие события GVHD будут классифицированы на основе консенсусных критериев. aGVHD будет оцениваться по шкале MAGIC (Harris et al 2016). cGVHD будет оцениваться в соответствии с критериями Национального института здравоохранения (НИИ) (Filipovich et al 2005; Jagasia et al 2015).

Категория	Время возникновения симптомов после HSCT	Наличие признаков aGVHD	Наличие признаков cGVHD
Острая GVHD (aGVHD)			
Классическая aGVHD	≤ 100 дней	Да	Нет
Персистирующая, рецидивирующая aGVHD, или aGVHD с поздним началом	> 100 дней	Да	Нет
Хроническая GVHD (cGVHD)			
Классическая cGVHD	Нет временных ограничений	Нет	Да
Перекрестный синдром	Нет временных ограничений	Да	Да

GVHD: болезнь «трансплантат против хозяина»

Источник: Harris et al 2016; Jagasia et al 2015

Когда это будет сочтено возможным, будет получена биопсия тканей для подтверждения диагноза GVHD и для оценки ее тяжести. Однако острая и хроническая GVHD остаются клиническими диагнозами, которые считаются присутствующими при диагностике и лечении даже при отсутствии подтверждения биопсии.

Подробная информация обо всех событиях GVHD будет записана в eCRF. Для случаев cGVHD и aGVHD будет зарегистрировано применение системной иммуносупрессивной терапии. Дата начала события GVHD определяется как дата начала лечения GVHD или дата подтверждения биопсии GVHD, в зависимости от того, что наступит раньше.

Лечение GVHD будет на усмотрение исследователя, в зависимости от поражения органов GVHD, тяжести и клинического состояния пациента. Подробная информация о терапии, направленной на GVHD, будет записана в eCRF, включая начало лечения, дозу, продолжительность (начало/остановку), а также время и величину наилучшего ответа. Сюда входят неабсорбируемые энтеральные стероиды для лечения GVHD верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта и местная терапия GVHD кожи, полости рта или глаз.

Оценка качества жизни

Опросник Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy - Bone Marrow Transplantation, FACT-BMT, версия 4) представляет собой опросник для самостоятельного заполнения из 47 пунктов, который оценивает несколько областей, включая физическое, функциональное, социальное/семейное, психологическое благополучие и проблемы, связанные с трансплантацией. Анкета будет оцениваться во время визитов.

Поисковые оценки, связанные с иммунитетом

Приживление

Приживление будет оцениваться во время визитов.

Приживление нейтрофилов определяется как количество нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней, и восстановление тромбоцитов определяется как количество тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней без переливания крови в течение предшествующих 7 дней. Регистрируются первые дни появления обоих критериев.

Первичное отторжение трансплантата определяется как отсутствие первоначального приживления донорских клеток. В этом случае субъект никогда не излечивается от нейтропении (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), что приводит к панцитопении и срочной необходимости повторной трансплантации. Вторичное отторжение трансплантата определяется как потеря донорских клеток после первоначального приживления. В этом случае обычно используется аутологичное восстановление; однако также могут развиваться аплазия костного мозга и панцитопения.

Химеризм

Химеризм будет оцениваться в цельной крови с помощью PCR-амплификации в местной лаборатории во время визитов. Химеризм также будет оцениваться в случае подозрения на рецидив.

Иммунофенотипирование

Образцы крови будут собираться для иммунофенотипирования во время визитов. Биомаркеры (панель T/B/NK) будут включать: CD3 (CD3 T-клетки), CD4 (CD4 T-клетки), CD8B (CD8 T-клетки), LRP5 (B-клетки), OSBPL5 (NK-клетки). Возможное расширение панели T/B/NK может быть рассмотрено в будущем.

Иммунофенотипирование будет проводиться центральной лабораторией с применением утвержденного аналитического метода и в соответствии с SOP или лабораторным руководством. Подробная информация относительно обработки образцов, обращении с ними, хранении и транспортировке будет предоставлена отдельно в

руководстве для центральной лаборатории по конкретному исследованию до начала исследования.

Поисковая оценка фармакокинетики

Мокравимод

Образцы крови будут собираться для определения системных концентраций мокравимода во время визитов. Один образец перед введением дозы будет собираться при каждом визите для измерения фармакокинетических параметров. Минимальная остаточная концентрация будет определяться во время всех визитов для измерения фармакокинетических параметров, и профили концентрации в крови в зависимости от времени в течение 12 часов будут выполняться на день -9, месяц 1 и месяц 6.

На день -9, месяц 1 и месяц 6 стандартная оценка ECG в 12 отведениях с последующим измерением пульса и артериального давления должна быть проведена за 5 минут до сбора крови для фармакокинетического анализа через 6 ч после введения дозы. Точная дата и время отбора проб будут записаны.

Точная дата и время отбора проб для сбора образцов крови и оценки ECG будут внесены в eCRF.

Биоаналитические определения будут проводиться центральной лабораторией с применением утвержденного аналитического метода LC-MS/MS и в соответствии с SOP и лабораторным руководством. Все образцы крови будут взяты либо путем прямой венепункции, либо с помощью постоянной канюли, вставленной в вену предплечья. Образцы крови (2 мл) для оценки фармакокинетики будут собраны в пробирку с EDTA. Пробирки с EDTA будут храниться в морозильной камере на месте до отправки в центральную лабораторию. Подробная информация по обработке образцов, обращении с ними, хранении и транспортировке будет предоставлена отдельно в руководстве для центральной лаборатории по конкретному исследованию до начала исследования.

Образцы крови для фармакокинетического анализа могут быть использованы для идентификации поисковых метаболитов с применением невалидированных методов идентификации метаболитов холодных условиях. Оценка фармакокинетики (и необязательная метаболическая оценка) будет представлена отдельно.

Результаты не будут раскрыты спонсору, персоналу исследования и субъекту до рассекречивания данных исследования.

Циклоспорин А/Такролимус

Образцы крови будут собираться для определения системных концентраций CsA/TAC во время визитов. Оценка будет проводиться в соответствии с местной практикой. Диапазоны целевых концентраций CsA/TAC описаны в разделе

«Профилактика болезни «трансплантат против хозяина». Точная дата и время отбора проб будут записаны в eCRF.

Статистический анализ

Как правило, измеряемые переменные и производные параметры будут перечислены по субъектам и сведены в таблицу. Таблица результатов будет отображаться по группам лечения и общей популяции, а также по визитам, когда это применимо. Данные всех исследовательских центров будут объединены для статистического анализа.

Если не указано иное, непрерывные переменные будут обобщены с применением описательной статистики по числу субъектов, среднему значению, медиане, стандартному отклонению (SD), межквартильному размаху (IQR), диапазону (минимум и максимум) и 95% доверительному интервалу (CI) среднего значения и медианы (когда это уместно). Категориальные переменные будут обобщены по частотам и процентам субъектов и/или количеству событий (если применимо). Также будет указано количество пропущенных значений, если таковые имеются. Для сводных таблиц по визитам количество субъектов с пропущенными значениями будет включать субъектов с пропущенной оценкой или визитом до визита прекращения лечения.

Исходное значение определяется как последнее непропущенное значение перед рандомизацией, если не указано иное.

Конечные точки в виде времени до наступления события будут проанализированы с применением методов Каплана-Мейера для оценки распределения выживаемости, медианы времени до события с 95% CI и вероятностей выживания в выбранные моменты времени; также будет зарегистрировано количество субъектов группе риска, субъектов с событием, субъектов, цензурированных в выбранные моменты времени.

Если не указано иное, описательная статистика (кумулятивная частота возникновения или доля субъектов без интересующего события) будет представлена для конечных точек в виде времени до наступления события.

Все статистические тесты будут двусторонними и будут проводиться на уровне значимости $\alpha = 0,05$, если не указано иное.

Отклонения от протокола, в том числе то, что обычно представляет собой серьезные (важные) отклонения от протокола, могут быть подробно описаны в SAP в соответствии с рекомендациями ICH. Все отклонения от протокола будут рассмотрены и окончательно классифицированы как серьезные или незначительные на совещании по анализу данных перед первичным анализом.

Демографические и исходные характеристики

Все фоновые и демографические данные, включая исходные данные и

характеристики заболевания, будут сведены в таблицу и перечислены на основе ITT.

Медицинские и хирургические данные анамнеза будут обобщены по классу системы органов (SOC) и предпочтительному термину (PT) с применением Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA), и включены в списки данных.

Воздействие лечения

Все данные по исследуемому лечению будут обобщены с применением набора SAF, включая IMP и стандартную профилактику GVHD (MTX плюс CsA или MTX плюс TAC).

Будут обобщены по меньшей мере следующие переменные вместе с изменениями в режиме дозирования и причинами этих изменений:

- ***Общее воздействие лечения*** (недели) представляет собой временной интервал между датой последнего дозирования и датой первого дозирования, и включает периоды временных прерываний в исследуемом лечении.
- ***Клинически значимые прерывания в приеме доз*** представляют собой прерывания исследуемого лечения из-за АЕ и продолжающиеся > 15 дней.
- ***Общая продолжительность лечения*** (недели) представляет собой кумулятивное количество дней, в течение которых субъекты получали назначенное исследуемое лечение (т.е. периоды прерывания не включены в этот расчет).
- ***Фактическая интенсивность дозы*** (мг/день) представляет собой фактическую дозу, полученную в течение всего исследования (общая доза), деленная на продолжительность воздействия. Доза равна нулю в период прерывания приема дозы. При этом *фактическая доза* представляет собой кумулятивную суточную дозу (мг) за период. Фактическая интенсивность дозы будет обобщена с применением описательной статистики.

Предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, прием которых был завершен до начала IMP, и лекарственные препараты, прием которых происходит после начала IMP, будут обобщены как статистика частоты по категориям лекарственных препаратов с применением кодов Анатомически-терапевтически-химической классификации (АТХ), разработанной Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Запрещенные лекарственные препараты также будут обобщены.

Сопутствующие лекарственные препараты, принимаемые во время фазы лечения в двойном слепом режиме, будут представлены отдельно от лекарственных препаратов, принимаемых во время фазы последующего наблюдения.

Анализ эффективности

Анализ эффективности будет проводиться на основе ИТТ.

Проверка безопасности будет проводиться комитетом IDMC.

1) Анализ первичной конечной точки

Первичной конечной точкой является RFS на Месяце 12. Группа, получающая 3 мг, по сравнению с плацебо будет оцениваться, если только группа, получающая 3 мг, не прекратит участие в исследовании из-за данных по безопасности; в этом случае будет оцениваться группа, получающая 1 мг, по сравнению с плацебо. Анализ представляет собой ландмарк-анализ на Месяце 12, т.е. в анализ будут включены только данные за первые 12 месяцев (запланированный период лечения) каждого субъекта. Переменная для первичной конечной точки определяется как продолжительность от рандомизации до первого случая рецидива заболевания или смерти (по любой причине).

Первичная переменная эффективности будет описана с применением визуального представления оценок Каплана-Мейера, а также таблицы, представляющей эти оценки с квартальным интервалом. Оценки медианы будут предоставлены с двусторонними 95% CI, наряду с 25-м и 75-м перцентилями вместе с оценками отношения рисков.

Стратифицированный логарифмический ранговый тест с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет проводиться для сравнения группы мокравимода с группой плацебо.

Кроме того, после подтверждения пропорциональных рисков для сравнения групп лечения будет использована модель регрессии Кокса. Список факторов, которые следует использовать для корректировки модели, может включать, помимо прочего, следующее: состояние полной ремиссии (CR1 в сравнении с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA в сравнении с TAC), возраст, тип донора (родственный донор в сравнении с неродственным), комбинации полов донора-реципиента, стадию заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

Субъекты без события на момент анализа (т.е. ни рецидива, ни смерти) будут цензурированы на последнюю дату, когда было известно, что у них нет рецидива или они живы, или в конце 12 месяцев с момента рандомизации, в зависимости от того, что наступит раньше.

Время до цензурирования также будет описано с помощью обратного графика Каплана-Мейера, и представлено и сведено в таблицу за рассматриваемый период с месячным интервалом.

Распределение компонента, определяющего первичную конечную точку, то есть самую раннюю, будет сведено в таблицу по группам лечения.

Кроме того, общее время последующего наблюдения после рандомизации будет

описано с применением графика оценок Каплана-Мейера для каждой группы лечения и будет сравниваться с помощью логарифмического рангового теста.

Общее время последующего наблюдения определяется, соответственно, как временные интервалы (недели) от рандомизации до даты первого возникновения события или до даты цензурирования, если во время анализа никаких событий не произошло.

Следует отметить, что, если группа лечения прекратила участие в исследовании из-за данных по безопасности или более низкой эффективности, субъекты, решившие сменить дозу, не будут включены в первичный анализ. Влияние потенциального перехода на другой режим лечения будет изучено и обсуждено в SAP.

2) Анализ чувствительности

Влияние потенциального отклонения от пропорциональных рисков, предполагаемых в этом исследовании, будет оцениваться с применением комбинаций статистики взвешенного логарифмического рангового критерия Флеминга-Харрингтона.

Другие анализы чувствительности будут подробно описаны в SAP.

3) Анализ вторичных конечных точек эффективности

Анализ ключевых вторичных точек эффективности

Первой ключевой вторичной конечной точкой является OS, оцениваемая после 12-месячного периода последующего наблюдения OS каждого субъекта по сравнению с группой мокравимода и группой плацебо. Группа 3 мг по сравнению с плацебо будет оцениваться, если только группа 3 мг не прекратит участие в исследовании из-за данных по безопасности; в этом случае будет оцениваться группа 1 мг по сравнению с плацебо. Второй ключевой вторичной конечной точкой является RFS, оцениваемая после периода лечения в двойном слепом режиме или после периода RFS через 12 месяцев, по сравнению со второй группой мокравимода и группой плацебо, если применимо.

Соответствующая переменная анализа определяется как временной интервал от даты рандомизации до даты смерти по любой причине в течение первых 24 месяцев, и анализ будет выполняться, когда все субъекты завершат исследование (т.е. 24 месяца и включает период последующего наблюдения).

Анализ OS будет выполняться с применением того же подхода, что и для первичной конечной точки. Субъекты, которые все еще живы в конце 24-месячного периода последующего наблюдения или выбыли из-под наблюдения, будут цензурированы в последний раз, когда было известно, что они живы.

Информация о смерти, наступившей в течение 24 месяцев, будет собираться для всех субъектов, рандомизированных в исследовании.

Статистические гипотезы и анализ для второй ключевой вторичной конечной точки

являются такими же, как и для первичной конечной точки.

Другие вторичные анализы

Другие вторичные переменные, которые будут проанализированы в популяции с назначенным лечением (ITT), будут включать:

- RFS через 24 месяца
- Время до рецидива
- Кумулятивная частота рецидивов на 12-м месяце и 24-м месяце
- Безрецидивная смертность на 12-м месяце и 24-м месяце
- OS после второй дозы мокравимода по сравнению с плацебо (применимо только в том случае, если все 3 группы достигают первичного анализа)
- Выживаемость без aGVHD степени III/IV на 12-м месяце
- Время до aGVHD
- Выживаемость без умеренной/тяжелой cGVHD на 24-м месяце
- Время до cGVHD
- GRFS на 12-м месяце и 24-м месяце
- rGRFS на 12-м месяце и 24-м месяце
- Безопасность
- Качество жизни

Выживаемость без aGVHD III/IV степени на 12-м месяце

Выживаемость без aGVHD степени III/IV определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до смерти по любой причине или первого случая aGVHD степени III/IV, определяемой по шкале MAGIC, в зависимости от того, что наступит раньше.

Если для субъекта не сообщается о каком-либо событии, наблюдение будет цензурировано на последнюю дату, когда было известно, что у субъекта отсутствует aGVHD степени III/IV.

Выживаемость без aGVHD степени III/IV будет суммирована по группам лечения с применением графика Каплана-Мейера и итоговой оценки выживаемости. Стратифицированный логарифмический ранговый тест с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и группой плацебо по отдельности.

Кроме того, в качестве вспомогательного анализа, после подтверждения пропорциональных рисков будет использована модель регрессии Кокса для сравнения

групп лечения. Список факторов, которые следует использовать для корректировки модели, может включать, помимо прочего, следующее: состояние полной ремиссии (CR1 в сравнении с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA в сравнении с TAC), возраст, тип донора (сиблинг или неродственный), комбинации полов донора-реципиента, стадию заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

aGVHD III/IV степени на 12-м месяце будут суммированы как кумулятивная доля субъектов, по меньшей мере, с одним случаем aGVHD III/IV степени в течение периода последующего наблюдения RFS. Каждая группа мокравимода будет отдельно сравниваться с плацебо с применением стратифицированного теста CMH; будет предоставлено отношение шансов и соответствующий 95% CI.

Время до aGVHD

Время до aGVHD определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до первого случая aGVHD III/IV степени, определенного с помощью MAGIC.

Время до aGVHD, только для пациентов с возникновением aGVHD III/IV степени, будет обобщено в описательном анализе по группам лечения с применением среднего значения, стандартного отклонения, минимума, нижнего квартиля, медианы, верхнего квартиля и максимума.

Если обобщения в описательном анализе будет недостаточно из-за дисбаланса или недостаточного количества событий в группах для сравнения, тогда будет проведено дальнейшее исследование, включая всех субъектов. Для этого анализа, если субъект умер до возникновения aGVHD III/IV степени, дата смерти будет использована в качестве окончательного времени последующего наблюдения, а смерть будет рассматриваться как конкурирующее событие. Если для субъекта не сообщается о случаях aGVHD III/IV степени или смерти, время до aGVHD будет цензурироваться на последнюю дату, когда было известно, что у субъекта нет aGVHD.

Время до aGVHD будет суммироваться по группам лечения с применением графика кумулятивной функции заболеваемости и итоговой оценки выживаемости. Критерий Грея с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и группой плацебо по отдельности.

Модель конкурирующего риска будет использована для получения скорректированной оценки эффекта лечения. Список факторов, которые будут использованы для корректировки в модели, может включать, но не ограничиваться следующим: состояние полной ремиссии (CR1 по сравнению с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA по сравнению с TAC), возраст, тип донора, комбинации полов

донора-реципиента, стадия заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

Выживаемость без умеренной/тяжелой cGVHD на 24-м месяце

Выживаемость без умеренной/тяжелой cGVHD на 24-м месяце определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до первого случая умеренной/тяжелой cGVHD, рефрактерной к системной иммуносупрессивной терапии, в течение всего периода исследования.

Если для субъекта не сообщается о каких-либо событиях, наблюдение будет цензурировано на последнюю дату, когда было известно, что у субъекта нет умеренной/тяжелой cGVHD.

Выживаемость без умеренной/тяжелой cGVHD будет суммирована по группам лечения с применением графика Каплана-Мейера и итоговой оценки выживаемости. Стратифицированный логарифмический ранговый тест с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и плацебо по отдельности.

Модель регрессии Кокса будет использована для получения скорректированной оценки влияния лечения на статус ремиссии, профилактическое лечение GVHD (CsA по сравнению с TAC), возраст, тип донора, комбинации полов донора-реципиента, стадию заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

Умеренная/тяжелая cGVHD на 24-м месяце будет суммирована как кумулятивная доля субъектов, по меньшей мере, с одним случаем умеренной/тяжелой cGVHD в течение всего периода исследования. Каждая группа мокравимода будет отдельно сравниваться с плацебо с применением стратифицированного теста Кохрана-Мантела-Хензеля (CMH); будет предоставлено отношение шансов и соответствующий 95% CI.

Время до cGVHD

Время до cGVHD определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до первого случая умеренной/тяжелой cGVHD.

Время до cGVHD, только для пациентов с наличием умеренной/тяжелой cGVHD, будет суммировано с помощью описательного анализа по группам лечения с применением среднего значения, стандартного отклонения, минимума, нижнего квартиля, медианы, верхнего квартиля, максимума и CI среднего и медианы (при необходимости).

Если описательного резюме будет недостаточно из-за дисбаланса или недостаточного количества событий в группах для сравнения, тогда будет проведено дальнейшее исследование, включая всех субъектов. Для этого анализа, если субъект умер

до возникновения умеренной/тяжелой cGVHD, дата смерти будет использована в качестве окончательного времени последующего наблюдения, а смерть будет рассматриваться как конкурирующее событие. Если для субъекта не сообщается о случаях умеренной/тяжелой cGVHD или смерти, время до cGVHD будет цензурировано на последнюю дату, когда было известно, что субъект свободен от cGVHD.

Время до cGVHD будет суммироваться по группам лечения с применением графика кумулятивной функции заболеваемости и сводные данные оценки выживаемости. Критерий Грея с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и группой плацебо по отдельности.

Модель конкурирующего риска будет использована для получения скорректированной оценки эффекта лечения. Список факторов, которые будут использованы для корректировки в модели, может включать, но не ограничиваться следующим: состояние полной ремиссии (CR1 по сравнению с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA по сравнению с TAC), возраст, тип донора, комбинации полов донора-реципиента, стадия заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

Безрецидивная смертность на 12-м и 24-м месяцах

Безрецидивная смертность определяется как смерть без признаков рецидива лейкоза. Если происходит достаточно событий, кумулятивная частота безрецидивной смертности на 12-м месяце будет суммирована по группам лечения с доверительным интервалом 95%.

Будет проведен стратифицированный тест СМН с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, и будет представлено отношение шансов для сравнения каждой группы мокравимода с группой плацебо по отдельности.

Если у субъекта возникает рецидив, дата рецидива будет использована в качестве окончательного времени последующего наблюдения, а рецидив будет рассматриваться как конкурирующее событие. Если для субъекта не сообщается о случаях безрецидивной смертности, время до безрецидивной смертности будет цензурировано на последнюю дату, когда было известно, что у субъекта не было смертности.

Безрецидивная смертность, если происходит достаточное количество событий, будет суммирована по группам лечения с применением графика кумулятивной функции заболеваемости и сводных данных оценки выживаемости. Критерий Грея с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован

для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и группой плацебо по отдельности.

Модель конкурирующего риска будет использована для получения скорректированной оценки эффекта лечения. Список факторов, которые будут использованы для корректировки модели, может включать, но без ограничения, следующее: состояние ремиссии (CR1 по сравнению с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA по сравнению с TAC), возраст, тип донора, комбинация полов донора-реципиента, стадия заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

Кроме того, безрецидивная смертность на 24-м месяце будет анализирована с применением того же подхода, что и для анализа безрецидивной смертности на 12-м месяце.

GRFS на 12-м и 24-м месяцах

GVHD определяется как aGVHD III/IV степени или aGVHD средней/тяжелой степени.

Выживаемость без GVHD на 12-м и 24-м месяцах определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до смерти от любой причины, или первого случая GVHD, или рецидива, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Если для субъекта не сообщается о каких-либо событиях, наблюдение будет подвергнуто цензуре на последнюю дату, когда было известно, что субъект свободен от GVHD.

Выживаемость без GVHD будет суммирована по группам лечения с применением графика Каплана-Мейера и итоговой оценки выживаемости. Стратифицированный логарифмический ранговый тест с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и плацебо по отдельности.

GVHD на 24-м месяце будет суммирована как кумулятивная доля субъектов, по меньшей мере, с одним случаем умеренной/тяжелой GVHD в течение всего периода исследования. Каждая группа мокравимода будет отдельно сравниваться с плацебо с применением стратифицированного теста СМН; будет предоставлено отношение шансов и соответствующий 95% CI.

rGRFS на 12-м и 24-м месяцах

rGRFS на 12-м и 24-м месяцах будет суммироваться как кумулятивная доля субъектов, по меньшей мере с одним случаем событий, определяющих rGRFS, в течение всего периода исследования. rGRFS определяется как продолжительность (недели) от

рандомизации до первого появления (Kawamura et al 2018):

- Активная aGVHD III/IV степени не разрешилась, несмотря на лечение
- Активная cGVHD не разрешилась, несмотря на необходимость системного лечения.
- Рецидив заболевания
- Смерть по любой причине

GVHD, разрешившаяся и не требующая системного лечения при последнем обследовании, не рассматривается как событие.

rGRFS будет суммироваться по группам лечения с применением графика Каплана-Мейера и итоговой оценки выживаемости. Стратифицированный логарифмический ранговый тест с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и плацебо по отдельности.

Будет проведен стратифицированный тест СМН с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, для месяца 12 и месяца 24 отдельно, между каждой группой мокравимода и группой плацебо отдельно; и будут предоставлены отношение шансов и соответствующий 95% CI.

Другие анализы эффективности

Безрецидивная выживаемость на 24-м месяце

RFS определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до рецидива заболевания или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше, и будет проанализирован на 24-м месяце.

Если для субъекта не сообщается ни о смерти, ни о рецидиве, RFS будет подвергаться цензуре на последнюю дату, когда было известно, что субъект свободен от рецидива.

RFS будет суммироваться по группам лечения с применением графика Каплана-Мейера и итоговой оценки выживаемости. Логарифмический ранговый тест с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, будет использован для оценки наличия статистически значимой разницы между каждой группой мокравимода и группой плацебо по отдельности.

Кроме того, после подтверждения пропорциональных рисков для сравнения групп лечения будет использоваться модель регрессии Кокса. Список факторов, которые следует использовать для корректировки модели, может включать, помимо прочего, следующее: состояние полной ремиссии (CR1 в сравнении с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA в сравнении с TAC), возраст, тип донора (сиблинг или неродственный), комбинация

полов донора-реципиента, стадия заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

Кумулятивная частота рецидивов на 12-м и 24-м месяцах

Кумулятивная частота рецидивов на 12-м и 24-м месяцах будет суммирована по группам лечения с доверительным интервалом 95%.

Будет проведен стратифицированный тест СМН с применением факторов стратификации, используемых для рандомизации субъектов, между каждой группой мокравимода и плацебо отдельно, и будет представлено отношение шансов.

Кроме того, кумулятивная частота рецидивов на 24-м месяце будет проанализирована с применением того же подхода, что и для кумулятивной частоты рецидивов при первичном анализе.

Время до рецидива (TTR)

TTR определяется как временной интервал (недели) от рандомизации до рецидива заболевания.

TTR, только для субъектов с рецидивом, будет описательно суммироваться по группам лечения, используя среднее значение, стандартное отклонение, минимум, нижний квартиль, медиану, верхний квартиль, максимум.

Если описательного резюме будет недостаточно из-за дисбаланса или недостаточного количества событий в группах для сравнения, тогда будет проведено дальнейшее исследование, включая всех субъектов. Для этого анализа, если субъект умер до возникновения рецидива, дата смерти будет использована в качестве окончательного времени последующего наблюдения, а смерть будет рассматриваться как конкурирующее событие. Если у субъекта не сообщается о рецидиве или смерти, время до рецидива будет цензурироваться на последнюю дату, когда было известно, что субъект свободен от рецидива.

Затем TTR будет суммироваться по группам лечения с применением графика кумулятивной функции заболеваемости и итоговой оценки выживаемости.

Можно также использовать модель конкурирующих рисков. Модель может включать такие факторы, как, помимо прочего, статус ремиссии (CR1 по сравнению с CR2), профилактическое лечение GVHD (CsA по сравнению с TAC), возраст, тип донора, комбинации полов донора-реципиента, стадию заболевания AML и временной интервал от постановки диагноза до трансплантации.

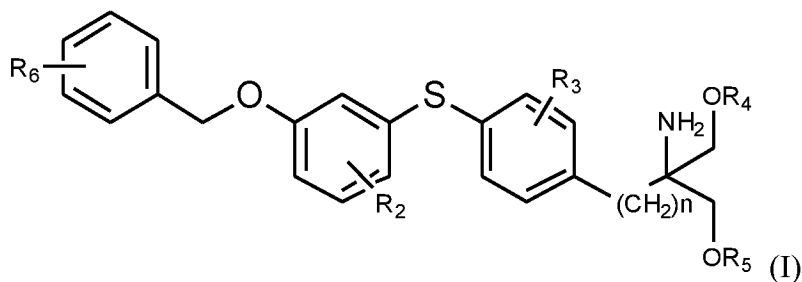
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Модулятор рецептора S1P для применения в лечении острого миелогенного лейкоза (AML) у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

2. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 1, где указанный модулятор рецептора S1P выбран из мокравимода, FTY720, сипонимода, финголимода, озанимода, понезимода, этразимода, АКР-11, ценеримода, амизелимода, СВР-307, OPL-307, OPL-002, BMS-986166, SCD-044, BOS-173717, CP-1050, предпочтительно мокравимода.

3. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 1, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой агонист рецептора S1P.

4. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 3, где агонист рецептора S1P имеет следующую формулу (I) или (II), или (IIa), или (IIb):

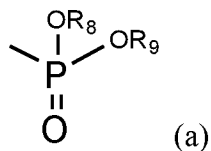


где

R_2 представляет собой H, галоген, тригалогенметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-7} алкил, фенетил или бензилокси;

R_3 представляет собой H, галоген, CF_3 , OH, C_{1-7} алкил, C_{1-4} алкокси, бензилокси, фенил или C_{1-4} алкоксиметил;

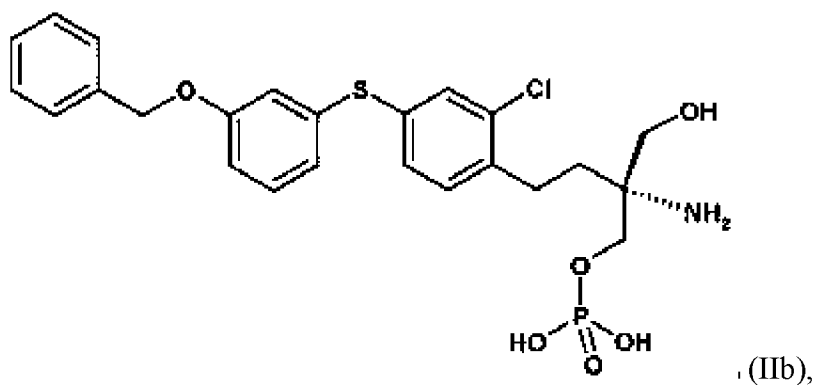
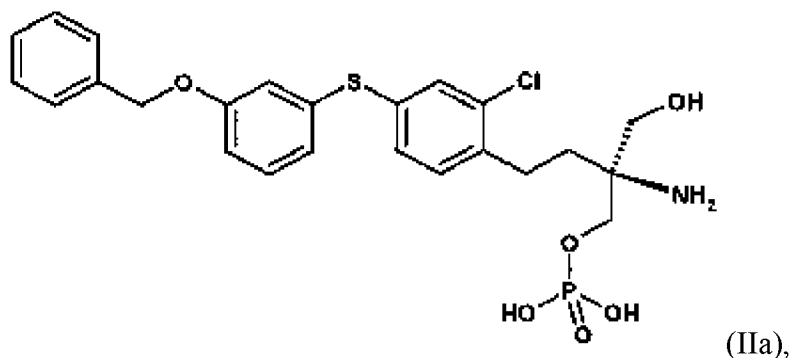
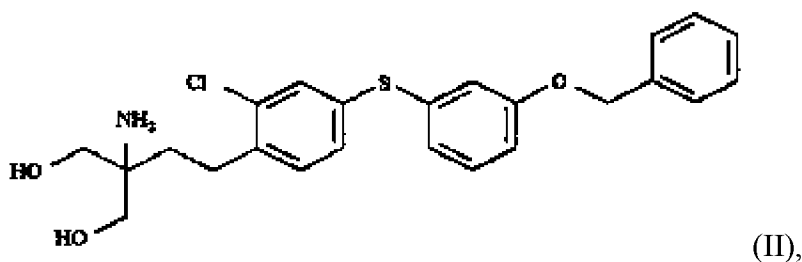
каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H или остаток формулы (a)



где каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном;

и n представляет собой целое число от 1 до 4; и

R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-7} алкил, C_{1-4} алкокси или трифторметил,



или их фармацевтически приемлемые соли.

5. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 4, где агонистом рецептора S1P является мокравимод или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-5, где указанный субъект выбран из популяции пациентов, находящихся либо в первой полной ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой «CR1 высокого риска», или во второй полной ремиссии или выше, называемой «CR2», где указанные пациенты в CR1 высокого риска или CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 - Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга.

7. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-6, где указанный модулятор рецептора S1P вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев или более, или до рецидива, предпочтительно начиная за 1-14 дней до трансплантации HSC, предпочтительно за 11 дней до трансплантации HSC.

8. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-7, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный

субъект дополнительно получает лечение эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и где указанное лечение иммунодепрессантами снижают или прекращают по меньшей мере через 3 месяца, например, снижают до количества, составляющего по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% от исходной дозы по меньшей мере через 3 месяца.

9. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-8, где указанному субъекту дополнительно вводят эффективное количество иммунодепрессанта, по существу состоящего из циклоспорина А или комбинации циклоспорина А и метотрексата.

10. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 9, где указанный циклоспорин А вводят в начальной дозе в диапазоне от 2 до 6 мг/кг/сутки, предпочтительно от 3 до 5 мг/кг/сутки.

11. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-10, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 3 мг.

12. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-10, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 1 мг.

13. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-12, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод составлен в виде твердой дозированной формы, при этом указанная твердая дозированная форма содержит:

- маннит, предпочтительно в количестве от 48 до 88 мг/единицу, более предпочтительно от 58 до 78 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 68 мг/единицу;
- микрокристаллическую целлюлозу, предпочтительно в количестве от 5 до 45 мг/единицу, более предпочтительно от 15 до 35 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 25 мг/единицу;
- натрия крахмала гликолят, предпочтительно в количестве от 1 до 8 мг/единицу, более предпочтительно от 2 до 6 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 4 мг/единицу;
- стеарат магния, предпочтительно в количестве от 0,025 до 4 мг/единицу, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 1 мг/единицу; и
- коллоидный диоксид кремния, предпочтительно в количестве от 0,125 до 2

мг/единицу, более предпочтительно от 0,25 до 1 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 0,5 мг/единицу.

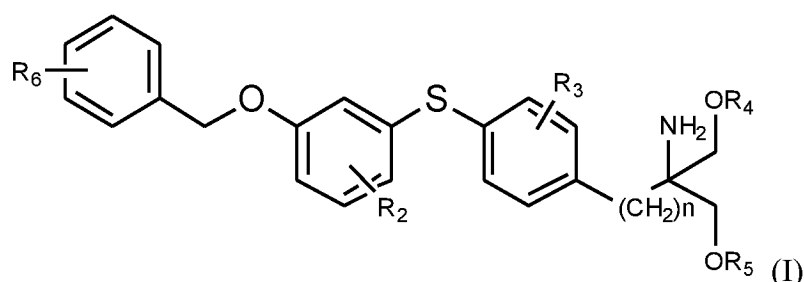
14. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 1-13, где указанный модулятор рецептора S1P вводят в количестве, достаточном для лечения хронической GVHD, обычно для отсрочки начала хронической GVHD.

15. Модулятор рецептора S1P для применения в лечении хронической GVHD у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), обычно для отсрочки начала хронической GVHD.

16. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 15, где указанный модулятор рецептора S1P выбран из мокравимода, FTY720, сипонимода, финголимода, озанимода, понезимода, этразимода, АКР-11, ценеримода, амизелимода, СВР-307, OPL-307, OPL-002, BMS-986166, SCD-044, BOS-173717, CP-1050, предпочтительно мокравимода.

17. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 15, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой агонист рецептора S1P.

18. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 17, где агонист рецептора S1P имеет следующую формулу (I) или (II), или (IIa), или (IIb):

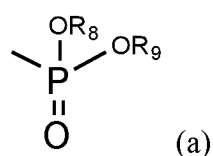


где

R₂ представляет собой H, галоген, тригалогенметил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₇алкил, фенетил или бензилокси;

R₃ представляет собой H, галоген, CF₃, OH, C₁₋₇алкил, C₁₋₄алкокси, бензилокси, фенил или C₁₋₄алкоксиметил;

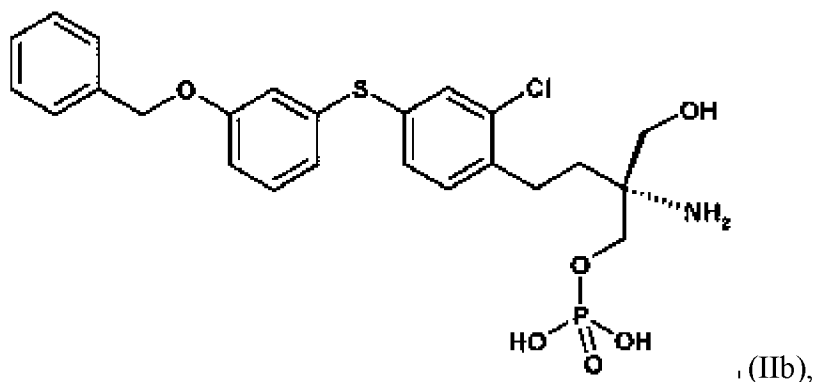
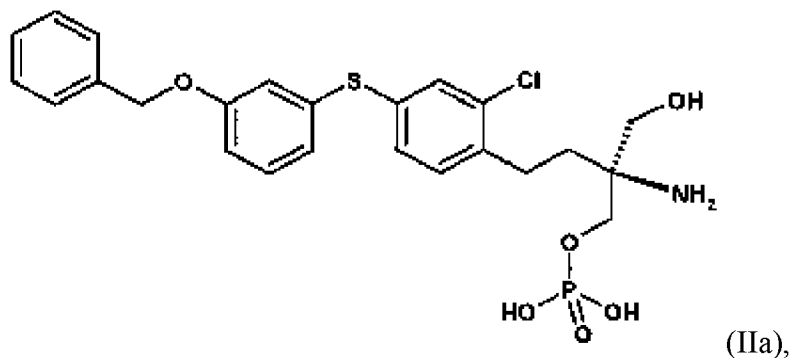
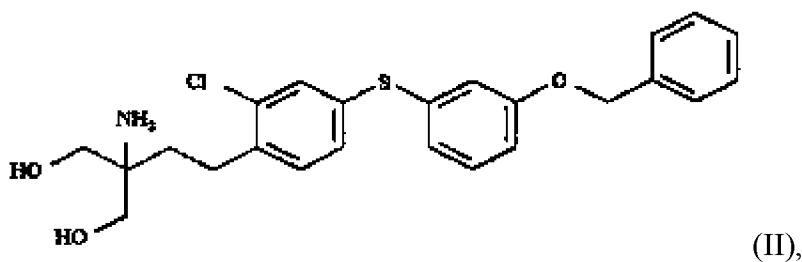
каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или остаток формулы (a)



где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный галогеном;

и n представляет собой целое число от 1 до 4; и

R₆ представляет собой водород, галоген, C₁-алкил, C₁₋₄-алкокси или трифторметил,



или их фармацевтически приемлемые соли.

19. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 18, где агонист рецептора S1P представляет собой мокравимод или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-19, где указанный субъект выбран из популяции пациентов, находящихся либо в первой полной ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой «CR1 высокого риска», или во второй полной ремиссии или после второго рецидива, называемой «CR2», где указанные пациенты в CR1 высокого риска, CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 - Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга.

21. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-20, где указанный модулятор рецептора S1P вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев или более, или до рецидива, предпочтительно начиная за 1-14 дней до трансплантации HSC, предпочтительно за 11 дней до HSCT.

22. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-21, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный субъект дополнительно получает лечение эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и где лечение указанными иммунодепрессантами снижают или прекращают по меньшей мере через 3 месяца, например, снижают до количества, составляющего около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% от начальной дозы по меньшей мере через 3 месяца.

23. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-22, где указанному субъекту дополнительно вводят эффективное количество иммунодепрессанта, по существу состоящего из циклоспорина А или комбинации циклоспорина А и метотрексата.

24. Модулятор рецептора S1P для применения по п. 23, где указанный циклоспорин А вводят в начальной дозе в диапазоне от 2 до 6 мг/кг/сутки, предпочтительно от 3 до 5 мг/кг/сутки.

25. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-24, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 3 мг.

26. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-24, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 1 мг.

27. Модулятор рецептора S1P для применения по любому из пп. 15-26, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод составлен в виде твердой дозированной формы, при этом указанная твердая дозированная форма содержит:

- маннит, предпочтительно в количестве от 48 до 88 мг/единицу, более предпочтительно от 58 до 78 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 68 мг/единицу;
- микрокристаллическую целлюлозу, предпочтительно в количестве от 5 до 45 мг/единицу, более предпочтительно от 15 до 35 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 25 мг/единицу;
- натрия крахмала гликолят, предпочтительно в количестве от 1 до 8 мг/единицу, более предпочтительно от 2 до 6 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 4 мг/единицу;
- стеарат магния, предпочтительно в количестве от 0,025 до 4 мг/единицу, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве

около 1 мг/единицу; и

- коллоидный диоксид кремния, предпочтительно в количестве от 0,125 до 2 мг/единицу, более предпочтительно от 0,25 до 1 мг/единицу, еще более предпочтительно в количестве около 0,5 мг/единицу.

28. Способ лечения острого миелогенного лейкоза у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), включающий:

1) введение субъекту эффективного количества модулятора рецептора S1P,
2) подготовку указанного субъекта для существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента и/или выполнение облучения всего тела;

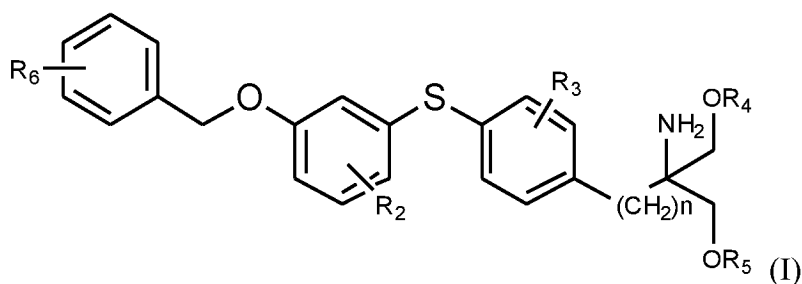
3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и,

4) необязательно совместное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предупреждения острой GVHD.

29. Способ по п. 28, где указанный модулятор рецептора S1P выбран из мокравимода, FTY720, сипонимода, финголимода, озанимода, понезимода, этразимода, АКР-11, ценеримода, амизелимода, CBP-307, OPL-307, OPL-002, BMS-986166, SCD-044, BOS-173717, CP-1050, предпочтительно мокравимода.

30. Способ по п. 29, где указанный модулятор рецептора S1P представляет собой агонист рецептора S1P.

31. Способ по п. 29 или 30, где модулятор рецептора S1P имеет формулу (I) или (II), или (IIIa), или (IIIb):

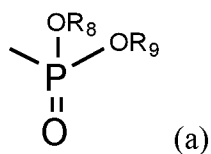


где

R₂ представляет собой H, галоген, тригалогенметил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₇алкил, фенетил или бензилокси;

R₃ представляет собой H, галоген, CF₃, OH, C₁₋₇алкил, C₁₋₄алкокси, бензилокси, фенил или C₁₋₄алкоксиметил;

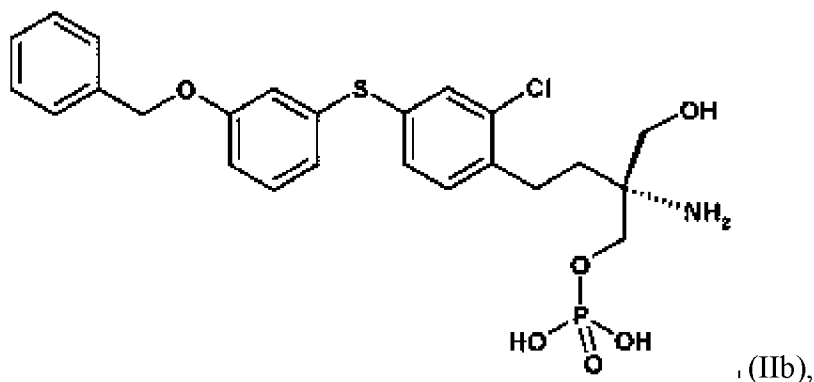
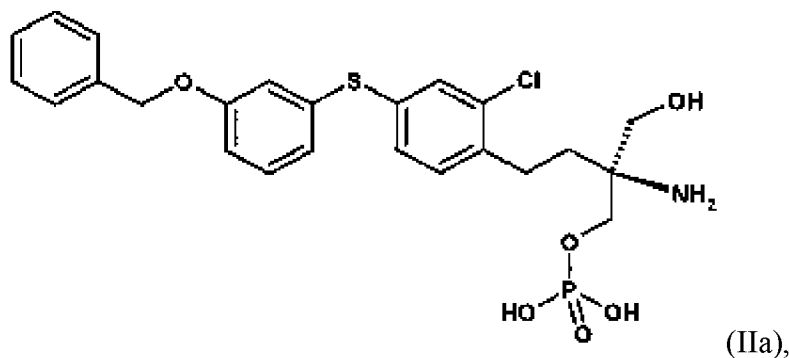
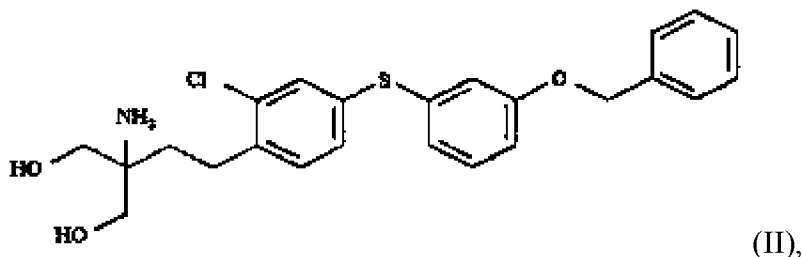
каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или остаток формулы (a)



где каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном;

и n представляет собой целое число от 1 до 4; и

R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-7} алкил, C_{1-4} алкокси или трифторметил,



или их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно мокравимод или его фармацевтически приемлемые соли.

32. Способ по пп. 28-31, в котором введение модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, начинают до аллогенной HSCT, предпочтительно по меньшей мере за 7 дней до HSCT, более предпочтительно за 11 дней до HSCT.

33. Способ по пп. 28-32, в котором модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере 80 дней или по меньшей мере 100 дней или более после HSCT.

34. Способ по пп. 28-33, в котором модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно за 1-14 дней до HSCT, предпочтительно за 11 дней до HSCT, в течение по меньшей мере 12 месяцев или более, или до рецидива.

35. Способ по пп. 28-34, в котором модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят в фиксированном количестве в сутки, предпочтительно фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, еще более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

36. Способ по пп. 28-35, в котором модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 3 мг, предпочтительно три капсулы в день по 1 мг.

37. Способ по пп. 28-36, в котором химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из циклофосфида или тиотепа, цитарабина, этопозиды, бусульфана или мелфалана, флударабина и их смесей, таких как комбинированное введение флударабина/бусульфана, бусульфана/циклофосфида или флударабина/мелфалана.

38. Способ по пп. 28-37, в котором режим подготовки на стадии 2) состоит из:

- введения циклофосфида с последующим облучением всего тела, или
- введение бусульфана и циклофосфида, или
- введение флударабина и бусульфана и необязательно облучение всего тела низкой дозой.

39. Способ по пп. 28-38, в котором на стадии 3) гемопоэтические стволовые клетки выбирают из HLA-совместимого родственного или неродственного донора с совпадениями 8/8 или выше по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или -DQB1, определенного HLA-типированием с высоким разрешением.

40. Способ по пп. 28-39, в котором на стадии 4) один или несколько иммунодепрессантов выбирают из группы, состоящей из циклоспорина А, сиролимуса, такролимуса, метотрексата и микофенолата, предпочтительно циклоспорина А, или смеси циклоспорина А и метотрексата или такролимуса, или смеси такролимуса и метотрексата.

41. Способ по п. 40, где иммунодепрессант представляет собой по меньшей мере циклоспорин А, вводимый в период между днем начала введения модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, и днем HSCT, предпочтительно за 3 дня до HSCT.

42. Способ по п. 40 или 41, в котором циклоспорин А вводят внутривенно в начальной дозе 2,5 мг/кг в течение 2 часов каждые 12 часов и необязательно корректируют в диапазоне от 150 до 400 мг/л.

43. Способ по пп. 40-42, в котором метотрексат вводят вместе с циклоспорином А в день HSCT в дозе 10 мг/кг и необязательно через 2 и 5 дней после первого введения и на 16-й день после него в дозе 6 мг/кг.

44. Способ по пп. 28-43, в котором один или несколько иммунодепрессантов, используемых на стадии 4), не включают такролимус.

45. Способ по пп. 28-44, в котором указанный модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 12, 18 или 24 месяцев или более, или до рецидива, при этом указанный субъект получает дальнейшее лечение на стадии 4) эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и лечение указанными иммунодепрессантами снижают или прекращают раньше 6 месяцев после HSCT, предпочтительно через 3-6 месяцев, или 3-5 месяцев, или 3-4 месяца после HSCT.

46. Способ по п. 45, в котором лечение указанными иммунодепрессантами снижают по меньшей мере на 10% по сравнению с начальной дозой указанных иммунодепрессантов.

47. Способ по любому из пп. 28-46, в котором указанный субъект страдает рефрактерным или рецидивирующим AML после одной или нескольких терапий AML.

48. Способ по пп. 28-47, в котором указанный субъект выбирают среди пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и находящихся либо в первой полной ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой «CR1 высокого риска», либо во второй полной ремиссии или после второго рецидива (CR2), где указанные пациенты в CR1 высокого риска и CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 - Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга, предпочтительно пациенты, классифицированные как пациенты в CR1 высокого риска и CR2.

49. Способ по пп. 28-48, в котором указанный модулятор рецептора S1P вводят в количестве, достаточном для предупреждения острой GVHD.

50. Способ по пп. 28-49, в котором указанный модулятор рецептора S1P вводят в количестве, достаточном для предупреждения острой и хронической GVHD.

51. Способ по пп. 28-50, в котором указанный пациент не имеет рефрактерной GvHD и/или не имеет рецидивов через 3 месяца после HSCT.

52. Способ по п. 51, в котором указанный пациент не имеет одного или более из следующего:

- острая болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) III/IV степени, рефрактерная по меньшей мере к 2 линиям лечения,
- обширная хроническая GVHD, рефрактерная к системной иммуносупрессивной терапии,
- рецидив заболевания,
- смерть, по меньшей мере через 3 месяца после HSCT.

53. Способ по пп. 28-52, в котором указанный способ улучшает показатели заболеваемости или смертности в популяции субъектов за счет выживаемости без рефрактерной GVHD, безрецидивной выживаемости (rGRFS), а также смертности, связанной с рецидивами, и смертности, связанной с трансплантацией, по меньшей мере на 3 месяца после HSCT.

54. Способ по п. 53, в котором указанные пациенты с rGRFS составляют по меньшей мере 40% в популяции подвергнутых лечению субъектов.

55. Способ по п. 53, который снижает частоту возникновения или тяжесть GVHD, рефрактерной хронической GVHD, рецидивов или смертности в течение следующих 12 месяцев после HSCT в популяции субъектов.

56. Способ по пп. 28-55, в котором указанный способ улучшает общую выживаемость популяции субъектов.

57. Способ по п. 56, в котором общая выживаемость популяции субъектов улучшается по меньшей мере на 10, 15 или по меньшей мере на 20% по сравнению с таким же способом HSCT без введения указанного соединения-модулятора S1PR.

58. Способ по любому из пп. 28-57, при этом указанный способ улучшает качество жизни популяции субъектов по сравнению с таким же способом HSCT без введения указанного модулятора S1PR.

59. Способ по п. 58, в котором качество жизни измеряют в соответствии с опросником Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (FACT-BMT, версия 4) и/или перечнем симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) через 3 месяца или более.

60. Способ по п. 58 или 59, в котором качество жизни улучшается по меньшей мере на 10%.

61. Способ предупреждения хронической GvHD у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), включающий:

- 1) введение субъекту эффективного количества модулятора рецептора S1P,

2) подготовку указанного субъекта для существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента и/или выполнение облучения всего тела;

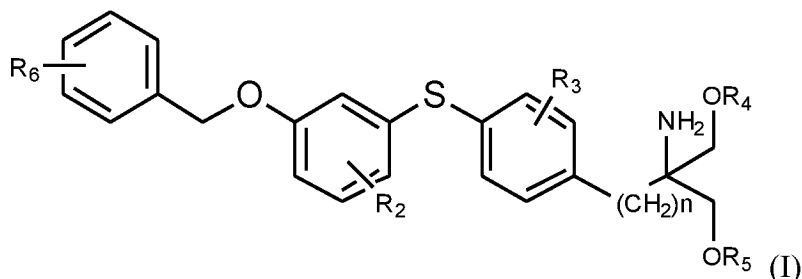
3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и,

4) необязательно совместное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предупреждения острой GVHD.

62. Способ по п. 61, в котором модулятор рецептора S1P выбран из группы, включающей мокравимод, FTY720, сипонимод, финголимод, озанимод, понесимод, этразимод, АКР-11, ценеримод, амизелимод, СВР-307, OPL-307, OPL-002, BMS-986166, SCD-044, BOS-173717, CP-1050, предпочтительно мокравимод.

63. Способ по п. 62, в котором указанный модулятор рецептора S1P представляет собой агонист рецептора S1P.

64. Способ по п. 62 или 63, в котором модулятор рецептора S1P имеет формулу (I) или (II), или (IIIa), или (IIIb):

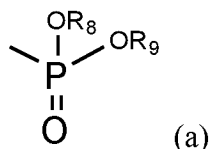


где

R₂ представляет собой H, галоген, тригалогенметил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₇алкил, фенетил или бензилокси;

R₃ представляет собой H, галоген, CF₃, OH, C₁₋₇алкил, C₁₋₄алкокси, бензилокси, фенил или C₁₋₄алкоксиметил;

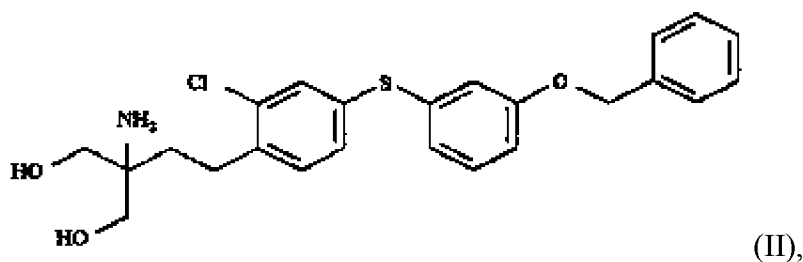
каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H или остаток формулы (a)



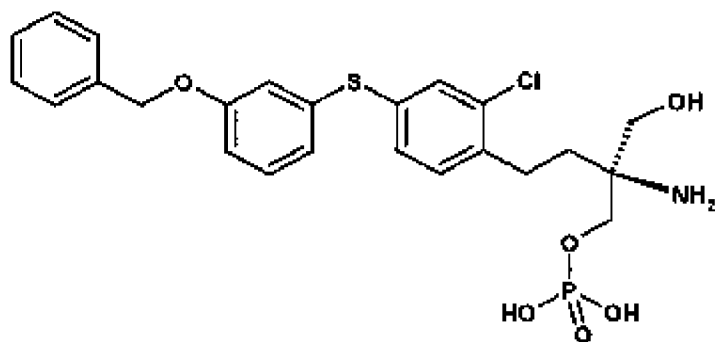
где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил, необязательно замещенный галогеном;

и n представляет собой целое число от 1 до 4; и

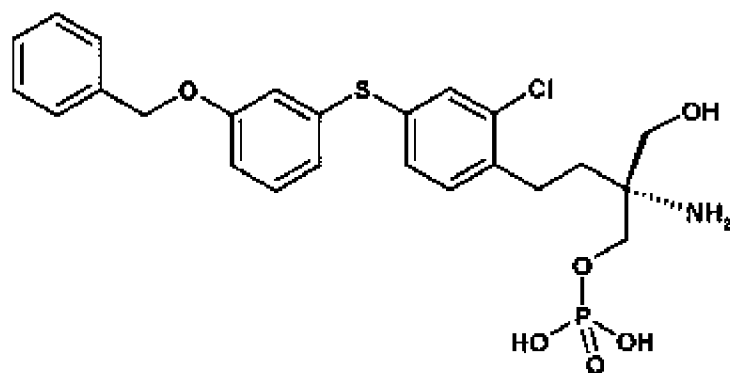
R₆ представляет собой водород, галоген, C₁₋₇алкил, C₁₋₄алкокси или трифторметил,



(II),



(IIa),



(IIb),

или его фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно мокравимод или его фармацевтически приемлемые соли.

65. Способ по пп. 61-64, в котором введение модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, начинают до аллогенной HSCT, предпочтительно за 1-14 дней до HSCT, более предпочтительно за 11 дней до HSCT.

66. Способ по пп. 61-65, в котором модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере 80 дней или по меньшей мере 100 дней или более после HSCT.

67. Способ по пп. 61-66, в котором модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно за 1-14 дней до HSCT, предпочтительно за 11 дней до HSCT, в течение по меньшей мере 6 месяцев или более, или до рецидива.

68. Способ по пп. 61-67, в котором модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят в фиксированном количестве в сутки, предпочтительно фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, еще более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более

предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

69. Способ по пп. 61-68, в котором модулятор рецептора S1P представляет собой мокравимод, и указанный мокравимод вводят в суточной дозе 3 мг, предпочтительно три капсулы в день по 1 мг.

70. Способ по пп. 61-69, в котором на стадии 2) химиотерапевтический агент выбирают из группы, состоящей из циклофосфида, цитарабина, этопозиды, бусульфана, флударабина, мелфалана, метотрексата, циклоспорина А и их смесей, таких как флударабин/бусульфан, бусульфан/циклофосфамид и флударабин/мелфалан.

71. Способ по пп. 61-70, в котором на стадии 2) лечение состоит из:

- введения циклофосфида с последующим облучением всего тела, или
- введения бусульфана и циклофосфида, или
- введения флударабина и бусульфана, и необязательно облучения всего тела низкой дозой.

72. Способ по пп. 61-71, в котором на стадии 3) гемопоэтические стволовые клетки выбирают из HLA-совместимого родственного или неродственного донора с совпадением 8/8 или выше по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или -DQB1, определенного HLA-типированием с высоким разрешением.

73. Способ по пп. 61-72, в котором на стадии 4) один или несколько иммунодепрессантов выбирают из группы, состоящей из циклоспорина А, сиролимуса, такролимуса, метотрексата и микофенолата, предпочтительно циклоспорина А или комбинации циклоспорина А и метотрексата или такролимуса, или комбинации такролимуса и метотрексата.

74. Способ по п. 73, в котором иммунодепрессант представляет собой по меньшей мере циклоспорин А, вводимый в период между днем начала введения модулятора рецептора S1P, предпочтительно мокравимода, и днем HSCT, предпочтительно за 3 дня до HSCT.

75. Способ по п. 73 или 74, в котором циклоспорин А вводят внутривенно в начальной дозе 2,5 мг/кг в течение 2 часов каждые 12 часов и необязательно корректируют в диапазоне от 150 до 400 мг/л.

76. Способ по пп. 73-75, в котором метотрексат вводят вместе с циклоспорином А в день HSCT в дозе 10 мг/кг и необязательно через 2 и 5 дней после первого введения и на 16-й день после него в дозе 6 мг/кг.

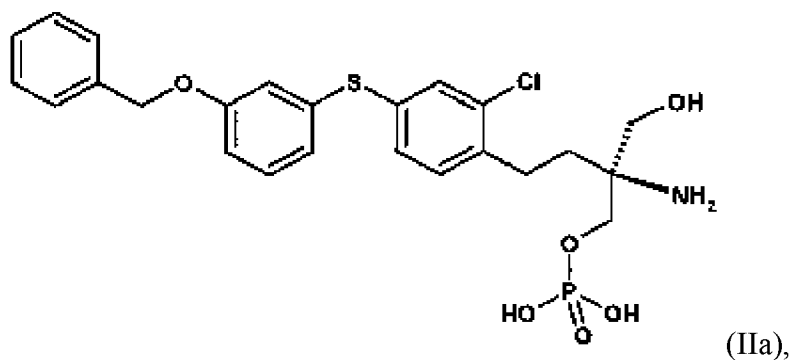
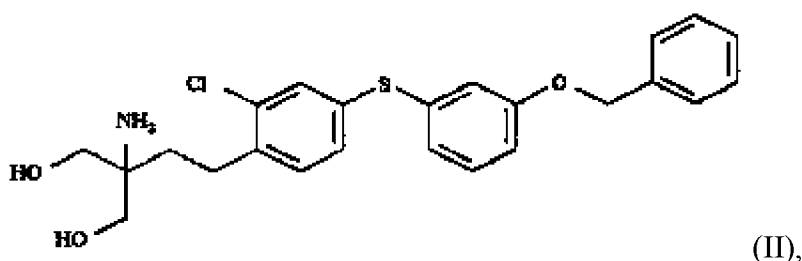
77. Способ по пп. 73-76, в котором один или несколько иммунодепрессантов, используемых на стадии 4), не включают такролимус.

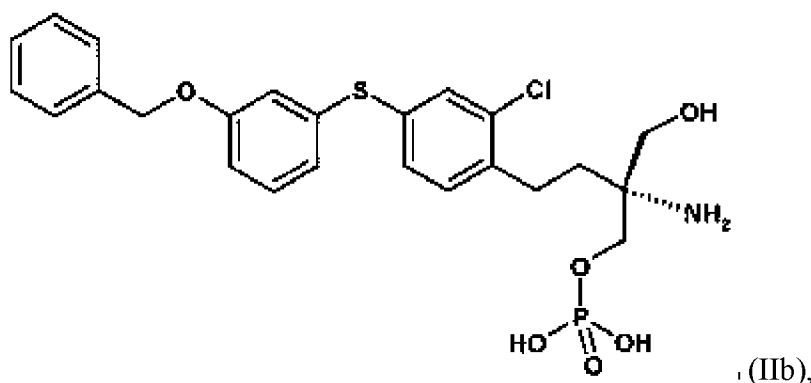
78. Способ по пп. 73-77, в котором на стадии 1) модулятор рецептора S1P, предпочтительно мокравимод, вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 12, 18 или 24 месяцев или более, или до рецидива, при этом указанный субъект получает дальнейшее лечение на стадии 4) эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и лечение указанными иммунодепрессантами снижают или прекращают раньше 6 месяцев после HSCT, предпочтительно через 3-6 месяцев, или 3-5 месяцев, или 3-4 месяца после HSCT.

79. Способ по п. 78, где указанное лечение иммунодепрессантами снижают примерно на 10% или более по сравнению с начальной дозой указанного иммунодепрессанта.

80. Способ по пп. 73-79, в котором указанный субъект выбран среди пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и находящихся либо в первой полной ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой «CR1 высокого риска», либо во второй полной ремиссии или после второго рецидива (CR2), где указанные пациенты в CR1 высокого риска и CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 - Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга, предпочтительно пациенты, классифицированные как пациенты в CR1 высокого риска и CR2.

81. Фармацевтическая композиция, содержащая модулятор рецептора S1P формулы (II), или формулы (IIa), или формулы (IIb):





или их фармацевтически приемлемые соли, и

по меньшей мере один наполнитель, выбранный из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смесей, натрия крахмала гликолята в качестве разрыхлителя, стеарата магния в качестве смазывающего вещества и коллоидного диоксида кремния в качестве вещества, способствующего скольжению.

82. Фармацевтическая композиция по п. 81, где модулятор рецептора S1P представляет собой хлористоводородную соль формулы (II).

83. Фармацевтическая композиция по п. 81 или 82, где наполнитель представляет собой смесь маннита и микрокристаллической целлюлозы.

84. Фармацевтическая композиция по пп. 81-83, где композиция представляет собой твердую дозированную форму, подходящую для перорального введения, выбранную из капсул, таблеток, пилуль, порошков и гранул, предпочтительно капсул или таблеток.

85. Фармацевтическая композиция по пп. 81-84, где твердая дозированная форма представляет собой дозированную форму с немедленным или модифицированным высвобождением, например, с отсроченным, направленным или пролонгированным высвобождением, предпочтительно дозированную форму с немедленным высвобождением.

86. Фармацевтическая композиция по пп. 81-85, где дозировка модулятора рецептора S1P, предпочтительно хлористоводородной соли формулы (II), в единице твердой дозированной формы составляет от 0,05 мг до 15 мг/единицу, предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг/единицу, например, около 0,1 мг/единицу или около 0,4 мг/единицу, или около 1 мг/единицу, или около 10 мг/единицу, более предпочтительно около 1 мг/единицу.

87. Фармацевтическая композиция по пп. 81-86, которая содержит:

- маннит в количестве от 48 до 88 мг/единицу, предпочтительно от 58 до 78 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 68 мг/единицу;
- микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 5 до 45 мг/единицу,

предпочтительно от 15 до 35 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 25 мг/единицу;

- натрия крахмала гликолят в количестве от 1 до 8 мг/единицу, предпочтительно от 2 до 6 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 4 мг/единицу;

- стеарат магния в количестве от 0,025 до 4 мг/единицу, предпочтительно от 0,5 до 2 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 1 мг/единицу; и

- коллоидный диоксид кремния в количестве от 0,125 до 2 мг/единицу, предпочтительно от 0,25 до 1 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 0,5 мг/единицу.

88. Фармацевтическая композиция по пп. 81-87, где модулятор рецептора S1P имеет средний размер частиц 8 мкм или менее, предпочтительно 6 мкм, более предпочтительно 5 мкм, и/или D90 25 мкм или менее, предпочтительно 22 мкм, более предпочтительно 18 мкм.

89. Фармацевтическая композиция по пп. 81-88, которая является стабильной в течение по меньшей мере 24 месяцев при 25°C.

90. Способ получения фармацевтической композиции по пп. 81-89, при этом указанный способ включает следующие стадии:

- a. смешивание модулятора рецептора S1P с микрокристаллической целлюлозой, коллоидным диоксидом кремния,
- b. добавление маннита и перемешивание полученной смеси,
- c. добавление натрия крахмала гликолята и перемешивание полученной смеси,
- d. добавление стеарата магния, перемешивание полученной фармацевтической композиции,

- e. извлечение фармацевтической композиции.

91. Способ по п. 90, который дополнительно включает следующие стадии:

- f. заполнение полученной фармацевтической композиции в капсулы,
- g. извлечение полученных капсул, наполненных фармацевтической композицией.

92. Способ лечения острого миелогенного лейкоза у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), включающий:

- 1) введение субъекту эффективного количества мокравимода,
- 2) подготовку указанного субъекта для существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента и/или выполнение

облучения всего тела;

3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и,

4) необязательно совместное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предотвращения острой GVHD.

93. Способ по п. 92, в котором введение мокравимода начинают до аллогенной HSCT, предпочтительно по меньшей мере за 7 дней до HSCT, более предпочтительно за 11 дней до HSCT.

94. Способ по п. 92 или 93, в котором мокравимод вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере 80 дней или по меньшей мере 100 дней, или более после HSCT.

95. Способ по пп. 92-94, в котором мокравимод вводят ежедневно, начиная за 1-14 дней до HSCT, предпочтительно за 11 дней до HSCT, в течение по меньшей мере 12 месяцев или более, или до рецидива.

96. Способ по пп. 92-95, в котором мокравимод вводят в фиксированном количестве в сутки, при этом предпочтительно фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, еще более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

97. Способ по пп. 92-96, в котором мокравимод вводят в суточной дозе около 3 мг, предпочтительно три капсулы в день по 1 мг.

98. Способ по пп. 92-96, в котором мокравимод вводят в суточной дозе около 1 мг.

99. Способ по пп. 92-98, в котором химиотерапевтический агент выбирают из группы, состоящей из циклофосфида или тиотепа, цитарабина, этопозиды, бусульфана или мелфалана, флударабина и их смесей, таких как комбинированное введение флударабина/бусульфана, бусульфана/циклофосфида или флударабина/мелфалана.

100. Способ по пп. 92-99, в котором режим подготовки на стадии 2) состоит из следующего:

- введение циклофосфида с последующим облучением всего тела, или
- введение бусульфана и циклофосфида, или
- введение флударабина и бусульфана, и необязательно облучение всего тела низкой дозой.

101. Способ по пп. 92-100, в котором на стадии 3) гемопоэтические стволовые клетки выбирают из HLA-совместимого родственного или неродственного донора с 8/8 или более совпадениями по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или -DQB1, определенного HLA-типированием с высоким разрешением.

102. Способ по пп. 92-101, в котором на стадии 4) один или несколько иммунодепрессантов выбирают из группы, состоящей из циклоспорина А, сиролимуса, такролимуса, метотрексата и микофенолата, предпочтительно циклоспорина А или смеси циклоспорина А и метотрексата или такролимуса, или смеси такролимуса и метотрексата.

103. Способ по п. 102, в котором иммунодепрессант представляет собой по меньшей мере циклоспорин А, вводимый в период между днем начала приема мокравимода и днем HSCT, предпочтительно за 3 дня до HSCT.

104. Способ по п. 102 или 103, в котором циклоспорин А вводят внутривенно в начальной дозе 2,5 мг/кг в течение 2 часов каждые 12 часов и необязательно корректируют в диапазоне от 150 до 400 мг/л.

105. Способ по пп. 102-104, в котором метотрексат вводят вместе с циклоспорином А в день HSCT в дозе 10 мг/кг и необязательно через 2 и 5 дней после первого введения и на 16-й день после него, в дозе 6 мг/кг.

106. Способ по пп. 102-105, в котором один или несколько иммунодепрессантов, используемых на стадии 4), не включают такролимус.

107. Способ по пп. 102-106, в котором указанный мокравимод вводят в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 12, 18 или 24 месяцев или более, или до рецидива, при этом указанный субъект получает дальнейшее лечение на стадии 4) эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и лечение указанными иммунодепрессантами снижают или прекращают раньше 6 месяцев после HSCT, предпочтительно через 3-6 месяцев, или 3-5 месяцев, или 3-4 месяца после HSCT.

108. Способ по п. 107, в котором указанное лечение иммунодепрессантами снижают по меньшей мере на 10% по сравнению с начальной дозой указанных иммунодепрессантов.

109. Способ по любому из пп. 92-108, в котором указанный субъект страдает рефрактерным или рецидивирующим AML после одной или нескольких терапий AML.

110. Способ по пп. 92-109, в котором указанный субъект выбран среди пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и находящихся либо в первой полной ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой «CR1 высокого риска», либо во второй полной ремиссии или после второго рецидива (CR2), где

указанные пациенты в CR1 высокого риска и CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 — Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга, предпочтительно пациенты, классифицированные как пациенты в CR1 высокого риска и CR2.

111. Способ по пп. 92-110, в котором указанный мокравимод вводят в количестве, достаточном для предупреждения острой GVHD.

112. Способ по пп. 92-111, в котором указанный мокравимод вводят в количестве, достаточном для предупреждения острой и хронической GVHD.

113. Способ по пп. 92-112, в котором указанный пациент не имеет рефрактерной GvHD и/или не имеет рецидивов через 3 месяца после HSCT.

114. Способ по п. 113, в котором указанный пациент не имеет одного или более из следующего:

- острая болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) III/IV степени, рефрактерная по меньшей мере к 2 линиям лечения,
- обширная хроническая GVHD, рефрактерная к системной иммуносупрессивной терапии,
- рецидив заболевания,
- смерть,

по меньшей мере через 3 месяца после HSCT.

115. Способ по пп. 92-114, где указанный способ улучшает показатели заболеваемости или смертности в популяции субъектов за счет выживаемости без рефрактерной GVHD, безрецидивной выживаемости (rGRFS), а также смертности, связанной с рецидивами, и смертности, связанной с трансплантацией, по меньшей мере на 3 месяца после HSCT.

116. Способ по п. 115, в котором указанные пациенты с rGRFS составляют по меньшей мере 40% в популяции подвергнутых лечению субъектов.

117. Способ по п. 115, который снижает частоту возникновения или тяжесть GVHD, рефрактерной хронической GVHD, рецидивов или смертности в течение следующих 12 месяцев после HSCT в популяции субъектов.

118. Способ по пп. 92-117, в котором указанный способ улучшает общую выживаемость популяции субъектов.

119. Способ по п. 118, в котором общая выживаемость популяции субъектов улучшается по меньшей мере на 10, 15 или по меньшей мере на 20% по сравнению с таким же способом HSCT без введения указанного мокравимода.

120. Способ по любому из пп. 92-119, при этом указанный способ улучшает качество жизни популяции субъектов по сравнению с таким же способом HSCT без введения указанного модулятора S1PR.

121. Способ по п. 120, в котором качество жизни измеряют в соответствии с опросником Организации по аккредитации клеточной терапии и трансплантации костного мозга (FACT-BMT) и/или перечнем симптомов доктора медицины Андерсона (MDASI) через 3 месяца или более.

122. Способ по п. 120 или 121, в котором качество жизни улучшается по меньшей мере на 10%.

123. Способ предупреждения хронической GvHD у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), включающий:

- 1) введение субъекту эффективного количества мокравимода,
- 2) подготовку указанного субъекта для существенного разрушения костного мозга и иммунной системы, при этом указанная подготовка включает лечение указанного субъекта эффективным количеством химиотерапевтического агента и/или выполнение облучения всего тела;
- 3) трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от донора указанному субъекту; и
- 4) необязательно совместное введение эффективного количества одного или нескольких иммунодепрессантов для предупреждения острой GVHD.

124. Способ по п. 123, в котором введение мокравимода начинают до аллогенной HSCT, предпочтительно за 1-14 дней до HSCT, более предпочтительно за 11 дней до HSCT.

125. Способ по п. 123 или 124, в котором мокравимод вводят ежедневно в течение периода, составляющего по меньшей мере 80 дней или по меньшей мере 100 дней или более после HSCT.

126. Способ по пп. 123-125, в котором мокравимод вводят ежедневно за 1-14 дней до HSCT, предпочтительно за 11 дней до HSCT, в течение по меньшей мере 6 месяцев или более, или до рецидива.

127. Способ по пп. 123-126, в котором мокравимод вводят в фиксированном количестве в сутки, при этом предпочтительно фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, еще более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

128. Способ по пп. 123-127, в котором мокравимод вводят в суточной дозе около 3 мг, предпочтительно три капсулы в день по 1 мг.

129. Способ по пп. 123-127, в котором мокравимод вводят в суточной дозе около 1 мг.

130. Способ по пп. 123-129, в котором на стадии 2) химиотерапевтический агент выбирают из группы, состоящей из циклофосфида, цитарабина, этопозиды, бусульфана, флударабина, мелфалана, метотрексата, циклоспорина А и их смесей, таких как флударабин/бусульфан, бусульфан/циклофосфид и флударабин/мелфалан.

131. Способ по пп. 123-130, в котором на стадии 2) лечение состоит в следующем:

- введение циклофосфида с последующим облучением всего тела, или
- введение бусульфана и циклофосфида, или
- введение флударабина и бусульфана, и необязательно облучение всего тела низкой дозой.

132. Способ по пп. 123-131, в котором на стадии 3) гемопоэтические стволовые клетки выбирают из HLA-совместимого родственного или неродственного донора с совпадением 8/8 или выше по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 и/или-DQB1, определенного HLA-типированием с высоким разрешением.

133. Способ по пп. 123-132, в котором на стадии 4) один или несколько иммунодепрессантов выбирают из группы, состоящей из циклоспорина А, сиролимуса, такролимуса, метотрексата и микофенолата, предпочтительно циклоспорина А, или комбинации циклоспорина А и метотрексата или такролимуса, или комбинации такролимуса и метотрексата.

134. Способ по п. 133, в котором иммунодепрессант представляет собой по меньшей мере циклоспорин А, вводимый в период между днем начала введения мокравимода и днем HSCT, предпочтительно за 3 дня до HSCT.

135. Способ по п. 133 или 134, в котором циклоспорин А вводят внутривенно в начальной дозе 2,5 мг/кг в течение 2 часов каждые 12 часов и необязательно корректируют в диапазоне от 150 до 400 мг/л.

136. Способ по пп. 133-135, в котором метотрексат вводят вместе с циклоспорином А в день HSCT в дозе 10 мг/кг и необязательно через 2 и 5 дней после первого введения и на 16-й день после него в дозе 6 мг/кг.

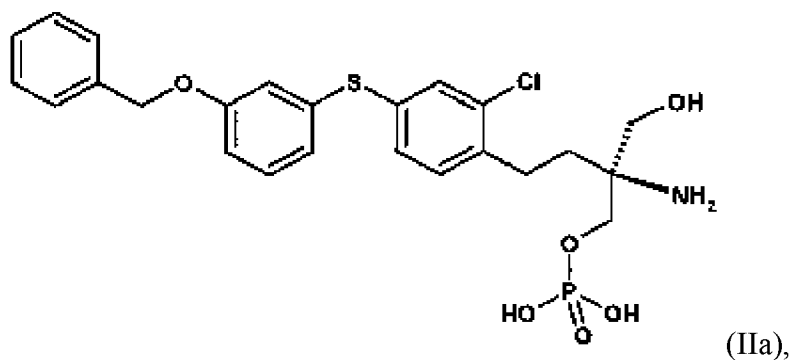
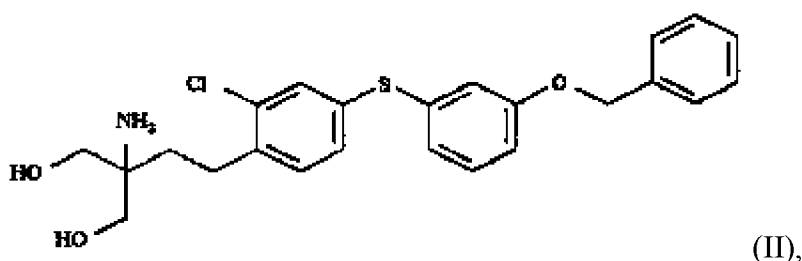
137. Способ по пп. 133-136, в котором один или несколько иммунодепрессантов, используемых на стадии 4), не включают такролимус.

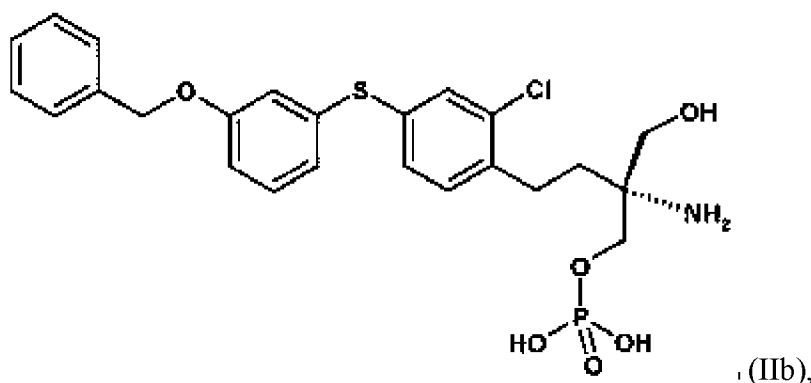
138. Способ по пп. 133-137, в котором на стадии 1) мокравимод вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 12, 18 или 24 месяцев или более, или до рецидива, при этом указанный субъект получает дальнейшее лечение на стадии 4) эффективным количеством иммунодепрессантов, включая по меньшей мере циклоспорин А, и лечение указанными иммунодепрессантами снижают или прекращают раньше 6 месяцев после HSCT, предпочтительно через 3-6 месяцев, или 3-5 месяцев, или 3-4 месяца после HSCT.

139. Способ по п. 138, в котором указанное лечение иммунодепрессантами снижают примерно на 10% или более по сравнению с начальной дозой указанного иммунодепрессанта.

140. Способ по пп. 133-139, в котором указанный субъект выбран среди пациентов, страдающих острым миелогенным лейкозом и находящихся либо в первой полной ремиссии, но в группе неблагоприятного риска, называемой (CR1 высокого риска), либо во второй полной ремиссии или после второго рецидива (CR2), где указанные пациенты в CR1 высокого риска и CR2 определяются в соответствии с ASBMT RFI 2017 — Классификации заболеваний, соответствующие классификациям CIBMTR Американского общества трансплантации крови и костного мозга, предпочтительно пациенты, классифицированные как пациенты в CR1 высокого риска и CR2.

141. Фармацевтическая композиция, содержащая модулятор рецептора S1P формулы (II) или формулы (IIa), или формулы (IIb):





или их фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении острого миелогенного лейкоза (AML) у субъекта, перенесшего аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), где композиция содержит по меньшей мере один наполнитель, выбранный из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смесей, натрия крахмала гликолят в качестве разрыхлителя, стеарат магния в качестве смазывающего вещества и коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению.

142. Фармацевтическая композиция по п. 141, в которой модулятор рецептора S1P представляет собой хлористоводородную соль формулы (II).

143. Фармацевтическая композиция по п. 141 или 142, в которой наполнитель представляет собой смесь маннита и микрокристаллической целлюлозы.

144. Фармацевтическая композиция по пп. 141-143, где композиция представляет собой твердую дозированную форму, подходящую для перорального введения, выбранную из капсул, таблеток, пиллюль, порошков и гранул, предпочтительно капсул или таблеток.

145. Фармацевтическая композиция по пп. 141-144, где твердая дозированная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным или модифицированным высвобождением, например, с отсроченным, направленным или пролонгированным высвобождением, предпочтительно лекарственную форму с немедленным высвобождением.

146. Фармацевтическая композиция по пп. 141-145, в которой дозировка модулятора рецептора S1P, предпочтительно хлористоводородной соли формулы (II), в единице твердой дозированной формы составляет от 0,05 мг до 15 мг/единицу, предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг/единицу, например, около 0,1 мг/единицу или около 0,4 мг/единицу, или около 1 мг/единицу, или около 10 мг/единицу, более предпочтительно около 1 мг/единицу.

147. Фармацевтическая композиция по пп. 141-146, которая содержит:

- маннит в количестве от 48 до 88 мг/единицу, предпочтительно от 58 до 78

мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 68 мг/единицу;

- микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 5 до 45 мг/единицу, предпочтительно от 15 до 35 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 25 мг/единицу;

- натрия крахмала гликолят в количестве от 1 до 8 мг/единицу, предпочтительно от 2 до 6 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 4 мг/единицу;

- стеарат магния в количестве от 0,025 до 4 мг/единицу, предпочтительно от 0,5 до 2 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 1 мг/единицу; и

- коллоидный диоксид кремния в количестве от 0,125 до 2 мг/единицу, предпочтительно от 0,25 до 1 мг/единицу, более предпочтительно в количестве около 0,5 мг/единицу.

148. Фармацевтическая композиция по пп. 141-147, где модулятор рецептора S1P вводят в фиксированном количестве в сутки, при этом предпочтительно фиксированная суточная доза составляет от 0,05 мг до 40 мг в сутки, предпочтительно от 0,1 мг до 35 мг, более предпочтительно от 0,5 мг до 30 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 15 мг в сутки, еще более предпочтительно от 1,5 мг до 7 мг, еще более предпочтительно от 2 мг до 5 мг, еще более предпочтительно около 3 мг в сутки или около 1 мг в сутки.

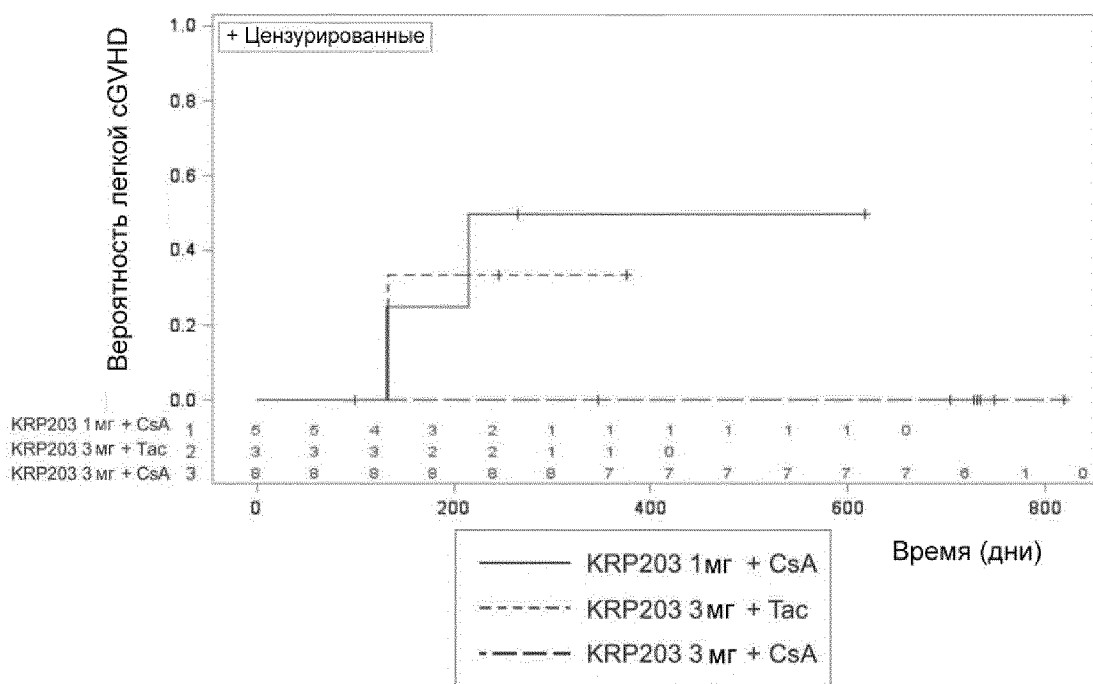
149. Фармацевтическая композиция по пп. 141-148, где указанный модулятор рецептора S1P вводят в суточной дозе около 3 мг, предпочтительно три капсулы в день по 1 мг.

150. Фармацевтическая композиция по пп. 141-149, где указанный модулятор рецептора S1P вводят в суточной дозе около 1 мг.

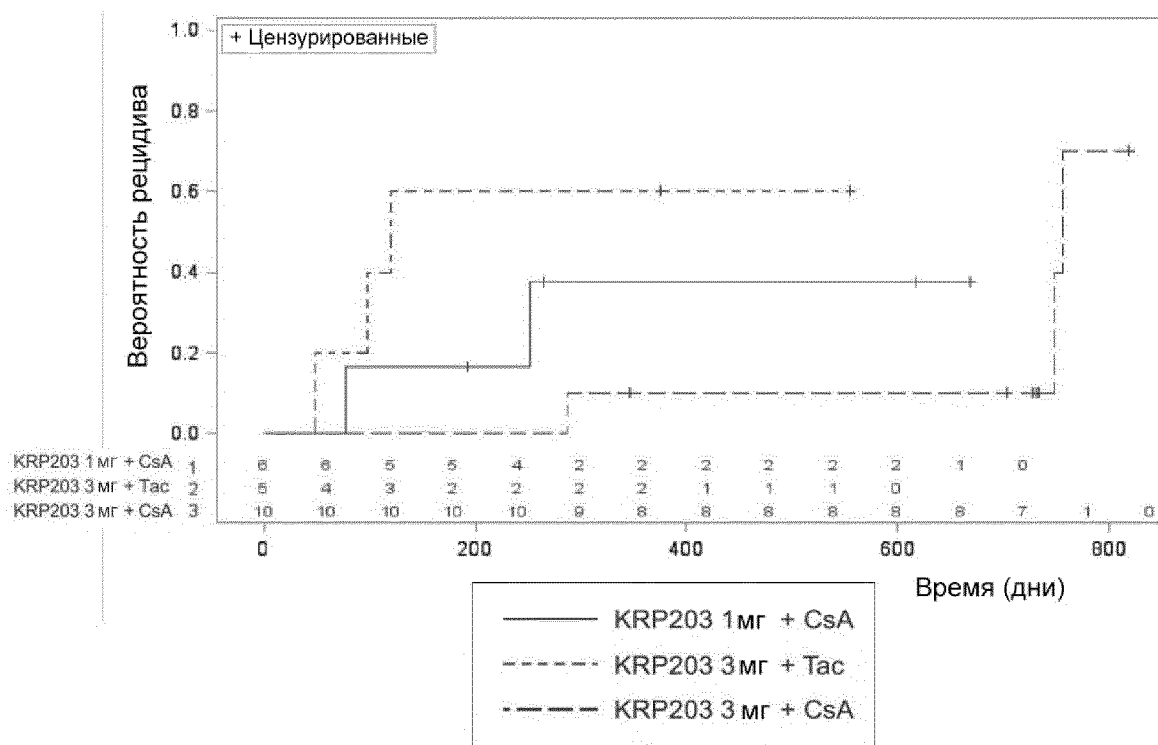
151. Фармацевтическая композиция по пп. 141-150, где указанный модулятор рецептора S1P вводят ежедневно в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 12, 18 или 24 месяца, или более.

152. Фармацевтическая композиция по пп. 141-151, которая содержит:

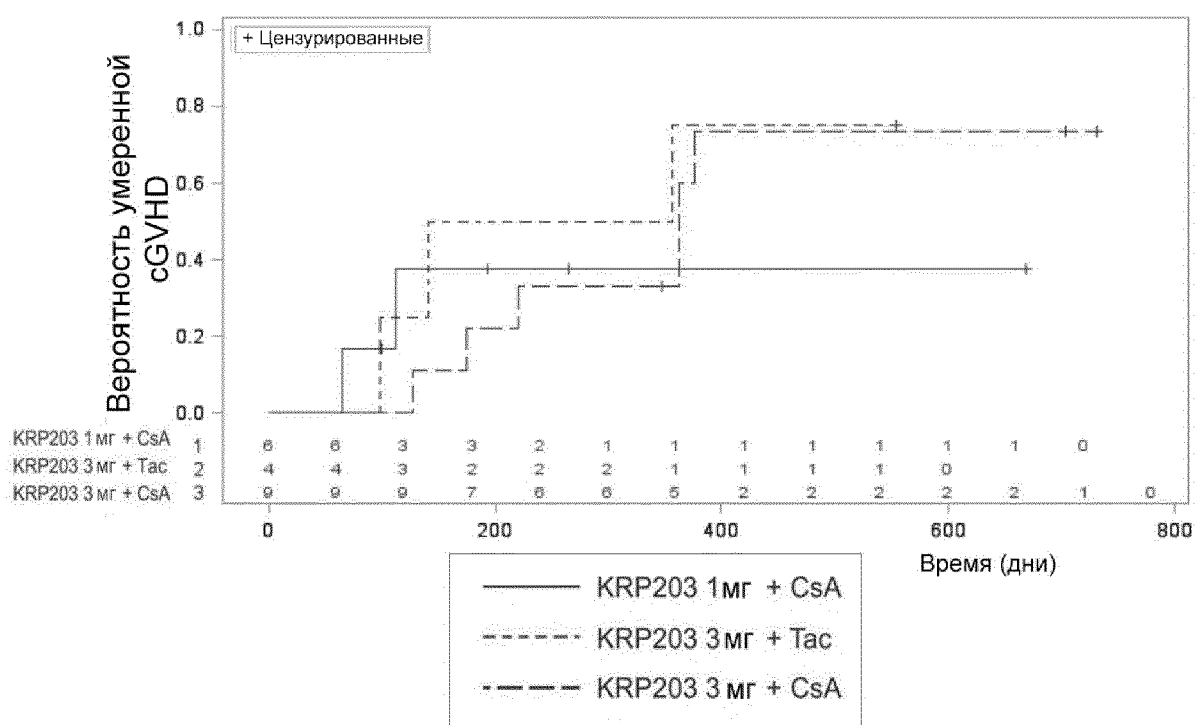
- маннит в количестве около 68 мг/единицу;
- микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 25 мг/единицу;
- натрия крахмала гликолят в количестве около 4 мг/единицу;
- стеарат магния в количестве около 1 мг/единицу; и
- коллоидный диоксид кремния в количестве около 0,5 мг/единицу.



Фиг. 1

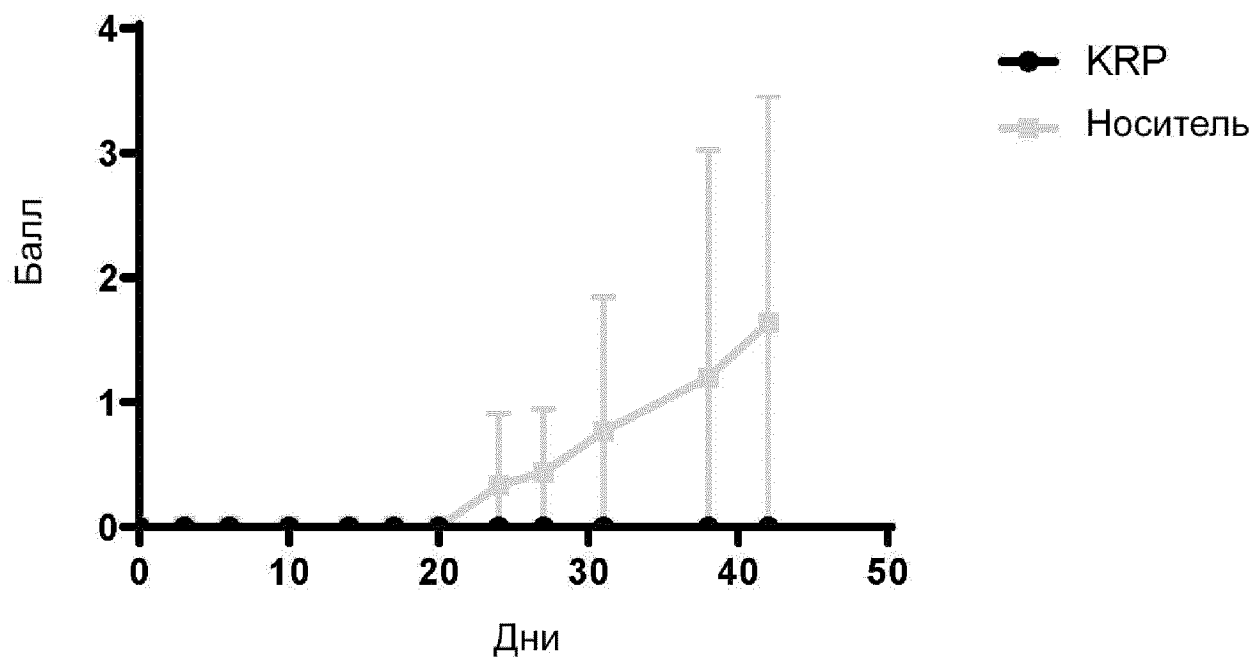


Фиг. 2



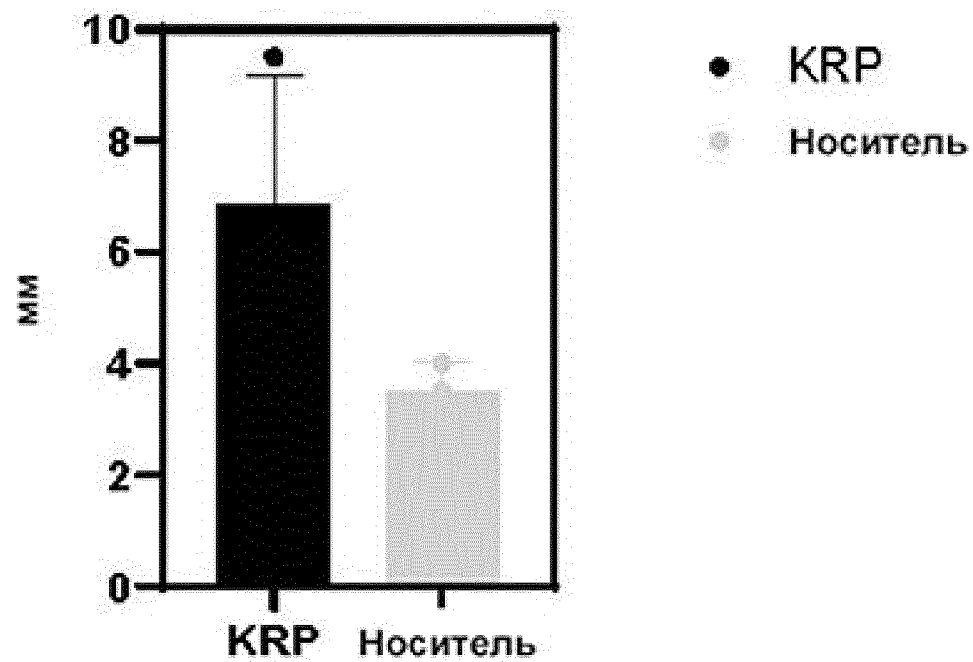
Фиг. 3

Клиническая оценка кожи



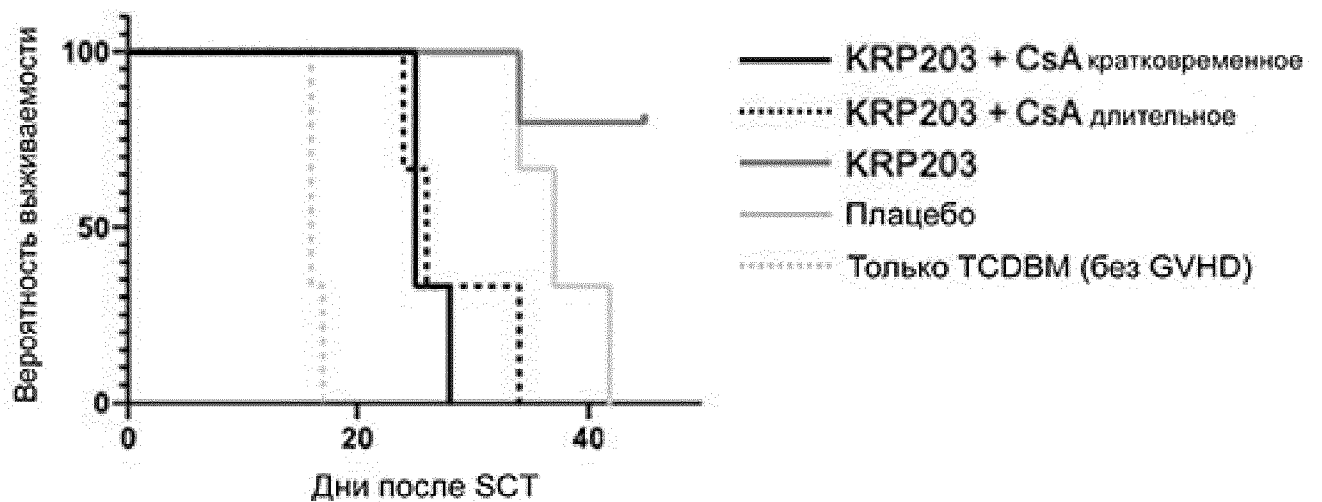
Фиг. 4А

Тест Шилмара (день 42)

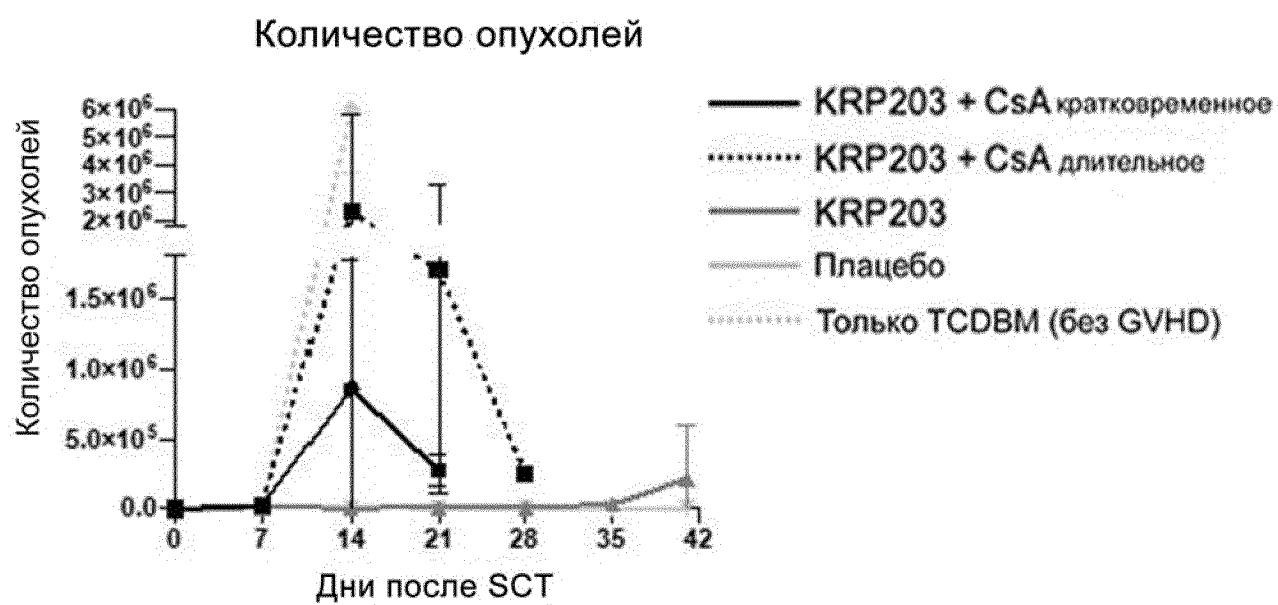


Фиг. 4В

Пропорции выживаемости: Выживаемость OS



Фиг. 5А



Фиг. 5В