



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111959** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

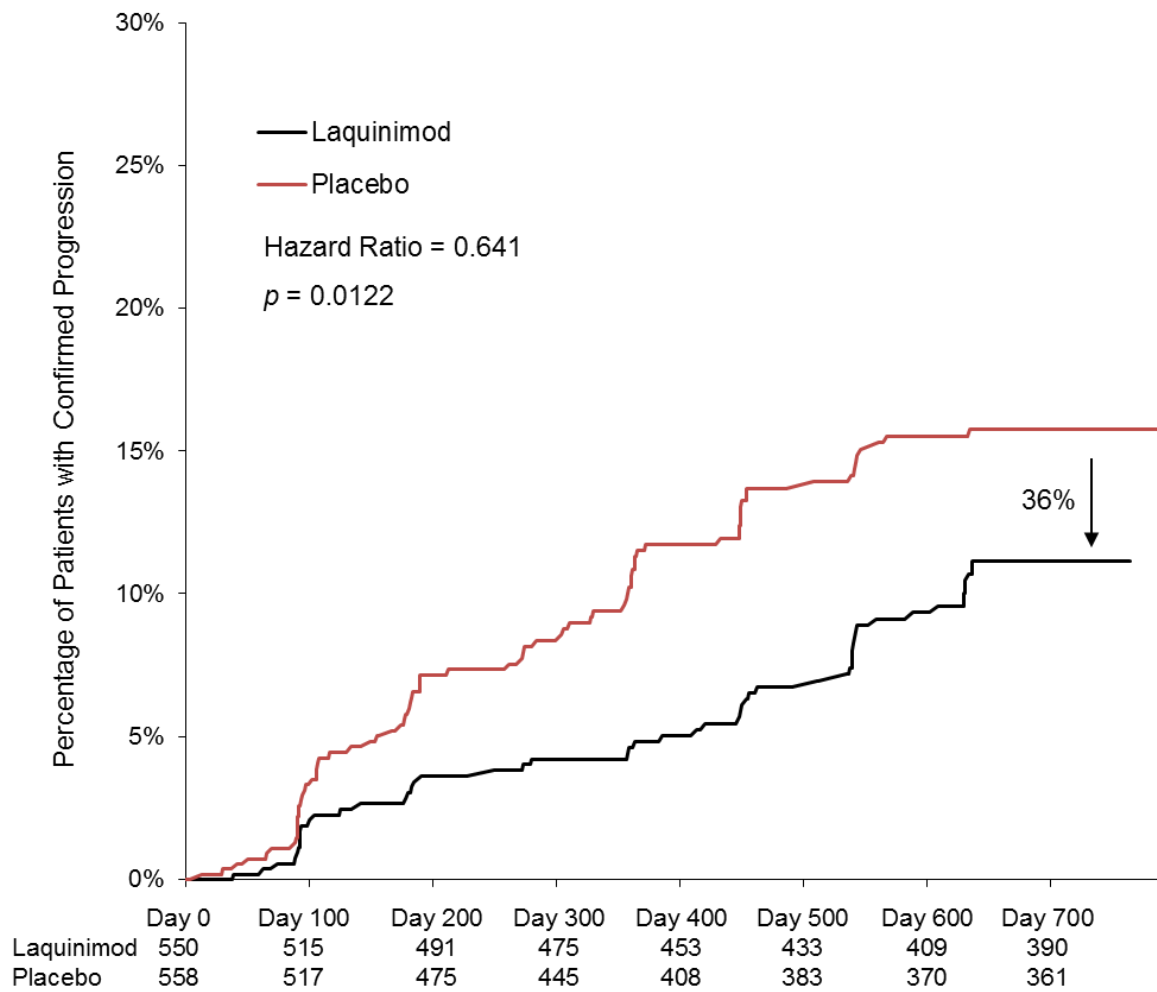
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 08448	(72) Винахідник(и):	Таркік Нора (IL), Бар-Зохар Дан (IL), Кофлер Діна (IL)
(22) Дата подання заявки:	06.12.2011	(73) Власник(и):	ТЕВА ФАРМАСЬЮТІКЛ ІНДАСТРІЗ ЛТД., 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petach- Tikva, Israel (IL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.07.2016	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/420,742, 61/542,996	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 7560100 B2, 14.07.2009 WO 2007/146248 A2, 21.12.2007 WO 2008097596 A2, 14.08.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.12.2010, 04.10.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2013, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.07.2016, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/063460, 06.12.2011		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЛАКВІНІМОДУ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ВТОМИ, ПОЛІПШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА ПОЛІПШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування лаквінімоду для виготовлення лікарського засобу для зменшення або уповільнення прогресування рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом, поліпшення або уповільнення погіршення загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом та поліпшення або уповільнення погіршення загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом. Винахід також стосується застосування лаквінімоду для виготовлення лікарського засобу для забезпечення нейропротекції у людини-суб'єкта, де людина-суб'єкт страждає від ураження нейронів, дегенерації нейронів, нейрональної дисфункції та/або нейронального апоптозу.

UA 111959 C2



Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 61/542996, поданої 4 жовтня 2011 року, та попередньої заявки на патент США № 61/420742, поданої 7 грудня 2010 року, повний зміст кожної з яких включений в даний документ за допомогою посилання.

По усій цій заявці різні публікації посилаються на першого автора та рік публікації. Повні цитування для таких публікацій представлені в розділі Посилання безпосередньо перед формулою винаходу. Розкриття публікацій, цитованих в розділі Посилання, у всій своїй повноті включені в даний документ шляхом посилання на цю заяву для більш повного опису рівня техніки на дату винаходу, описаного в даному документі.

Передумови винаходу

Розсіяний склероз (MS) являє собою неврологічне захворювання, що вражає більше 1 мільйона людей у всьому світі. Це найпоширеніша причина неврологічної інвалідизації серед молоді та дорослих середнього віку та має значний фізичний, психологічний, соціальний і фінансовий вплив на суб'єктів та їх родини, друзів та органи, відповідальні за охорону здоров'я (EMEA Guideline, 2006).

У цілому вважають, що MS опосередковується певним типом аутоімунного процесу, можливо викликаного інфекцією та накладеного на генетичну схильність. Це хронічний запальний процес, що пошкоджує мієлін центральної нервової системи (CNS). Патогенез MS характеризується інфільтрацією аутореактивних Т-клітин з кровотоку, спрямованого проти антигенів мієліну в CNS (Bjartmar, 2002). Крім запальної фази при MS відбувається втрата аксонів на початку перебігу захворювання та з часом може поширюватися, призводячи до подальшого розвитку прогресуючого, незворотного, неврологічного погіршення та найчастіше до важкої інвалідизації (Neuhaus, 2003). Симптоми, пов'язані із захворюванням, включають втому, м'язову спастичність, атаксію, слабкість, розлади сечового міхура та кишечника, сексуальну дисфункцію, біль, тремор, пароксизмальні прояви, погіршення зору, психологічні проблеми та когнітивну дисфункцію (EMEA Guideline, 2006).

Різні стадії та/або типи захворювання MS описані в Multiple Sclerosis Therapeutics (Duntiz, 1999). Серед них рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз (RRMS) є найпоширенішою формою на час первинного діагнозу. Барато суб'єктів з RRMS мають первинний рецидивно-ремітуючий перебіг протягом 5-15 років, який потім переходить у перебіг захворювання вторинного прогресуючого MS (SPMS). Рецидиви виникають в результаті запалення та демієлінізації, тоді як відновлення нервової провідності та ремісія супроводжуються вирішенням запалення, перерозподілом натрієвих каналів у демієлінізованих аксонах та ремієлінізацією (Neuhaus, 2003; Noseworthy, 2000).

В квітні 2001 року міжнародна група експертів при сприянні Національного товариства MS Америки рекомендувала діагностичні критерії для розсіяного склерозу. Дані критерії стали відомі як критерії Макдональда. Критерії Макдональда застосовують техніки MRI і призначені для заміни критеріїв Позера та більш старих критеріїв Шумахера (McDonald, 2001). Критерії Макдональда були переглянуті міжнародною групою експертів у березні 2005 року (Polman, 2005).

Для зменшення та/або запобігання накопичувальної нейродегенерації на рецидивних стадіях MS пропонується втручання терапією, що модифікує захворювання (Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999). На даний час існує шість лікарських засобів, що модифікують захворювання, схвалених для застосування при рецидивному MS (RMS), який включає RRMS та SPMS (The Disease Modifying Drug Brochure, 2006). Такі включають інтерферон бета 1-а (Avonex® та Rebif®), інтерферон бета 1-b (Betaseron®), глатирамеру ацетат (Copaxone®), мітоксантрон (Novantrone®) та наталізумаб (Tysabri®). Більшість з них, як вважають, діють як імуномодулятори. Мітоксантрон та наталізумаб, як вважають, діють як імуносупресори. Однак механізми дії кожного з'ясовані лише частково. Імуносупресори або цитотоксичні засоби застосовуються для деяких суб'єктів після безуспішності традиційних терапій. Однак зв'язок між змінами імунної відповіді, індукованої цими засобами, та клінічною ефективністю при MS досі не встановлений (EMEA Guideline, 2006).

Інші терапевтичні підходи включають симптоматичне лікування, яке стосується всіх терапій, застосованих для полегшення симптомів, викликаних захворюванням (EMEA Guideline, 2006), та лікування гострих рецидивів кортикостероїдами. Не дивлячись на те, що стероїди не впливають на перебіг MS з часом, вони можуть зменшувати тривалість та тяжкість нападів у деяких суб'єктів.

Лаквінімод

Лаквінімод натрію є новою синтетичною сполукою з високою пероральною біодоступністю, яка була запропонована у якості перорального складу для лікування MS (Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005).

Дослідження показали, що лаквінімод знижує розвиток активних, виявлених при MRI осередків при рецидивному MS (Polman, 2005). Однак клінічна значимість виключно зменшення виявленого при MRI осередку головного мозку досі не встановлена. Недивлячись на те, що в деяких дослідженнях виявлені при MRI осередки застосовують в якості основного показника ефективності, інші припускають, що кореляція між виявленими при MRI патологіями та клінічною активністю захворювання у пацієнтів з RRMS є слабкою, та що такий показник слід застосовувати в якості вторинних результатів, а не як сурогатні маркери клінічних відповідей (Rudick, 1999; Miki, 1999; Barkhof, 1999). Більш того, згідно з регулюючими органами у фармацевтичній галузі, такими як Європейське агенство з лікарських засобів (EMA), не доведено, що кореляція між виявленими при MRI результатами та клінічними наслідками достатньо сильна, щоб визнати результати MRI як підтверджений сурогатний кінцевий показник в базових дослідженнях. Тому, згідно з EMA, суттєвим параметром ефективності для клінічних випробувань є накопичення інвалідизації та частота рецидивів (для RRMS) (EMA Guideline, 2006). Таким чином, на даний час частота рецидивів та прогресування інвалідизації є прийнятними показниками ефективності лікування щодо RRMS, але вони не були раніше встановлені для лаквінімоду.

У рекомендаціях EMA щодо клінічних випробувань MS додатково стверджується, що щорічна частота рецидивів при RRMS зазвичай низька, та що прогресування інвалідизації, як правило, триває роки. Отже, підтверджуючі дослідження продуктів, призначених для зміни перебігу захворювання, повинні бути більш масштабними та досить тривалими, щоб мати значну частину пацієнтів, які страждають від рецидивів, або у яких проявляється прогресування інвалідизації. Два роки вважаються мінімальним строком, щоб продемонструвати ефективність (EMA Guideline, 2006).

Більш того, в існуючих літературних джерелах прийшли до різних висновків щодо ефективної дози лаквінімоду для лікування MS. Пероральна доза 0,3 мг/доба була показана для зниження розвитку активних, виявлених при MRI осередків при рецидивному MS (у тому числі RRMS та SPMS) в одному дослідженні (Polman, 2005), в той час як інше дослідження показало при тій самій дозі відсутність виявлення при MRI та клінічного ефекту в порівнянні з плацебо (Comi, 2007).

Короткий опис винаходу

Даний винахід передбачає спосіб зменшення або уповільнення прогресування рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким чином зменшити або уповільнити прогресування рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом.

Даний винахід також передбачає спосіб поліпшення або уповільнення погіршення функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким чином поліпшити або уповільнити погіршення функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом.

Даний винахід також передбачає спосіб поліпшення або уповільнення погіршення загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким чином поліпшити або уповільнити погіршення загального стану здоров'я у людини-пацієнта з розсіяним склерозом.

Даний винахід також передбачає спосіб забезпечення нейропротекції у людини-суб'єкта, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-суб'єкту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким чином забезпечити нейропротекцію у людини-суб'єкта.

Короткий опис графічних матеріалів

Фігура 1: Результат ALLEGRO - сумарне число підтверджених рецидивів: число підтверджених рецидивів в динаміці за часом для пацієнтів, яких лікували лаквінімодом та плацебо.

Фігура 2: Результат ALLEGRO - час до 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідизації: графік виживання щодо ризику підтвердженого 3-місячного прогресування за EDSS як для пацієнтів, яких лікували лаквінімодом, так і для пацієнтів, яких лікували плацебо.

Фігура 3: Результат ALLEGRO - число GdE-осередків: число GdE-осередків на початковому рівні, на місяцях 12 та 24, а також сумарне число на місяці 24.

Фігура 4: Результат ALLEGRO - відсоткова зміна об'єму головного мозку: відсоткова зміна об'єму головного мозку для пацієнтів, яких лікували лаквінімодом та плацебо.

Детальний опис винаходу

Даний винахід передбачає спосіб зменшення або уповільнення прогресування рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким

5 чином знизити або уповільнити прогресування рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом. В одному варіанті здійснення пацієнт є людиною-пацієнтом з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

В одному варіанті здійснення рівень втоми оцінюють балом за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS) пацієнта. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду

10 знижують бал MFIS людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду знижують бал MFIS людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта на початку лікування лаквінімодом. У ще одному варіанті здійснення бал MFIS знижувався протягом 24 місяців від початку лікування лаквінімодом.

Даний винахід також передбачає спосіб поліпшення або уповільнення погіршення функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну

15 сіль, щоб таким чином поліпшити або уповільнити погіршення функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом. В одному варіанті здійснення пацієнт є людиною-пацієнтом з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

В одному варіанті здійснення функціональний стан пацієнта визначають балом пацієнта за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36). В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду знижують бал SF-36 людини-пацієнта у порівнянні з пацієнтом, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення

25 за допомогою введення лаквінімоду знижують бал SF-36 людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта на початку лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення сумарний бал психічного здоров'я (MSC) пацієнта за SF-36 знизився. В іншому варіанті здійснення сумарний бал фізичного здоров'я (PSC) за SF-36 пацієнта знизився. У ще одному варіанті здійснення бал SF-36 знижувався протягом 24 місяців від початку лікування лаквінімодом.

Даний винахід також передбачає спосіб поліпшення або уповільнення погіршення загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким чином поліпшити або уповільнити погіршення загального стану

30 здоров'я у людини-пацієнта з розсіяним склерозом. В одному варіанті здійснення пацієнт є людиною-пацієнтом з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

В одному варіанті здійснення загальний стан здоров'я пацієнта оцінюють балом за стандартизованою анкетною EQ-5D пацієнта. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду підвищують бал EQ-5D людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення

40 лаквінімоду підвищують бал EQ-5D людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта на початку лікування лаквінімодом. У ще одному варіанті здійснення бал EQ-5D підвищувався протягом 24 місяців від початку лікування лаквінімодом.

В одному варіанті здійснення лаквінімод вводять у добовій дозі 0,3-0,9 мг лаквінімоду. В іншому варіанті здійснення лаквінімод вводять у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду. В іншому

45 варіанті здійснення лаквінімод вводять у формі лаквінімоду натрію. У ще одному варіанті здійснення введення здійснюють протягом періоду більше 24 тижнів.

Даний винахід також передбачає спосіб забезпечення нейропротекції у людини-суб'єкта, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-суб'єкту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль, щоб таким чином забезпечити нейропротекцію у людини-

50 суб'єкта.

В одному варіанті здійснення лаквінімод вводять у добовій дозі більше 0,6 мг лаквінімоду. В іншому варіанті здійснення лаквінімод вводять у добовій дозі менше 0,6 мг лаквінімоду. В іншому варіанті здійснення лаквінімод вводять частіше ніж один раз на добу. В іншому варіанті

55 здійснення лаквінімод вводять рідше ніж один раз на добу.

В одному варіанті здійснення суб'єкт страждає від прогресивної форми розсіяного склерозу. В іншому варіанті здійснення суб'єкт страждає від рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу. В іншому варіанті здійснення суб'єкт не страждає від інсулінозалежного цукрового діабету, системного червоного вовчаку, люпус-нефриту, люпус-артриту, ревматоїдного артрити, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, псоріазу, запального респіраторного

захворювання, атеросклерозу, нападу, хвороби Альцгеймера або захворювання, пов'язаного з BDNF.

У варіанті здійснення пов'язане з BDNF захворювання являється хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, бічним аміотрофічним склерозом, депресивним розладом, тривожним розладом, пігментним ретинітом, еректильною дисфункцією, розладом пам'яті, синдромом Ретта, хворобою Альцгеймера, біполярним афективним розладом або гострою манією. В іншому варіанті здійснення депресивним розладом являється депресія, депресія у пацієнтів зі злоякісною пухлиною, депресія у пацієнтів з хворобою Паркінсона, депресія після інфаркту, депресія у пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини (HIV), субсиндромальна симптоматична депресія, депресія у безплідних жінок, дитяча депресія, глибока депресія, один депресивний епізод, рекурентна депресія, дитяча депресія, викликана жорстоким поведінням, післяродова депресія, глибока депресія DSM-IV, терапевтично резистентна глибока депресія, тяжка депресія, психотична депресія, постінсультна депресія, невропатичний біль, маніакально-депресивний психоз, включаючи маніакально-депресивний психоз зі змішаними епізодами та маніакально-депресивний психоз з депресивними епізодами, сезонний афективний розлад, біполярна депресія BP I, біполярна депресія BP II або глибока депресія з дистимією. У ще одному варіанті здійснення тривожним розладом являється генералізована тривога, панічний розлад, фобія, посттравматичний стресовий розлад, obsесивно-компульсивний розлад, сепараційна тривога або тривога у дитячому віці.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта починається рецидив. В іншому варіанті здійснення суб'єкт являється прикутим до ліжка. В іншому варіанті здійснення суб'єкт має бал перетвореної EDSS Куртцке більше 5,5. В іншому варіанті здійснення суб'єкт не зазнає будь-чого з: а) щонайменше одного задокументованого рецидиву за 12 місяців до початку лікування лаквінімодом, б) щонайменше двох задокументованих рецидивів за 24 місяців до початку лікування лаквінімодом або с) одного задокументованого рецидиву протягом 12-24 місяців до початку лікування лаквінімодом зі щонайменше одним задокументованим T₁-Gd підсиленням осередком на MRI, проведений не пізніше 12 місяців до початку лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення тривалість захворювання у суб'єкта складає менше 6 місяців від першого симптому до початку лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення суб'єкт є молодшим 18 років або старшим 55 років.

У варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду зменшують нейрональну дисфункцію, зменшують ураження нейронів, зменшують деградацію нейронів та/або зменшують нейрональний апоптоз. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду зменшують нейрональну дисфункцію в центральній нервовій системі, зменшують ураження нейронів в центральній нервовій системі, зменшують деградацію нейронів в центральній нервовій системі та/або зменшують нейрональний апоптоз в центральній нервовій системі. У ще одному варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду зменшують нейрональну дисфункцію у периферичній нервовій системі (PNS), зменшують ураження нейронів в периферичній нервовій системі (PNS), зменшують деградацію нейронів в периферичній нервовій системі (PNS) та/або зменшують нейрональний апоптоз в периферичній нервовій системі (PNS).

Даний винахід також передбачає лаквінімод для застосування у підтриманні або зниженні рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом, для застосування у підтриманні або поліпшенні функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом, для застосування у підтриманні або поліпшенні загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом та для застосування у поліпшенні нейропротекції у людини-суб'єкта.

Даний винахід також передбачає спосіб зниження частоти рецидивів у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином знизити частоту рецидивів.

В одному варіанті здійснення частоту рецидивів знижують щонайменше на 30%. В іншому варіанті здійснення частоту рецидивів знижують щонайменше до 70%. В одному варіанті здійснення лаквінімод вводять у формі лаквінімоду натрію.

В одному варіанті здійснення лаквінімод вводять в якості монотерапії при рецидивно-ремітуючому розсіяному склерозі. В іншому варіанті здійснення лаквінімод вводять в якості допоміжної терапії з іншим лікуванням рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу. У ще одному варіанті здійснення іншим лікуванням рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу являється введення інтерферону бета 1-а, інтерферону бета 1-б, глатірамеру ацетату, мітоксантрону або наталізумабу.

В одному варіанті здійснення введення здійснюють протягом періоду більше 24 тижнів.

Даний винахід також передбачає спосіб зниження імовірності, що людина-пацієнт з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом зазнає підтвердженого рецидиву протягом попередньо заданого періоду часу, при цьому спосіб включає етап, на якому пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином знизити імовірність, що людина-пацієнт з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом зазнає підтвердженого рецидиву протягом попередньо заданого періоду. В одному варіанті здійснення попередньо заданий період часу складає 12 місяців. В іншому варіанті здійснення попередньо заданий період часу складає 24 місяці.

В одному варіанті здійснення частота рецидивів або імовірність (ризик) рецидиву знижуються щонайменше на 20% у порівнянні з такими у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення частота рецидивів або імовірність (ризик) рецидиву знижуються щонайменше на 25% у порівнянні з такими у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення частота рецидивів або імовірність (ризик) рецидиву знижуються щонайменше на 30% у порівнянні з такими у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. У ще одному варіанті здійснення частота рецидивів або імовірність (ризик) рецидиву знижуються щонайменше на 70% у порівнянні з такими у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

В одному варіанті здійснення рецидив являє собою важкий рецидив, за якого потрібні госпіталізація або лікування IV-стероїдами. В іншому варіанті здійснення річний показник рецидивів пацієнта, за яких потрібна госпіталізація, знижується щонайменше на 20% або щонайменше на 25% у порівнянні з таким у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

Даний винахід додатково передбачає спосіб зменшення тяжкості або тривалості рецидиву у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином зменшити тяжкість або тривалість рецидиву у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

У варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду збільшують шанси пацієнта уникнути рецидиву. В іншому варіанті здійснення пацієнт, що приймає лаквінімод, має приблизно на 55% більше шансів уникнути рецидиву в порівнянні з пацієнтом, який не отримує лікування лаквінімодом.

У додаткових варіантах здійснення даного винаходу річна частота рецидивів пацієнта протягом першого року лікування знижується у порівнянні з такою пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В одному варіанті здійснення зниження відбувається щонайменше на 20%.

У варіанті здійснення знижується ризик пацієнта зазнати настільки важкого рецидиву, що необхідна госпіталізація, у порівнянні з пацієнтом, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення ризик знижується щонайменше на 20% або щонайменше на 30%. В іншому варіанті здійснення знижується ризик пацієнта зазнати настільки важкого рецидиву, що необхідне лікування IV-стероїдами, у порівнянні з пацієнтом, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення ризик знижується щонайменше на 20% або щонайменше на 30% у порівнянні з таким у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

Даний винахід також передбачає спосіб поліпшення якості життя та загального стану здоров'я людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином поліпшити якість життя та загальний стан здоров'я пацієнта.

Даний винахід також передбачає спосіб зниження накопичення фізичної інвалідизації у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином знизити накопичення фізичної інвалідизації у людини-пацієнта з ремітуючим розсіяним склерозом.

В одному варіанті здійснення накопичення фізичної інвалідизації оцінюють за прогресуванням балу суб'єкта за комплексною функціональною оцінкою при MS (MSFC). В іншому варіанті здійснення бал MSFC пацієнта поліпшується протягом 3 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення бал MSFC пацієнта поліпшується протягом 6 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення бал MSFC пацієнта поліпшується протягом 12 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення бал MSFC пацієнта поліпшується протягом 18 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення бал MSFC пацієнта поліпшується протягом 24 місяців від першого лікування лаквінімодом.

В одному варіанті здійснення накопичення фізичної інвалідизації оцінюють за часом до підтвердженого прогресування захворювання, що визначається балом за розширеною шкалою інвалідизації Куртцке (EDSS).

В одному варіанті здійснення до введення лаквінімоду пацієнт має бал EDSS 0-5,5. В іншому варіанті здійснення підтверджене прогресування захворювання являє собою підвищення балу EDSS на 1 одиницю. В одному варіанті здійснення до введення лаквінімоду пацієнт має бал EDSS 5,5 або вищий. В іншому варіанті здійснення підтверджене прогресування захворювання являє собою підвищення балу EDSS на 0,5 одиниці.

В одному варіанті здійснення час для підтвердження прогресування захворювання збільшується щонайменше на 30% у порівнянні з таким у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення час для підтвердження прогресування захворювання збільшується на 20-60% у порівнянні з таким у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення час для підтвердження прогресування захворювання збільшується на 30-50% у порівнянні з таким у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення час для підтвердження прогресування захворювання збільшується щонайменше на 50% у порівнянні з таким у пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

В одному варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду знижують ризик пацієнта щодо підтвердженого прогресування щонайменше на 30% у порівнянні з таким пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду знижують ризик пацієнта щодо підтвердженого прогресування щонайменше на 35% у порівнянні з таким пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення за допомогою введення лаквінімоду знижують ризик пацієнта щодо підтвердженого прогресування щонайменше на 40% у порівнянні з таким пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. У варіанті здійснення зниження ризику відбувається протягом 3 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення зниження ризику відбувається протягом 6 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення зниження ризику відбувається протягом 12 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення зниження ризику відбувається протягом 18 місяців від першого лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення зниження ризику відбувається протягом 24 місяців від першого лікування лаквінімодом.

В одному варіанті здійснення лаквінімод вводять у формі лаквінімоду натрію. В одному варіанті здійснення лаквінімод вводять в якості монотерапії щодо рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу. В іншому варіанті здійснення лаквінімод вводять в якості допоміжної терапії з іншим лікуванням рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу. У ще одному варіанті здійснення іншим лікуванням рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу являється введення інтерферону бета 1-а, інтерферону бета 1-б, глатірамеру ацетату, мітоксантрону або наталізумабу.

В одному варіанті здійснення введення здійснюють протягом періоду більше 24 тижнів. В іншому варіанті здійснення будь-якого зі способів, описаних в даному документі, введення здійснюють протягом періоду більше 36 тижнів. В іншому варіанті здійснення будь-якого зі способів, описаних в даному документі, введення здійснюють протягом періоду більше 48 тижнів.

Даний винахід також передбачає фармацевтичну пероральну одиничну лікарську форму 0,6 мг лаквінімоду для застосування у зниженні частоти рецидивів у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, або для зниження імовірності, що людина-пацієнт з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом зазнає підтвердженого рецидиву протягом попередньо заданого періоду часу, або для зниження тяжкості або тривалості рецидиву у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

Даний винахід також передбачає фармацевтичну пероральну одиничну лікарську форму 0,6 мг лаквінімоду для застосування у зниженні накопичення фізичної інвалідизації у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

Даний винахід також передбачає спосіб зниження прогресування атрофії головного мозку у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином знизити прогресування атрофії головного мозку в людини-пацієнта.

Даний винахід також передбачає фармацевтичну пероральну одиничну лікарську форму 0,6 мг лаквінімоду для застосування у зниженні атрофії головного мозку у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

Даний винахід також передбачає спосіб зниження контрольованої за допомогою MRI активності захворювання у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином знизити контрольовану за допомогою MRI активність захворювання у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

У варіанті здійснення контрольована за допомогою MRI активність захворювання являє собою сумарне число підсилених осередків на T_1 -зважених зображеннях, сумарне число нових гіпоінтенсивних осередків на T_1 -скануваннях та сумарне число нових T_2 -осередків. В іншому варіанті здійснення контрольована за допомогою MRI активність захворювання являє собою середнє сумарне число Gd-підсилених осередків, кількості Gd-підсилених осередків, зміну в видимому T_2 -осередку або зміну об'єму головного мозку.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу за допомогою перорального введення лаквінімоду або його фармацевтично прийнятної солі людині-пацієнту з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду збільшують шанси пацієнта уникнути захворювання або активності захворювання. В одному варіанті здійснення шанси пацієнта уникнути захворювання збільшуються щонайменше на 50% або щонайменше на 55% у порівнянні з такими пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення шанси пацієнта уникнути активності захворювання збільшуються щонайменше на 40% або щонайменше

Даний винахід також передбачає спосіб контрольованої за допомогою MRI активності захворювання у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, при цьому спосіб включає етап, на якому людині-пацієнту перорально вводять лаквінімод або його фармацевтично прийнятну сіль у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду, щоб таким чином знизити контрольовану за допомогою MRI активність захворювання у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

У варіанті здійснення контрольована за допомогою MRI активність захворювання являє собою сумарне число підсилених осередків на T_1 -зважених зображеннях, сумарне число нових гіпоінтенсивних осередків на T_1 -скануваннях та сумарне число нових T_2 -осередків. В іншому варіанті здійснення контрольована за допомогою MRI активність захворювання являє собою середнє сумарне число Gd-підсилених осередків, кількості Gd-підсилених осередків, зміну в видимому T_2 -осередку або зміну об'єму головного мозку.

Даний винахід також передбачає фармацевтичну пероральну одиничну лікарську форму 0,6 мг лаквінімоду для застосування у зниженні контрольованої за допомогою MRI активності захворювання у людини-пацієнта з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу за допомогою перорального введення лаквінімоду або його фармацевтично прийнятної солі людині-пацієнту з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду поліпшують шанси пацієнта уникнути захворювання або активності захворювання. В одному варіанті здійснення шанси пацієнта уникнути захворювання збільшуються щонайменше на 50% або щонайменше на 55% у порівнянні з такими пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом. В іншому варіанті здійснення шанси пацієнта уникнути активності захворювання збільшуються щонайменше на 40% або щонайменше на 45% у порівнянні з такими пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

Стосовно вищевказаних варіантів здійснення, кожний варіант здійснення, розкритий в даному документі, вважається застосовним до кожного іншого розкритого варіанта здійснення.

Фармацевтично прийнятна сіль лаквінімоду, як застосовується в даній заявці, включає літій, натрій, калій, магній, кальцій, марганець, мідь, цинк, алюміній та залізо. Склади солі лаквінімоду та спосіб одержання таких розкриті, наприклад, в опублікованій заявці на патент США № 2005/0192315 та опублікованій міжнародній заявці PCT № WO 2005/074899, які включені в дану заявку шляхом посилання.

Одиниця дозування може включати одну сполуку або суміші її сполук. Одиниця дозування може бути одержана для пероральних лікарських форм, таких як таблетки, капсули, пігулки, порошки та гранули.

Лаквінімод можна вводити у домішку з придатними фармацевтичними розчинниками, розріджувачами, наповнювачами або носіями (разом розглянуті в даному документі як фармацевтично прийнятний носій), відповідно вибраними з урахуванням передбачуваної форми введення та відповідно до усталеної фармацевтичної практики. Одиниця повинна бути у формі, придатній для перорального введення. Лаквінімод може бути введений окремо, але, як правило, змішується з фармацевтично прийнятним носієм та сумісно вводиться у формі

таблетки або капсули, ліпосоми або як агломерований порошок. Приклади придатних твердих носіїв включають лактозу, цукрозу, желатин та агар. Капсула або таблетки можуть бути легко сформовані та можуть бути зроблені для легкого ковтання або жування; інші тверді форми включають гранули та нефасовані порошки. Таблетки можуть містити придатні зв'язувальні речовини, змашувальні речовини, розчинники, засоби для поліпшення розпаду, барвники, ароматизатори, засоби, що перешкоджають злежуванню, та засоби, що знижують температуру замерзання.

Конкретні приклади способів, фармацевтично прийнятних носіїв та наповнювачів, що можуть бути застосовані для складання пероральних лікарських форм даного винаходу, описані, наприклад, в опублікованій заявці на патент США № 2005/0192315, опублікованих міжнародних заявках РСТ №№ WO 2005/074899, WO 2007/047863 та 2007/146248.

Загальні способи та композиції для створення лікарських форм, придатних для даного винаходу, описані в наступних посиланнях: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Дані посилання в усій їх повноті включені шляхом посилання в дану заявку.

Таблетки можуть містити придатні зв'язувальні речовини, змашувальні речовини, засоби для поліпшення розпаду, барвники, ароматизатори, засоби, що перешкоджають злежуванню, та засоби, що знижують температуру замерзання. Наприклад, для перорального введення в формі одиниці дозування, таблетки або капсули, активний лікарський компонент може бути скомбінований з пероральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як лактоза, желатин, агар, крохмаль, цукроза, глюкоза, метилцелюлоза, дикальцію фосфат, кальцію сульфат, маніт, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза і т. п. Придатні зв'язувальні речовини включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяний крохмаль, природні та синтетичні камеді, такі як гуміарабік, трагакант, або альгінат натрію, повідон, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски і т. п. Змашувальні речовини, застосовувані в таких лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, стеаринову кислоту, натрію стеарилфумарат, тальк і т. п. Засоби для поліпшення розпаду включають без обмеження крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь, кроскакрмелозу натрію, крохмальгліколят натрію і т. п.

Вирази

Як застосовується у даному документі, та якщо не вказано інше, кожний із наступних виразів буде мати визначення, викладене нижче.

“Доза 0,6 мг лаквінімоду” означає, що кількість лаквінімодової кислоти в препараті складає 0,6 мг, незалежно від форми препарату. Таким чином, у формі солі, наприклад сіль лаквінімоду натрію, вага сольової форми, необхідна для забезпечення дози 0,6 мг лаквінімоду, буде більше 0,6 мг через наявність додаткового іону солі.

“Рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз” або “RRMS” характеризується чітко визначеними гострими нападами з повним одужанням або з ускладненням та залишковою недостатністю після одужання, де періоди між рецидивами захворювання характеризуються відсутністю прогресування захворювання (Lublin, 1996).

“Підтверджений рецидив” визначається як прояв однієї або декількох нових неврологічних патологій або повторний прояв однієї або декількох попередньо спостережуваних неврологічних патологій, де зміна клінічного стану триває щонайменше 48 годин, та безпосередньо передуює поліпшенню неврологічного стану протягом щонайменше тридцяти (30) днів від початку попереднього рецидиву. Даний критерій відрізняється від клінічного визначення рецидиву, яке вимагає всього лише 24-годинну тривалість симптомів (EMA Guideline, 2006). Оскільки “у дослідженні” визначення рецидиву повинно бути підтверджене об'єктивною неврологічною оцінкою, як обговорюється нижче, неврологічна недостатність повинна підтримуватися досить довго для усунення псевдорецидивів.

Подія являє собою рецидив тільки тоді, коли симптоми суб'єкта супроводжуються спостережуваними об'єктивними неврологічними змінами відповідно щонайменше до одного з наступних: підвищення щонайменше на 0,5 балу EDSS у порівнянні з попередньою оцінкою, підвищення на одну ступінь балу 2 або більше 7 FS функцій у порівнянні з попередньою оцінкою, або підвищення на 2 ступені балу однієї FS у порівнянні з попередньою оцінкою.

Крім того, суб'єкт не повинен зазнавати будь-яких гострих метаболічних змін, таких як лихоманка або інша медична патологія. Зміна у функції кишечника/сечового міхура або в когнітивній функції не повинна цілком відповідати за зміни в балах EDSS або FS.

“Частота рецидивів” - це число підтверджених рецидивів за одиницю часу. “Річна частота рецидивів” – це середнє значення числа підтверджених рецидивів кожного пацієнта, помножене на 365 та поділене на число днів, протягом яких пацієнт приймає ліки, що досліджуються.

“Розширена шкала інвалідизації” або “EDSS” є рейтинговою системою, яка часто застосовується для класифікації та стандартизації стану людей з розсіяним склерозом. Бал знаходиться в діапазоні від 0,0, що представляє норму при неврологічному огляді, до 10,0, що представляє смерть через MS. Бал оснований на неврологічному тестуванні та обстеженні функціональних систем (FS), які являються ділянками центральної нервової системи, що контролює функції організму. Функціональними системами являються: пірамідна (здатність ходити), церебелярна (координація), стовбура мозку (мова та ковтання), сенсорна (дотик та біль), функції кишечника та сечового міхура, зорова, розумова та інші (включають будь-які інші неврологічні дані, обумовлені MS) (Куртцке JF, 1983).

“Підтверджене прогресування” за EDSS або “підтверджене прогресування захворювання”, яке вимірюється балом за EDSS, визначається як збільшення на 1 одиницю від початкового рівня за EDSS, якщо початковий рівень за EDSS становив від 0 до 5,0, або збільшення на 0,5 одиниці, якщо початковий рівень за EDSS становив 5,5. Для того, щоб вважатися підтвердженим прогресуванням, зміна (або на 1 одиницю, або на 0,5 одиниці) повинна тривати щонайменше 3 місяці. Крім того, підтвердження прогресування не може бути зроблене під час рецидиву.

“Побічне явище” або “АЕ” означає будь-який несприятливий медичний прояв у суб'єкта при клінічному випробуванні з введенням медичного продукту, який не має причинно-наслідкового зв'язку з лікуванням. Тому побічне явище може бути будь-якою несприятливою та непередбаченою ознакою, яка включає патологічні лабораторні дані, симптом або захворювання, тимчасово пов'язані із застосуванням досліджуваного медичного продукту, що так чи інакше вважаються пов'язаними з досліджуванним медичним продуктом.

“Індекс здатності пересуватися” або “AI” являє собою шкалу оцінок, розроблену Хаузером та інш., для визначення мобільності шляхом оцінки часу та ступеня допомоги, необхідних для проходження 25 футів. Бали знаходяться у діапазоні від 0 (безсимптомний та повністю активний) до 10 (прикутий до ліжка). Пацієнта просять пройти відмічений 25-футових шлях так швидко та безпечно, наскільки це можливо. Експерт записує час та тип допомоги (наприклад, палиця, ходунки, милиці) (Hauser, 1983).

“EQ-5D” є стандартизованим інструментом анкетування для застосування в якості показника ефекту лікування, застосовного до ряду станів здоров'я та лікування. Він забезпечує простий описовий профіль та окреме задане значення для стану здоров'я, які можуть бути використані у клінічній та економічній оцінках медичної допомоги, а також медичних обстеженнях здоров'я населення. EQ-5D був розроблений групою “EuroQoL”, яка включає мережу міжнародних, багатомовних, міждисциплінарних дослідників за походженням із семи центрів в Англії, Фінляндії, Нідерландах, Норвегії та Швеції. Анкета EQ-5D є у відкритому доступі та може бути отримана від EuroQoL.

“Gd-підсилений осередок” стосується осередків, які є результатом порушення гематоенцефалічного бар'єра, що проявляються при контрастуванні із застосуванням контрастних засобів на основі гадолінію. Підсилення гадолінієм забезпечує інформацію щодо віку осередку, як наприклад, Gd-підсилені осередки типово проявляються в шеститижневий період від утворення осередків.

“Візуалізація перенесення намагніченості” або “MTI” основана на взаємодії намагніченості (через біполярний та/або хімічний обмін) між протонами води основного об'єму та макромолекулярними протонами. Шляхом прикладання нерезонансного височастотного імпульсу до макромолекулярних протонів насиченість цих протонів потім переноситься до протонів води основного об'єму. Результатом є зниження сигналу (зменшується результуюча намагніченість видимих протонів), залежно від абсолютної величини MT між макромолекулами тканини та води основного об'єму. “MT” або “перенесення намагніченості” стосується перенесення поздовжньої намагніченості від ядра водню води, що має обмежений рух, до ядра

водню води, що рухається з великим числом ступенів свободи. За допомогою МТІ можна побачити присутність або відсутність макромолекул (наприклад, у мембранах або тканині головного мозку) (Mehta, 1996; Grossman, 1994).

“Магнітно-резонансна спектроскопія” або “MRS” є спеціалізованим способом, пов’язаним з магнітно-резонансною томографією (MRI). MRS застосовуються для визначення рівнів різних метаболітів у тканинах організму. Сигнал MR виробляє спектр резонансів, що відповідають різним молекулярним розташуванням ізотопу, що є “збудженим”. Ця ознака застосовується для діагностики деяких метаболічних порушень, особливо тих, які впливають на мозок (Rosen, 2007), а також для забезпечення інформації про метаболізм пухлини (Golder, 2007).

“Модифікованої шкали впливу втоми” або “MFIS” є затвердженим конкретним повідомленим суб’єктом показником результату, розробленим для оцінки впливу втоми на життя людей з MS. Даний інструмент забезпечує оцінку ефектів втоми з точки зору фізичного, когнітивного та психосоціального функціонування. Детальна MFIS складається з 21 пункту, в той час як скорочена версія має 5 пунктів (Fisk et al., 1994).

“Комплексна функціональна оцінка при MS” або “MSFC” є показником результату хвороби стосовно MS. MSFC включає кількісні функціональні показники трьох ключових клінічних величин MS: функція нижніх кінцівок/здатність до пересування, функція верхніх кінцівок/кисті та когнітивна функція. Бали складових показників переводять у стандартні бали (z-бали), які усереднюють для утворення єдиного балу MSFC (Fischer, 1999).

“SF-36” є багатоцільовою стислою формою медичного обстеження з 36 запитаннями, яка дає 8-бальний профіль функціонального здоров’я та бали самопочуття, а також сумарні показники фізичного та психічного здоров’я на психометричній основі та індекс корисності для здоров’я на основі переваги. Це загальний показник, а не показник, націлений на конкретний вік, захворювання або групу лікування. Опитувальний лист розроблений та може бути одержаний від QualityMetric, Inc., Провіденс, Род-Айленд.

“T₁-зважене зображення MRI” стосується MR-зображення, що посилюється контрастом T₁, за допомогою чого можна спостерігати осередки. Патологічні ділянки на T₁-зваженому зображенні MRI являються “гіпоінтенсивними” та виглядають темними плямами. Такі плями, як правило, являються більш старими осередками.

“T₂-зважене зображення MRI” стосується MR-зображення, що посилюється контрастом T₂, за допомогою чого можна спостерігати осередки. T₂-осередки представляють нову активність запалення.

“Фармацевтично прийнятний носій” стосується носія або наповнювача, який придатний для застосування людьми та/або тваринами без надмірних шкідливих побічних явищ (таких як токсичність, подразнення та алергічна реакція) відповідно до доцільного співвідношення користь/ризик. Це може бути фармацевтично прийнятний розчинник, засіб, що суспендує, або середовище для доставки даних сполук суб’єкту.

Зрозуміло, що коли передбачається діапазон параметру, всі цілі числа в межах цього діапазону та їх десяті також передбачені даним винаходом. Наприклад, “5-10%” включає 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4% і т. д. до 10,0%.

Даний винахід буде більш зрозумілим з посиланням на докладний опис експерименту, який викладений нижче, але фахівцям в даній галузі буде легко оцінити, що конкретні докладно описані експерименти лише ілюструють даний винахід, який більш повно описаний у викладеній далі формулі винаходу.

Докладний опис експерименту

ПРИКЛАД 1. Клінічне випробування (фаза III) – оцінка перорального лаквінімоду у попередженні прогресування MS

Для оцінювання ефективності, безпечності та толерантності добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду у суб’єктів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом (RRMS) проводили міжнародне (24 країни), багатоцентрове (приблизно 139 центрів), рандомізоване, подвійно-сліпе, в паралельних групах, плацебо-контрольоване клінічне випробування (“ALLEGRO” або MS-LAQ-301) тривалістю 24 місяці.

Одну тисячу сто шість (1106) пацієнтів порівню рандомізували або для 0,6 мг лаквінімоду, або плацебо, та лікували подвійно-сліпим методом, а характеристики початкового рівня були пропорційними між групами. Основним кінцевим показником дослідження було число підтверджених рецидивів протягом періоду подвійно-сліпого лікування, яке відповідає річній частоті рецидивів (ARR - число рецидивів, поділене на сумарну експозицію всіх пацієнтів). Вторинний кінцевий показник включав недієздатність, як визначали за підтвердженими на місяці 3 змінами згідно розширеної шкали інвалідизації (EDSS), та сумарне число підсилених гадолінієм осередків (GdE) та нових/збільшуваних T₂-осередків на MRI.

Назва дослідження

Міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійно-сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для оцінювання безпеки, толерантності та ефективності добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду у суб'єктів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом (RRMS).

Тривалість дослідження

Фаза скринінгу: 1 місяць.

Подвійна сліпа фаза лікування: 24 місяці, пероральне введення один раз на добу дозової 0,6 мг лаквінімоду або відповідного плацебо.

При сліпому колюванні та потужному переоцінюванні прогресування популяції (заплановано до завершення першим суб'єктом 20-місячного лікування) тривалість подвійного сліпого дослідження може бути продовжена до 30 місяців. Це планується з метою посилення статистичної потужності для виявлення ефекту лаквінімоду на накопичення інвалідизації. Рекомендація продовжити тривалість дослідження основана на попередньо встановленому правилі.

Популяція дослідження

Рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз (RRMS).

Схема дослідження

Придатних суб'єктів порівню рандомізували 1:1 в одну з наступних груп лікування:

1. Капсули з 0,6 мг лаквінімоду: одну капсулу з 0,6 мг лаквінімоду вводили перорально один раз на добу. Капсули з 0,6 мг лаквінімоду містили 0,6 мг лаквінімодової кислоти на капсулу з меглуміном та були виготовлені за способом, розкритим в опублікованій міжнародній заявці РСТ № WO/2007/146248, опублікованій 21 грудня 2007 року (дивись від сторінки 10, рядка 5 до сторінки 11, рядка 3).

2. Відповідне плацебо для групи лаквінімоду: одну капсулу вводили один раз на добу.

Суб'єктів оцінювали в центрах проведення дослідження протягом 12 запланованих візитів подвійної сліпої фази у місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень), 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження суб'єктів оцінювали в центрах проведення дослідження на місяцях 27 та 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження), у даному випадку регулярний візит, запланований на місяць 24.

EDSS оцінювали кожні 3 місяці, MSFC – кожні 6 місяців, та проводили MRI щорічно в усіх пацієнтів. Підгрупу пацієнтів (n = 189) піддавали додатковому MRI скануванню на місяцях 3 та 6. Суб'єктам, що успішно завершили дослідження, була надана можливість перейти до 1-річної подовженої фази без контролю плацебо. Пацієнти, які припинили участь у дослідженні, пройшли останній кінцевий візит, та їх далі не оцінювали, за виключенням тих, хто припинив участь через побічні явища.

Наступні оцінки проводили в конкретні моменти часу:

1. Показники життєво важливих функцій визначали при кожному візиті дослідження.

2. Фізичне обстеження проводили на місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень) 1, 3, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення основного дослідження). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження проводили додаткове обстеження на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження).

3. Проводили наступні клінічні лабораторні аналізи на безпечність:

а. Клінічний аналіз крові (CBC) з підрахунком формених елементів - при всіх запланованих візитах. Кількість ретикулоцитів додавали до CBC на місяцях 0 (початковий рівень) та 24/30 (завершення/передчасне припинення).

б. Біохімічний аналіз крові (включаючи електроліти, ферменти печінки, прямий та загальний білірубін, та підшлункову амілазу, а також СРК) та аналіз сечі – при всіх запланованих візитах.

в. Експрес-аналіз сечі на β -hCG проводили у жінок дітородного віку на початковому рівні (місяць 0) а потім при кожному запланованому візиті дослідження (у центрі).

г. Аналіз на β -hCG у жінок дітородного віку проводили при всіх запланованих візитах.

д. Починаючи з візиту на місяці 3, експрес-аналіз сечі на β -hCG проводили у жінок дітородного віку кожні 28 (± 2) днів. З суб'єктом зв'язувались по телефону не пізніше 72 годин після виконання запланованого аналізу та задавали конкретні питання щодо аналізу. У разі підозри на вагітність (позитивний результат аналізу сечі на β -hCG) оператор переконується, що прийом досліджуваного лікарського засобу припинено та дає вказівку суб'єкту прибути в центр якомога швидше з усіма досліджуваними лікарськими засобами.

4. Маркери запалення (сироватковий звичайний С-реактивний білок та фібриноген) – при скринінгу, початковому рівні та потім при всіх запланованих візитах.

5. Протягом перших 3 місяців кожні два тижні персонал центру здійснював періодичні телефонні дзвінки. Суб'єктам надавали перелік попередньо визначених питань, пов'язаних з ознаками/симптомами, що вказують на судинний тромбоз.

6. ECG проводили на місяці -1 (скринінг; проводили додатковий запис до 30 хвилин окремо, якщо QT_c складав менше 450 мс), (початковий рівень; три записи, 15 хвилин окремо), 1, 2, 3, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження ECG проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження).

7. Рентгенографію грудної клітини проводили на місяці 1 (скринінг) (якщо не проводили за 7 місяців до скринінгового візиту).

8. Протягом усього дослідження контролювали побічні явища (AE).

9. Протягом усього дослідження контролювали супутні лікарські засоби.

10. Неврологічні оцінювання, включаючи розширену шкалу інвалідизації (EDSS), тест на проходження 25 футів/індекс здатності пересуватися (AI), функціональні системи (FS) проводили на місяці 1 (скринінг), місяці 0 (початковий рівень) та кожні 3 місяці протягом дослідження та періоду подовженого дослідження.

11. Комплексну функціональну оцінку при MS (MSFC) проводили на місяці 1 (скринінг) (три методи тільки для навчальних цілей), на місяцях 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження останню MSFC проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження).

12. Повідомлену суб'єктом втому оцінювали за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS) на місяцях 0, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження додаткову MFIS проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження).

13. Загальний стан здоров'я оцінювали за анкетой EuroQoL (EQ5D) на місяці 0 (початковий рівень) та місяці 24 (завершення/передчасне припинення дослідження). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження останнє EuroQoL (EQ5D) проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження) замість місяця 24.

14. Загальний стан здоров'я оцінювали за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36) на місяці 0 (початковий рівень), а потім кожні 6 місяців до завершення/передчасного припинення.

15. Проводили 5 оцінювань бінокулярної низькоконтрастної гостроти зору суб'єктів із застосуванням таблиць з 100%, 2,5% та 1,25% рівнями контрасту [Sloan letter або Tumbling-E] при кожному оцінюванні на місяцях 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовження дослідження на 6 місяців додаткове оцінювання бінокулярної низькоконтрастної гостроти зору проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження).

16. У всіх суб'єктів збирали зразки сироватки крові для вивчення потенціального механізму дії лаквінімоду та додаткових біомаркерів запалення та потенційних біомаркерів захворювання MS на місяцях 0, 1, 12 та 24. У випадку подовження дослідження на 6 місяців останній зразок сироватки крові відбирали на місяці 30 (завершення/передчасне припинення терапії подовженого дослідження) замість місяця 24.

17. Суб'єкти проходили 3 MRI сканування на місяцях 0 (початковий рівень), 12 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження додаткове MRI проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження).

18. Дослідження РК популяції (РПК): у всіх суб'єктів для оцінювання РПК збирали зразки крові на місяцях 1, 12 та 24. У випадку подовження дослідження на 6 місяців останнє оцінювання РПК проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження) замість місяця 24.

19. Протягом дослідження підтверджували/контролювали рецидиви. Оскільки "у дослідженні" визначення рецидиву повинне бути підтверджене об'єктивним неврологічним оцінюванням, неврологічна недостатність повинна підтримуватися досить довго для усунення псевдорецидивів. Отже, в даному клінічному випробуванні рецидивом була поява однієї або декількох нових неврологічних патологій або повторна поява однієї або декількох попередньо спостережуваних неврологічних патологій, де зміна клінічного стану триває протягом

щонайменше 48 годин та безпосередньо передуює поліпшенню неврологічного стану протягом щонайменше тридцяти (30) днів від початку попереднього рецидиву.

20. Дозволеним лікуванням рецидиву було внутрішньовенне введення метилпреднізолону 1 г/доба протягом до 5 днів поспіль.

5 Характеристики початкового рівня захворювання пацієнтів показані в таблиці 1 нижче.
Таблиця 1

Характеристика	0,6 мг лаквінімоду на добу (n = 550)	Плацебо (n = 556)	Всього (N = 1106)
Рецидиви за останній рік до скринінгу Середнє значення (SD) Медіанне значення Діапазон	1,2 (0,7) 1,0 Від 0,0 до 4,0	1,3 (0,7) 1,0 Від 0,0 до 5,0	1,2 (0,7) 1,0 Від 0,0 до 5,0
Рецидиви за останні 2 роки до скринінгу Середнє значення (SD) Медіанне значення Діапазон	1,9 (1,0) 2,0 Від 0,0 до 7,0	1,9 (1,0) 2,0 Від 0,0 до 7,0	1,9 (1,0) 2,0 Від 0,0 до 7,0
EDSS Середнє значення (SD) Медіанне значення Діапазон	2,6 (1,3) 2,5 0,0-5,5	2,6 (1,3) 2,5 0,0-6,0	2,6 (1,3) 2,5 Від 0,0 до 6,0
Час від першого симптому (роки) Середнє значення (SD) Медіанне значення Діапазон	8,7 (6,9) 7,0 Від 0,5 до 34,5	8,7 (6,7) 7,0 Від 0,4 до 32,8	8,6 (6,8) 7,0 Від 0,4 до 34,5
Історія лікування, що модифікує захворювання Число (%)	206 210 (38,2%)	212 221 (39,7%)	418 431 (38,9%)
Інтерферон бета-1a	132	123	
Інтерферон бета-1b	76	82	
Інтерферон	4	3	
Глатірамеру ацетат	84	89	
Число GdE-осередків при T ₁ Середнє значення (SD) Медіанне значення Діапазон	1,7 (3,9) 0,0 0,0-30,0	2,0 (5,7) 0,0 0,0-84,0	1,9 (4,9) 0,0 0,0-84,0
Об'єм осередку при T ₂ , мм ³ Середнє геометричне (CV%) Медіанне значення Діапазон	7,27 (46,1) 6,3 Від 0,0 до 82,1	7,31 (44,8) 6,8 Від 0,0 до 77,5	7,29 (45,5)
Нормалізоване значення об'єму головного мозку, см ³ Середнє значення (SD) Медіанне значення Діапазон	1578,9 (94,3) 1578,0 Від 1312,0 до 1823,0	1584,7 (92,1) 1590 Від 1299,0 до 1824,0	1581,3 (93,2) 1583,0 Від 1299,0 до 1824,0

Критерій повторної згоди

При підтвердженому діагнозі рецидиву MS (як визначено у протоколі) або підвищенні EDSS на $\geq 2,0$ одиниці, що тривало протягом ≥ 3 місяців, були здійснені наступні дії:

1. Суб'єкту нагадували про доступні в даний час лікарські засоби щодо MS та можливість припинити дослідження, як записано у формі інформованої згоди.

2. Суб'єкту пропонували повторно підписати форму інформованої згоди, якщо він/вона хоче продовжити брати участь у дослідженні при тому самому призначенні лікування.

Правила зупинки задля безпеки встановлені в місці для контролю: 1) підвищений рівень ферментів печінки, 2) запальні явища, 3) явища тромбоутворення та 4) панкреатит.

5 Допоміжні дослідження:

1. Багатократні MRI (тільки окремі країни та центри): сумарне число T_1 -Gd підсилених осередків, взяті зі сканувань, одержаних на місяцях 0, 3, 6, 12, та 24, а у випадку подовженого дослідження - 30. Додаткові MRI для допоміжного дослідження проводили на місяцях 3 та 6.

10 2. Перенесення намагніченості (MT) (тільки окремі країни та центри): зміна від початкового рівня до місяця 12 та місяця 24/30 при перенесенні намагніченості MRI. MT оцінювали на місяцях 0 (початковий рівень), 12 та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження останнє MT проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження) замість місяця 24.

15 3. Магнітно-резонансна спектроскопія (MRS) (тільки окремі країни та центри): зміна від початкового рівня до 24/30 при магнітно-резонансній спектроскопії (співвідношення NAAS : Cr в осередках, біла речовина, що зазвичай виявляється). MRS оцінювали на місяцях 0 (початковий рівень) та 24 (завершення/передчасне припинення). У випадку подовженого на 6 місяців дослідження останню MRS проводили на місяці 30 (завершення/передчасне припинення подовженого дослідження) замість місяця 24.

20 4. Фармакогенетична оцінка (PGx): у всіх суб'єктів при скринінгу збирали зразки крові для параметрів PGx.

5. Атрофію головного мозку, яка визначається за відсотковим відношенням зміни об'єму головного мозку від одного сканування до наступного сканування, додатково до вимірювань виконували в основному дослідженні (постійна MRI група людей).

25 6. Для оцінювання імунної відповіді на лікування лаквінімодом та додаткового дослідження потенційного механізму дії збирали зразки цільної крові та сироватки крові (тільки окремі країни та центри). Зразки цільної крові збирали на місяцях 0, 1, 3, 6, 12 та 24. Зразки сироватки крові збирали на місяцях 0, 1, 6, 12 та 24 (навіть якщо дослідження подовжували до місяця 30).

30 7. Взаємозв'язок між PGx та відповіддю на лаквінімод з точки зору клінічних параметрів, параметрів MRI та параметрів безпеки.

Критерій включення/виключення

Критерій включення

35 1. У суб'єктів повинен бути підтверджений та задокументований діагноз, як визначено уточненими критеріями Макдональда (Polman, 2005), з рецидивно-ремітуючим перебігом захворювання.

2. Суб'єкти повинні бути не прикутими до ліжка з балом перетвореної EDSS Куртцке 0-5,5.

3. Суб'єкти мають бути у стабільному неврологічному стані та не приймати лікування кортикостероїдами [внутрішньовенне (iv), внутрішньом'язове (im) та/або пероральне (po)] за 30 днів до скринінгу (1 місяць).

40 4. Суб'єкти повинні перенести одне з наступного:

a. Щонайменше один задокументований рецидив протягом 12 місяців до скринінгу.

b. Щонайменше два задокументовані рецидиви протягом 24 місяців до скринінгу.

45 c. Один задокументований рецидив між місяцями 12 та 24 до скринінгу зі щонайменше одним задокументованим T_1 -Gd підсиленим осередком на MRI, виконаний не пізніше 12 місяців до скринінгу.

5. Суб'єкти повинні бути у віці від 18 до 55 років, включно.

6. Тривалість захворювання у суб'єктів має складати щонайменше 6 місяців (від першого симптому) до скринінгу.

50 7. Жінки дітородного віку повинні застосовувати прийнятний спосіб попередження вагітності. Прийнятний спосіб попередження вагітності в даному дослідженні включає: хірургічну стерилізацію, внутрішньоматкові засоби, пероральні контрацептиви, контрацептивний пластр, ін'єкційний контрацептив тривалої дії, вазектомію партнера або спосіб подвійного бар'єру (презерватив або діафрагма зі сперміцидом).

8. Суб'єкти повинні бути спроможні поставити підпис та дату в письмовій інформованій згоді для включення в дослідження.

9. Суб'єкти повинні бути готові та спроможні дотримуватись вимог протоколу протягом дослідження.

Критерій виключення

1. Суб'єкти з прогресивними формами MS.

2. Виникнення рецидиву, нестабільний неврологічний стан або будь-яке лікування кортикостероїдами [(iv), внутрішньом'язове (im) та/або пероральне (po)] або АСТН між місяцем - 1 (скринінг) та 0 (початковий рівень).

3. Застосування експериментальних або досліджуваних лікарських засобів та/або участь у клінічних дослідженнях лікарського засобу за 6 місяців до скринінгу.

4. Застосування імуносупресорів, включаючи мітоксантрон (Novantrone®), або цитотоксичний засобів за 6 місяців до скринінгового візиту.

5. Попереднє застосування будь-якого одного з наступного: наталізумабу (Tysabri®), калдрибіну, лаквінімоду.

6. Попереднє лікування глатірамеру ацетатом (Coraхone®), інтерфероном-β (або 1a, або 1b) або внутрішньовенним імуноглобуліном (IVIG) за 2 місяці до скринінгового візиту.

7. Систематичне лікування кортикостероїдами тривалістю ≥ 30 днів поспіль за 2 місяці до скринінгового візиту.

8. Попереднє повне опромінення тіла або повне лімфоїдне опромінення.

9. Попереднє лікування стовбуровими клітинами, аутогенна трансплантація кісткового мозку або алогенна трансплантація кісткового мозку.

10. Відома історія хвороби туберкульозом.

11. Гостра інфекція за два тижні до візиту початкового рівня.

12. Велика травма або хірургічне втручання за два тижні до візиту початкового рівня.

13. Застосування інгібіторів СYP3A4 за 2 тижні до візиту початкового рівня (1 місяць для флуоксетину).

14. Застосування аміодарону за 2 роки до скринінгового візиту.

15. Вагітність або грудне вигодовування.

16. Підвищення ≥ 3xULN в сироватці крові, або ALT, або AST при скринінгу.

17. Прямий білірубін сироватки крові, який складає ≥ 2xULN при скринінгу.

18. Інтервал QTc, який складає 450 мс (згідно з автоматичним виводом даних) одержаний з:

a. двох записів ECG при скринінговому візиті або

b. середньої величини, розрахованої з 3 початкових ECG записів.

19. Суб'єкти з клінічно значимим або нестабільним медичним або хірургічним станом, що буде перешкоджати безпечній та повній участі в дослідженні, як визначається за картою хворого, фізичним обстеженням, ECG, лабораторними аналізами або рентгенографією грудної клітини. Такі стани можуть включати:

a. Серцево-судинний або пульмональний розлад, що не може бути добре контрольованим за допомогою стандартного лікування, дозволеного протоколом дослідження.

b. Шлунково-кишковий розлад, що може впливати на поглинання досліджуваного лікарського засобу.

c. Ниркову недостатність або порушення обміну речовин.

d. Будь-яку форму хронічного захворювання печінки.

e. Відомий вірус імунодефіциту людини (HIV позитивний статус).

f. Сімейний анамнез синдрому продовженого інтервалу QT.

g. Історію зловживання наркотиками та/або алкоголем.

h. Значний психіатричний розлад.

20. Відома історія чутливості до Gd.

21. Нездатність успішно пройти MRI сканування.

22. Відома гіперчутливість до лікарського засобу, що буде перешкоджати введенню лаквінімоду, така як гіперчутливість до маніту, меглуміну або натрію стеарилфумарату.

Оцінки результату

Неврологічні оцінювання, включаючи оцінювання безпеки, проводили на скринінгу, початковому рівні та кожні три місяці до місяця 24. Неврологічне обстеження пацієнта та загальні медичні оцінювання проводили два невропатологи для того, щоб мінімізувати можливість розкриття відомостей; при цьому спеціально підготовлений та атестований невропатолог, що проводив огляд, оцінював неврологічний стан, а невропатолог, що проводив лікування, на основі балів EDSS/функціональних систем визначав, чи зазнавав суб'єкт рецидиву.

Основний кінцевий показник являв собою число підтверджених рецидивів протягом періоду подвійно-сліпого дослідження. Рецидив визначали як виявлення однієї або декількох нових неврологічних патологій або повторне виявлення однієї або декількох попередньо спостережуваних неврологічних патологій, що тривали протягом щонайменше 48 годин та після поліпшеного неврологічного стану протягом щонайменше 30 днів. Подію приймали за рецидив, якщо симптоми суб'єкта супроводжувались спостережуваними дійсними неврологічними

змiнами, що відповідали щонайменше одному з наступного: підвищення балу EDSS щонайменше на 0,5; підвищення на один ступiнь двох або бiльше iз семи функцiональних систем; або підвищення на два ступенi однiєї функцiональної системи. Стандартизоване лiкування рецидивiв являло собою внутрiшньовенне введення 1 г/доба метилпреднiзолону протягом перiоду до п'яти днiв поспiль на основi висновку невропатолога, який проводив лiкування.

Вториннi кiнцевi показники являли собою прогресування iнвалiдизацiї, як визначали шляхом EDSS та комплексної функцiональної оцiнки при MS (MSFC). Пiдтверджене прогресування iнвалiдизацiї визначали як підвищення на $\geq 1,0$ одиницi EDSS вiд початкового рiвня, якщо початковий рiвень EDSS становив вiд 0 до 5,0, або підвищення на $\geq 0,5$ одиницi, якщо початковий рiвень EDSS становив $\geq 5,5$. Для того, щоб пiдтвердити прогресування за EDSS, данi підвищення повиннi тривати протягом щонайменше трьох мiсяцiв. Додатковi попередньо визначенi кiнцевi показники iнвалiдизацiї включають спiввiдношення пацiєнтiв без пiдтвердженого прогресування iнвалiдизацiї через 24 мiсяцi; пiдтверджене прогресування iнвалiдизацiї (визначене в балах EDSS $\geq 1,0$ одиницi стосовно початкового рiвня EDSS вiд 0 до 5,0 або $\geq 5,5$), яке тривало протягом 6 мiсяцiв; накопичення фiзичної iнвалiдизацiї, як визначали за середнiм EDSS та середньою змiною в EDSS вiдносно початкового рiвня до останньої спостережуваної величини (LOV).

Щодо MSFC, показник являв собою загальний z-бал MSFC через 24 мiсяцi (включаючи пацiєнтiв, якi припинили участь через 12 мiсяцiв). При скринiнгу три рази проводили тест по встановленню штирiв у 9 лунок (9HPT) та слуховий тест на додавання в заданому темпi (PASAT), щоб зменшити змiшуванi ефекти вправи пiд час випробування.

Пов'язанi з MRI вториннi кiнцевi показники являли собою сумарне число GdE-осередкiв на мiсяцях 12 та 24; та сумарне число нових T₂-осередкiв (вiдносно попереднього сканування) на мiсяцях 12 та 24; пошуковi кiнцевi показники MRI включали визначення вiдсотка змiни об'єму головного мозку за допомогою SIENA.¹⁰

Додатковий подробицi методик MRI наступнi: для всiх пацiєнтiв MRI-сканування проводили на мiсяцях 0, 12 та 24. Перш нiж зареєструвати учасникiв дослiдження у центрi, необхідно було двiчі зробити знiмок пацiєнта-добровольця з визначенням MS зi змiною положення згiдно строгому протоколу радiологiчного дослiдження iз застосуванням сканерiв з мiнiмальною iнтенсивнiстю поля 1,5 Тл. Для одержання протонної щiльностi та T₂-зважених зображень застосовували послiдовностi швидке/турбо-спiн-ехо (час повторення iмпульсу [TR] = 2200–3500 мс, час затримки ехо-iмпульсу [TE] = 14–50/90–120 мс, довжина слiду ехо = 2–7, товщина зрiзу = 3 мм та сумiжнi осьовi зрiзи = 44). Для кiлькiсного визначення атрофiї головного мозку одержували в 3D T₁-зваженi послiдовностi з попереднiм контрастом високої роздiльної здатностi (TR = 8–15 мс, TE = 3–5 мс, час iнверсiйної затримки = 1,1 с, число зрiзiв 160, товщина зрiзу 1,2 мм, кут нахилу [FA] = 10–15, сагiтальна орієнтацiя). В результатi через 5 хвилин пiсля iн'єкцiї 0,1 ммоль/кг гадолинiю одержали T₁-зваженi зображення (сканери з 1,5 Тл: звичайна послiдовнiсть спiн-ехо; TR = 600–650 мс, TE = 10–20 мс, товщина зрiзу = 3 мм та сумiжнi осьовi зрiзи = 44; сканери з 3,0 Тл: 3D послiдовнiсть; TR = 5–9 мс, TE = 2–5 мс, FA = 15, товщина зрiзу = 3 мм та сумiжнi осьовi зрiзи = 44). Одержували серiї аксiальних, фронтальних та сагiтальних зображень, щоб створити аксiальне еталонне зображення для подальшої точної змiни положення кожного пацiєнта в наступнiй сесiї. Аксiальнi зрiзи розмiщали паралельно лiнii, що з'єднує бiльшiсть нижньо-переднiх та нижньо-заднiх частин мозолистого тiла.

Якiсть знiмкiв переглядали на MRI-AC iз застосуванням попередньо визначеного критерiю. За згодою двох досвiдчених експертiв провели iдентифiкацiю GdE та T₂-гiперiнтенсивних осередкiв. Пiдраховували число всiх та нових GdE-осередкiв та нових/збiльшуваних T₂-гiперiнтенсивних осередкiв. Пiдготовленi спецiалiсти потiм обводили iдентифiкованi осередки iз застосуванням напiвавтоматичного способу сегментацiї на основi локального визначення меж (Jim 4.0; Xinapse System, Лестер, Великобританiя), а також були автоматично розрахованi об'єми осередкiв. На постконтрастних T₁-зважених зображеннях визначали процентне вiдношення змiн об'єму головного мозку та нормалiзованi значення об'ємiв головного мозку на основi поперечного перерiзу за допомогою програмного забезпечення структурної оцiнки зображення iз застосуванням нормалiзацiї атрофiї (SIENA) та способу поперечного перерiзу (SIENAX) (доступний вiд FMRI Software Library, Oxford University, Оксфорд, Великобританiя; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>).

Первинна оцiнка результату

Число пiдтверджених рецидивiв (та рiчна частота рецидивiв) протягом перiоду подвiйного слiпого дослiдження.

Вториннi оцiнки результату

1. Накопичення фізичної інвалідизації, визначене за часом до підтвердженого прогресування за EDSS, протягом періоду дослідження (підтверджене прогресування за EDSS визначали як підвищення балу EDSS на 1 одиницю від початкового рівня, якщо початковий рівень EDSS складав від 0 до 5,0, або підвищення на 0,5 одиниці, якщо початковий рівень EDSS складав 5,5, підтверджений через 3 місяці; прогресування не може бути підтверджене під час рецидиву).
2. Недієздатність, яку оцінювали балом за MSFC наприкінці періоду лікування (місяць 24/30).
3. Сумарне число нових T₂-осередків на скануваннях, отриманих на місяцях 12 та 24 (а також 30, у випадку подовженого на 6 місяців дослідження).
4. Сумарне число підсилених осередків на T₁-зважених зображеннях, отриманих на місяцях 12 та 24 (а також 30, у випадку подовження дослідження на 6 місяців).
- Показники результату щодо безпеки та толерантності
 1. Побічні явища.
 2. Показники життєво важливих функцій.
 3. Вага.
 4. Фізичне обстеження.
 5. Результати електрокардіограми (ECG).
 6. Клінічні лабораторні параметри.
 7. Відносне число суб'єктів (%), які передчасно припинили участь у дослідженні, причина припинення та час виключення.
 8. Відносне число суб'єктів (%), які передчасно припинили участь у дослідженні через АЕ, та час виключення.
- Додаткові пошукові кінцеві показники
 - Наступні оцінювання проводили пошуковим способом:
 1. Оцінювання сумарного числа нових гіпоінтенсивних осередків на підсилених T₁-скануваннях на місяцях 12 та 24 (а також 30, у випадку подовження дослідження на 6 місяців).
 2. Наявність повідомленої суб'єктом втоми, як оцінювали за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS).
 3. Загальний стан здоров'я за анкетой EuroQoL (EQ5D).
 4. Загальний стан здоров'я, оцінений за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36).
 5. Час до першого підтвердженого рецидиву протягом періоду дослідження.
 6. Частота підтверджених рецидивів протягом періоду дослідження, що потребує госпіталізації та/або IV-стероїдів.
 7. Відносне число суб'єктів без рецидиву.
 8. Зміна об'єму T₂-осередку, як визначали за зміною від початкового рівня до місяця 12, від місяця 12 до місяця 24/30 та від початкового рівня до місяця 24/30.
 9. Зміна об'єму T₁-гіпоінтенсивного осередку, як визначали за зміною від початкового рівня до місяця 12, від місяця 12 до місяця 24/30 та від початкового рівня до місяця 24/30.
 10. Атрофія головного мозку, як визначали за співвідношенням зміни від початкового рівня до місяця 12, від місяця 12 до місяця 24/30 та від початкового рівня до місяця 24/30 в об'ємі головного мозку.
 11. Зразки сироватки крові збирали у всіх суб'єктів для вивчення потенційного механізму дії лаквінімоду, та додаткових біомаркерів запалення, та потенційних біомаркерів захворювання MS. Дані зразки збирали на місяцях 0 (початковий рівень), 1, 12 та 24 (навіть якщо дослідження подовжували до місяця 30).
 12. РК популяції – оцінювали придатність популяційної моделі щодо різних коваріат (такі коваріати як: стать, вік, супутні лікарські препарати, вага, профіль АЕ, звички).
 13. Зміна біокулярної гостроти зору від початкового рівня до місяця 24/30 (завершення/передчасне припинення), як оцінювали за числом літер, які були правильно прочитані з відстані 2 метрів на таблицях літер Слоуна/Tumbling-E при рівні контрасту 100%, 2,5% та 1,25%.
 - Статистичний аналіз
 - Аналіз загального числа підтверджених рецидивів протягом періоду дослідження оснований на скоригованій щодо початкового рівня квазі-імовірнісній (з підвищеною дисперсією) регресії Пуассона. Застосовуючи регресію Пуассона з групою, учасників якої лікували, в якості коваріати, розраховували ARR кожної групи стосовно групи, сформованої згідно призначеного лікування (ITT), як загальне число підтверджених рецидивів для всіх пацієнтів в кожній групі, розділене на загальну кількість пацієнто-років в цій групі. Наряду з групою, учасників якої

лікували, включали наступні коваріати: бал EDSS початкового рівня, log (числа рецидивів за попередні 2 роки +1) та країну або географічний регіон.

Аналіз накопичення фізичної інвалідизації оснований на моделі пропорційних ризиків Кокса. Аналіз MSFC оснований на скоригованому щодо початкового рівня коваріаційному аналізі.

5 Аналіз вторинних кінцевих показників MRI оснований на скоригованому щодо початкового рівня від'ємному біноміальному розподілі. Для контролю в залежності від похибки I роду вторинні кінцеві показники аналізували тільки після того, як був знайдений значимий ефект для основного кінцевого показника. Більш того, у дослідженні загальну похибку I роду додатково контролювали при аналізі вторинних кінцевих показників шляхом застосування наступного

10 підходу контролю на вході: як сумарне число нових/збільшуваних T₂-осередків, так і сумарне число GdE-осередків перевіряли одночасно на місяцях 12 і 24, і вони повинні були бути статистично значимими при $p < 0,05$, або один повинен був бути значимим при $p < 0,025$, якщо інший кінцевий показник не був статистично значимим при 5% рівні. Якщо наведені вище умови задовольнялися, в дослідженні далі приступали до аналізу кінцевого показника підтвердженого

15 прогресування за EDSS, якщо даний кінцевий показник був значимим при 5% рівні, аналіз проводили щодо загальних z-балів MSFC.

Розрахунки розміру вибірки були основані на припущеннях, що число підтверджених рецидивів за один рік відображає розподіл Пуассона з підвищеною дисперсією, та що очікуване ARR складало 0,65 у суб'єктів, яких не лікували, 0,6 в групі, де приймали плацебо, в результаті ефекту плацебо та 0,45 у групі, де приймали лаквінімод, на основі 25% або більшого зниження частоти рецидивів у порівнянні з плацебо. Модельне дослідження показало, що 830 суб'єктів (415 суб'єктів на групу) забезпечать приблизно 90% потужність критерію для виявлення значимої зміни ARR. Щоб зробити поправку на очікуване 20% припинення участі протягом 24 місяців, вибірку скорегували до 1000 суб'єктів (500 суб'єктів на групу).

25 Аналіз ризику для підтвердження прогресування інвалідизації за допомогою групи людей ITT був оснований на моделі пропорційних ризиків Кокса, скорегованих щодо початкового рівня EDSS, log числа рецидивів за попередні 2 роки +1 та географічного регіону. MSFC на місяці 24 аналізували із застосуванням скорегованого щодо початкового рівня ANCOVA (SAS@PROC GLM) з початковим рівнем MSFC в якості коваріати зі ступенем свободи 1 та з балом за EDSS

30 початкового рівня, log частоти рецидивів за попередні 2 роки +1 та країною або географічним регіоном в якості додаткових коваріат. Аналізи z-балу MSFC на місяці 24 та вторинні кінцеві показники MRI включали лише пацієнтів, які не припинили участь в дослідженні до візиту на місяці 12.

Аналізи вторинних кінцевих показників MRI сукупного числа GdE-осередків та нових/збільшуваних T₂-осередків на місяцях 12 та 24 включали скоригований щодо початкового рівня від'ємний біноміальний розподіл зі "зсувом" із використанням log відносного впливу для корегування щодо пацієнтів з достроковим припиненням. В якості коваріат в модель включали число підсилених осередків на початковому рівні та країну або географічний регіон. У випадку аналізу нових/збільшуваних T₂-осередків також додавали об'єм T₂-осередку початкового рівня.

40 Аналізи вторинних кінцевих показників MRI проводили одночасно при загальній похибці I роду 5% із застосуванням модифікації Хокберга з висхідним алгоритмом до способу Бонферроні для двох Р-величин, одержуваних з аналізів даних двох кінцевих показників. Аналіз кінцевого показника атрофії головного мозку включав скорегований щодо початкового рівня коваріаційний аналіз (ANCOVA). Коваріати являли собою число GdE-осередків на початковому рівні та країну або регіон. Всі пошукові кінцеві показники аналізували при рівні значимості 5%.

Результати

Результати дослідження ALLEGRO показали, що лікування лаквінімодом ефективно знизило річні частоти рецидивів, уповільнило прогресування інвалідизації, зменшило атрофію головного мозку та зменшило розвиток нових осередків. Короткий опис результатів дослідження

50 представлено в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

	Лаквінімод, 0,6 мг на добу (n = 550)	Плацебо (n = 556)	Ефект
Рецидиви			
Річна частота рецидивів ^a Скореговані середні значення (SE) Співвідношення ризику (95% CI)	0,304 (0,022) 0,770 (0,650-0,911))	0,394-0,395 (0,027)	23% зниження
Відсутність рецидивів під час дослідження ^b Скореговані співвідношення шансів (95% CI)	62,90 % 1,550 (1,205-1,994)	52,24 %	55% підвищення шансів уникнути рецидиву
Ризик першого підтвердженого рецидиву ^c Співвідношення ризиків (95% CI) 95% довірчий інтервал	0,718 0,595-0,866		
Показник рецидивів за рік, що потребують госпіталізації та/або лікування IV-стероїдами ^d Скореговане середнє значення (SE) Співвідношення ризику (95% CI)	0,242 (0,020) 0,723 (0,606-0,862)	0,334 (0,025)	27% зниження
Час до 1-го підтвердженого рецидиву			28% зниження ризику 1-го підтвердженого рецидиву
Недієздатність			
Ризик щодо EDSS підтвердженого прогресування на місяці 3 ^e Співвідношення ризиків (95% CI)	0,641 (0,452–0,908)		
Час до підтвердженого (3 міс.) прогресування – EDSS	9,8% прогресування	14% прогресування	36% зниження ризику прогресування
Пацієнти з без підтвердженого прогресування інвалідизації (%) при LOV ^f	496 (90,2%)	478 (86,0%)	
Ризик щодо прогресування підтверджений за EDSS на місяці 6 ^g Співвідношення ризиків (95% CI)	0,516 (0,337-0,790)		
Середній бал за EDSS при LOV (SE) ^h 95% довірчий інтервал Медіанне значення Діапазон	2,68 (0,046) (2,59-2,77) 2,5 Від 0,0 до 8,0	2,790 (0,046) (2,70-2,88) 2,5 Від 0,0 до 8,5	

Продовження табл. 2

	Лаквінімод, 0,6 мг на добу (n = 550)	Плацебо (n = 556)	Ефект
MSFC			
Загальні z-бали на місяці 24 (включаючи дострокові припинення після місяця 12) ⁱ Середнє значення (95% CI)	0,056 (від -0,000 до 0,112)	0,0376 (від -0,020 до 0,94)	34% зниження ризик прогресування
MRI			
Сумарне число GdE-осередків на місяці 12 та 24 ⁱ Кількість пацієнтів з даними Середнє значення (SE) Медіанне значення Діапазон Співвідношення ризику (95% CI)	479 1,332 (0,14) 0,00 Від 0 до 49 0,629 (0,488-0,809)	464 2,119 (0,22) 1,00 Від 0 до 91	37% зниження
Сумарне число нових/збільшуваних T ₂ -осередків на місяці 12 та 24 ^k Кількість пацієнтів з даними Середнє значення (SE) Діапазон Співвідношення ризику (95% CI)	479 5,032 (0,079) 0,704 (0,584-0,849)	464 7,148 (0,075)	30% зниження
Відсоток зміни об'єму головного мозку від початкового рівня до місяця 24 ⁱ Кількість пацієнтів з даними Скореговане середнє значення зміни на місяці 24 Скорегована середня різниця (95% CI)	382 -0,871 0,426 (0,267-0,585)	381 -1,297	32,8% зниження
ВА на місяці 12	-0,358%	-0,763%	53% зниження
Об'єм T ₂ на місяці 0	7,27	7,315	
Об'єм T ₂ на місяці 12	8,005	8,441	5%
Об'єм T ₂ на місяці 24	8,111	8,509	5%
BL до M24	11,5%	16%	
Об'єм гіпоінтенсивного T ₁ на місяці 0	2,65	2,65	
Об'єм гіпоінтенсивного T ₁ на місяці 12	2,805	2,894	~1%
Об'єм гіпоінтенсивного T ₁ на місяці 24	2,829	2,891	~1%
BL до M24	7%	9%	
Сукупні нові гіпоінтенсивні T ₁ на місяцях 12 + 24	1,468	2,002	27% зниження

^a Скоригований щодо початкового рівня аналіз квазі-імовірнісної (з підвищеною дисперсією) регресії Пуассона, включаючи початковий рівень балу EDSS, log попередньої 2-річної частоти рецидивів +1 та країну або географічний регіон в якості коваріат.

^b Скоригований щодо початкового рівня логістичний регресійний аналіз з коваріатами EDSS початкового рівня, log попереднього 2-річного числа рецидивів +1 та країни або географічного регіону.

^c Регресійний аналіз моделі Кокса, скорегований щодо початкового рівня EDSS, log попереднього 2-річного числа рецидивів +1 та географічного регіону.

^d Скоригований щодо початкового рівня аналіз квазі-імовірнісної (з підвищеною дисперсією) регресії Пуассона, включаючи початковий рівень балу EDSS, log попередньої 2-річної частоти рецидивів +1 та країну або географічний регіон в якості коваріат.

^e Регресійний аналіз моделі Кокса, скорегований щодо початкового рівня EDSS, log попереднього 2-річного числа рецидивів +1 та географічного регіону.

^f Розрахували р-величину із застосуванням перевірки на відповідність за критерієм хі-квадрат.

^g Регресійний аналіз моделі Кокса, скорегований щодо початкового рівня EDSS, log попереднього 2-річного числа рецидивів +1 та географічного регіону.

^h Скорегована щодо початкового рівня ANCOVA з географічним регіоном, EDSS початкового рівня та log попередньої 2-річної частоти рецидивів +1 в якості коваріат.

ⁱ Скорегована щодо початкового рівня ANCOVA з початковим рівнем MSFC в якості коваріати зі ступенем свободи 1 та балом за EDSS початкового рівня, log попереднього 2-річного рецидиву +1 та країною або географічним регіоном в якості коваріат.

^j Скорегований щодо початкового рівня від'ємний біноміальний розподіл із зсувом для корегування стосовно відсутності впливу дострокового припинення, а також GdE-осередків початкового рівня та країни або географічного регіону в якості коваріат.

^k Скорегований щодо початкового рівня від'ємний біноміальний розподіл із зсувом для корегування щодо відсутності впливу дострокового припинення, а також GdE-осередків початкового рівня та країни або географічного регіону в якості коваріат.

^l Скорегована щодо початкового рівня ANCOVA з числом GdE-осередків початкового рівня та країною або географічним районом в якості коваріат.

Короткий опис за одержаними після дослідження результатами представлений в таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

	Плацебо	Лаквінімод	Ефект
1-й рік ARR	0,452	0,343	24% зниження
Без одужання Повне одужання	0,08 0,179	0,06 0,155	24% зниження 13% зниження
ARR щодо осіб, які припинили лікування	0,872	0,640	26% зниження
Непідтверджені рецидиви	0,112	0,094	17% зниження
Рецидиви, за яких потрібна госпіталізація	0,114	0,071	38% зниження
Рецидиви, за яких потрібне лікування IV-стероїдами	0,359	0,263	27% зниження
ARR за медіанним значенням тривалості рецидиву: ≤ 34 дні > 34 дні (n~100)	0,243 0,976	0,153 0,964	37% зниження 1,3% зниження
Нові T ₁ -гіпоінтенсивні осередки - M12 - M24	1,461 1,806	1,074 1,230	27% зниження 32% зниження
Без T ₁ -гіпоінтенсивного осередку - M12 - M24	50,2% 43,1%	56,3% 52,8%	28% шансів 47% шансів

Продовження табл. 3

	Плацебо	Лаквінімод	Ефект
ВА від M12 до M24	-0,561	-0,548	
ВА для пацієнтів з усіма скануваннями: Зміна BL до M12 до M24	-0,746 -1,268	-0,337 -0,855	60% 57%
% BVC від BL до M24 Без MRI TAK HI	-1,078 -1,346	-0,533 -1,001	45,5% 65,5%
Кількості GdE M12 M24	1,142 0,793	0,731 0,482	36% зниження 39% зниження
Без GdE-осередку M12 M24	59,9% 62,8%	69% 74,5%	49% шансів 72% шансів
Об'єм GdE M12 M24	1,109 1,091	1,058 1,045	4,5% 4,7%
Без T ₂ осередку M12 M24	24,2% 15,4%	30,8% 20,3%	39% шансів 40% шансів
Новий T ₂ осередок M12 M24	4,23 6,50	2,81 4,45	33,5% 31,5%
% зміни BV M24 GdE = 0 GdE > 0	-1,218 -1,380	-0,859 -0,881	30% зниження 37% зниження
Включаючи T ₁ GdE за попередніми лікарськими засобами: - інтактний - неінтактний	1,937 2,562	1,135 1,746	42% зниження 32% зниження
Включаючи T ₂ за попередніми лікарськими засобами: - інтактний - неінтактний	7,403 6,661	4,967 5,075	33% зниження 24% зниження
При гіпоінтенсивному T ₁ за попередніми лікарськими засобами: - інтактний - неінтактний	2,189 1,627	1,585 1,217	28% зниження 25% зниження
% зміни BV за попередніми лікарськими засобами: - інтактний - неінтактний	-1,327 -1,241	-0,82 -0,954	38% зниження 23% зниження
Час до підтвердженого прогресування (3 міс.) – EDSS	14% прогресування	9,8% прогресування	36% зниження ризик прогресування
MSFC на M24	0,037	0,056	34% зниження ризик прогресування

*Одужання стосується EDSS до та після нападу

- 5 Зниження важких рецидивів та уповільнення прогресування інвалідизації при пероральному введенні лаквінімоду
- Кінцеві показники рецидиву
- Протягом періоду 24-місячного лікування у пацієнтів, що приймали лаквінімод, у порівнянні з пацієнтами, що приймали плацебо, значно знижувалась ARR ($0,304 \pm 0,022$ проти $0,395 \pm 0,027$,

$p = 0,0024$, таблиця 2). Даний результат був надійним та достовірним в усіх аналізованих сукупностях. Інші показники, пов'язані з рецидивом, такі як час до першого рецидиву та частоти без рецидиву, також позитивно змінювались в результаті лікування лаквінімодом у порівнянні з плацебо. Процентне відношення пацієнтів без рецидиву складало 62,9% для суб'єктів, що приймали лаквінімод, та 52,24% для суб'єктів, що приймали плацебо ($p = 0,0006$, таблиця 2), що відповідає підвищенню шансів уникнути рецидиву до 55%. Час до першого рецидиву подовжувався для пацієнтів, що приймали лаквінімод, у порівнянні з учасниками, що приймали плацебо (підвищення до 28,2% часу до першого рецидиву, $p = 0,0005$), та значно знижувався ризик рецидиву. Частота рецидивів за рік, при якій передбачається госпіталізація та/або внутрішньовенне лікування стероїдами, діагностичний кінцевий показник дослідження, виявлялась значно нижчою для пацієнтів, яких лікували лаквінімодом, у порівнянні з такими у групі плацебо ($p = 0,0003$). Частота рецидивів, при якій передбачається лікування IV-стероїдами, за рік складала на 27% нижче для пацієнтів, що приймали лаквінімод (0,263 проти 0,359, $p < 0,0001$). Частота рецидивів, при якій передбачається госпіталізація, за рік складала 0,071 проти 0,114, $p < 0,0001$, 38% зниження для пацієнтів, що приймали лаквінімод. На основі зниження частоти рецидивів можна сказати, що лаквінімод знижує імовірність того, що людина-пацієнт з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом буде зазнавати підтвердженого рецидиву протягом заданого періоду часу.

Кінцеві показники інвалідизації

Результати ALLEGRO ясно вказують на те, що лаквінімод знижував як тяжкість рецидиву, так і накопичення інвалідизації у пацієнтів з RRMS.

У даному дослідженні вторинний кінцевий показник інвалідизації включав ризик прогресування інвалідизації (зміна балу за EDSS $\geq 1,0$ одиницю, якщо початковий рівень EDSS 0-5,0, або зміна $\geq 0,5$ одиниці, якщо початковий рівень EDSS $\geq 5,5$), підтвердженого на місяці 3. Попередньо визначені додаткові кінцеві показники інвалідизації включають ризик прогресування інвалідизації, підтвердженої на місяці 6, ризик прогресування інвалідизації при останній спостережуваній величині (LOV) та відносне число пацієнтів з підтвердженим прогресуванням інвалідизації, що підтримувалося протягом 3 місяців.

Бали за EDSS, підтверджені через 3 місяці, значно знижувались на 36% для пацієнтів, що приймали лаквінімод (співвідношення ризиків = 0,641, 95%CI: 0,452-0,908, $p = 0,0122$; таблиця 2 та фігура 2). При цьому також мало місце 48% зниження ризику для прогресування за EDSS, підтвердженого на місяці 6 (HR = 0,516, 95%CI: 0,337-0,790, $p = 0,0023$). Дане спостереження було підкріплене 35% зниженням ризику підтвердженого прогресування із застосуванням більш жорсткого підходу, що потребує стійкості зміни EDSS на останній доступний візит (співвідношення ризиків = 0,656, $p = 0,036$). Відносне число пацієнтів з підтвердженим прогресуванням EDSS через 24 місяці складало 9,8% для лаквінімоду та 14,0% для плацебо ($p = 0,038$; таблиця 2). Ретроспективний аналіз підгрупи показав, що 33/54 (61,1%) пацієнтів, що приймали лаквінімод, та 53/78 (67,9%) пацієнтів, що приймали плацебо, в яких відбувалось прогресування, під час дослідження мали рецидив. Мала місце невелика сумарна зміна балів за MSFC від початкового рівня до місяця 24, та не було знайдено значимих відмінностей між скорегованими середніми загальними z-балами за MSFC для пацієнтів, що приймали лаквінімод, та пацієнтів, що приймали плацебо, на місяці 24 (z-бали = 0,056 та 0,037, відповідно, $p = 0,5893$). Значне зниження часу та ризик підтвердженого прогресування активності захворювання, як визначається, наприклад, балом за EDSS пацієнта, вказує на те, що лаквінімод має нейропротекторну властивість.

Дані клінічні результати спиралися на MRI-показники (визначені як кінцеві діагностичні показники), такі як прогресування атрофії головного мозку та кількості T_1 -гіпоінтенсивних осередків. Результати MRI обговорюються більш детально нижче.

Зменшення MRI-маркерів нейродегенерації при пероральному введенні лаквінімоду

Вторинні кінцеві показники дослідження ALLEGRO включали активність захворювання, як визначали за допомогою MRI, в тому числі кількості підсилених гадолінієм T₁-осередків та нових T₂-гіперінтенсивних осередків. При дослідженні оцінювали ефекти лаквінімоду на різноманітні типи звичайних (T₁-гіпоінтенсивність та об'єм головного мозку) та вдосконалених (візуалізація за допомогою перенесення намагніченості (MT) та протонна магнітно-резонансна спектроскопія (¹H-MRS)) MRI-показників пошкодження тканин. Звичайні MRI-сканування нових T₁-гіпоінтенсивних осередків та об'єму головного мозку із застосуванням SIENA проводили на початковому рівні, на місяці 12 та 24. В 10 центрах (n = 93) одержували MRI MT у три моменти часу та в 6 центрах (n = 39) з ¹H-MRS одержували співвідношення NAA/Cr з досліджуваного об'єму, що представляв інтерес (VOI), який знаходився в білій речовині центральної нервової системи, на початковому рівні та останньому візиті дослідження.

Виявили, що лаквінімод знижує середнє сумарне число GdE-осередків у порівнянні з плацебо на 37% (співвідношення ризику = 0,629, p = 0,0003; фігура 3). Середнє сумарне число нових/збільшених T₂-осередків на місяці 12 та 24 у пацієнтів, що приймали лаквінімод, також знижувалось на 30% (співвідношення ризику = 0,704, p = 0,0002). Середнє сумарне число (на місяці 12 та 24 – припинення/дострокове припинення після місяця 12) нових гіпоінтенсивних T₁-осередків знижувалось на 26,7% у групі лаквінімоду в порівнянні з групою плацебо (1,47 проти 2,00, відповідно, p = 0,0039). Зміна середнього значення MTR всього головного мозку від початкового рівня до останньої спостережуваної величини (LOV) знижувалась для пацієнтів, що приймали плацебо (n = 40), на -0,438 та навпаки залишалася стабільною для пацієнтів, що приймали лаквінімод (зміна + 0,045, n = 44), що являє собою різницю 0,483 (p = 0,0180). У тому ж напрямку, середнє значення MTR видимих T₂-осередків знижувалось на -0,335 для пацієнтів, що приймали плацебо (n = 40), та було стабільним для пацієнтів, що приймали лаквінімод (зміна -0,005, n = 43), що являє собою різницю 0,330 (p = 0,1007). Скореговане середнє значення зміни NAA/Cr від початкового рівня до місяця 24 дорівнювало 0,087 для пацієнтів, що приймали лаквінімод (n = 12), та -0,145 для пацієнтів, що приймали плацебо (n = 15), (p = 0,1738).

Відсоток зміни об'єму головного мозку прогресував більшою мірою в групі плацебо у порівнянні з групою лаквінімоду від початкового рівня до місяця 12, -0,763 проти -0,358, та від початкового рівня до місяця 24, -1,297 проти -0,871, (скорегована середня різниця = 0,426, p < 0,0001, фігура 4), відповідно, що відображає 51,7% та 32,8% зниження атрофії головного мозку при лікуванні лаквінімодом.

Дані MRI показують, що лаквінімод має явний ефект при попередженні незворотної втрати тканини та відповідає вимогам впливу на прогресування інвалідизації.

Підтримання або поліпшення втоми та функціонального стану пацієнтів при застосуванні лаквінімоду

В якості діагностичних кінцевих показників за повідомленням пацієнта оцінювали втому із застосуванням шкали впливу втоми (MFIS) та функціональний стан із застосуванням скороченої форми опитувального листа щодо загального стану здоров'я (SF)-36. Обидва вимірювання завершили на клінічні візити початкового рівня, на місяці 6, 12, 18 та 24 та аналізували із застосуванням ANCOVA, скорегованого щодо початкового рівня EDSS, 2-річної попередньої частоти рецидивів та країни/області. Короткий опис результатів якості життя (QOL) представлено в таблиці 4 нижче:

Таблиця 4

Діагностичний	Плацебо	Лаквінімод	Ефект	p
MFIS Втома за повідомленням суб'єкта – модифікована шкала оцінки впливу втоми	34,4	31,9	-2,53	0,004
У той час як середній загальний бал MFIS для тих, кого лікували 0,6 мг лаквінімоду, на місяці 24 залишався стабільним, середній загальний бал MFIS для тих, кого лікували плацебо, підвищився, що відображає підвищена функціональна неієздатність через втоми. Щодо перспективи пацієнтів, 0,6 мг лаквінімоду були, в середньому, пов'язані з меншою функціональною неієздатністю через втоми, ніж плацебо на місяці 24				
SF36 – SFMHD Індекс психологічного здоров'я	-2,314	-0,47	1,848	0,001
Бал MCS на місяці 24 для тих, хто кого лікували 0,6 мг лаквінімоду, залишався стабільним, у той час як бал MCS для тих, кого лікували плацебо, зменшувався. Самооцінка пацієнтів їхнього психічного стану здоров'я при лікуванні 0,6 мг лаквінімоду, в середньому, була кращою, ніж при лікуванні плацебо на місяці 24				
SF36 – SFPND Індекс фізичного здоров'я	-1,169	-0,519	0,65	0,1354
Бал PCS на місяці 24 для тих, кого лікували 0,6 мг лаквінімоду, залишався стабільним, у той час як бал PCS для тих, кого лікували плацебо, зменшувався. Самооцінка пацієнтів їхнього психічного стану здоров'я при лікуванні 0,6 мг лаквінімоду, в середньому, була кращою ніж при лікуванні плацебо на місяці 24				
EQ5D Загальний стан здоров'я за анкетой Euroqol оцінювали в 5 вимірах описового профілю EQ-5D (мобільність, самодопомога, звичайна діяльність, біль або дискомфорт та тривога або депресія)	68,6	71,0	-2,366	0,0267
Результати аналізу індивідуальних вимірів EQ-5D показують, що для тих, кого лікували 0,6 мг лаквінімоду, підтримувався їх стан здоров'я на місяці 24, у той час як для тих, кого лікували плацебо, повідомлялось, в середньому, погіршення стану здоров'я. Вимірами з найбільшим відхиленням стану здоров'я між лікуванням на місяці 24 були мобільність, самодопомога та тривога або депресія				
Мобільність			1,497	0,0181
Самодопомога			2,251	0,0337
Звичайна діяльність			1,129	0,4051
Дискомфорт при болю			1,036	0,8024
Тривога або депресія			1,425	0,0113

- Втома на початковому рівні в два рази більше опублікованих середніх балів для здорових людей: 31,1 (0,79) для пацієнтів, що приймали лаквінімод, та 30,6 (0,73) для пацієнтів, що приймали плацебо. Втома посилювалась у пацієнтів, що приймали плацебо, під час дослідження із скорегованим середнім балом на місяці 24 до 34,4 (0,71) у порівнянні з тими, кого лікували лаквінімодом, до 31,9 (0,71), ефект лікування для лаквінімоду -2,53, ($p = 0,004$). Зміни скорегованих середніх балів MFIS додаткової шкали від початкового рівня показали значне поліпшення у групі лаквінімоду: когнітивне - на місяці 24 ($p = 0,05$); фізичне - на місяці 24 ($p = 0,02$); та психосоціальне на місяці 12 ($p = 0,02$). Для SF-36 скорегована різниця ефекту лікування між лаквінімодом та плацебо для індексу психічного здоров'я складала 1,68

($p = 0,004$) з додатковими шкалами для життєздатності, соціального функціонування та рольового функціонування, що сприяють цьому ефекту. Хоча індекс фізичного здоров'я (PCS) залишався стабільним для лаквінімоду протягом 24 місяців та PCS для групи плацебо зменшувався, різниця не досягала статистичної значимості ($p = 0,13$). Два з PCS додаткових

5 шкал: фізичного функціонування ($p = 0,016$) та рольового функціонування ($p = 0,010$), продемонстрували поліпшення протягом 24 місяців застосування лаквінімоду порівняно з плацебо.

Результати ALLEGRO-дослідження припускають, що втома та функціональний стан пацієнтів, яких лікували лаквінімодом, підтримувався або поліпшувався у порівнянні з

10 пацієнтами, що приймали плацебо, та дані ефекти підтримують жорсткі клінічні ефекти, що спостерігаються при прогресуванні інвалідазації та частоті рецидивів.

Безпечність та толерантність

В групі лаквінімоду смертних випадків не траплялось, а в групі плацебо трапилось 3 смертних випадки (травма, суїцид та ускладнення, пов'язані з пневмонією). Загальна кількість

15 122 серйозних побічних явищ (SAE) повідомлялась для пацієнтів, що приймали лаквінімод, та 90 - для пацієнтів, що приймали плацебо. Більш висока захворюваність апендицитом повідомлялась для пацієнтів, яких лікували лаквінімодом (5 випадків проти 1 у групі плацебо). В усіх випадках апендектомію провели без додаткових ускладнень, та пацієнти продовжили досліджуване лікування. В цілому, трапилось 14 випадків новоутворень, рівномірно

20 розподілених по обох групах (8 в групі лаквінімоду та 6 в групі плацебо) з великою варіабельністю типів раку.

Мало місце 3309 та 2965 побічних явищ в групі лаквінімоду та групі плацебо з 87% та 81% пацієнтів, що повідомили про 1 або більше явищ, відповідно. 3 найпоширеніших побічних явища у групі лаквінімоду у порівнянні з групою плацебо (без урахування підвищень рівня ферментів печінки, описаних нижче) являли собою абдомінальний біль ($n = 32$, 5,8% проти $n = 16$, 2,9%), біль у спині ($n = 90$, 16,4% проти $n = 50$, 9%) та кашель ($n = 41$, 7,5% проти $n = 25$, 4,5%). Дані побічні явища рідко були пов'язані з достроковим припиненням дослідження, (3% пацієнтів, які приймали лаквінімод, та 1% пацієнтів, які приймали плацебо). У більшості пацієнтів, які приймали лаквінімод ($n = 27$, 4,9%; проти $n = 11$, 2,0%, які приймали плацебо), продемонстрований зсув до ненормальних значень амінотрансфераз печінки, зокрема, аланінамінотрансферази (ALT) \geq в 3 рази нормальної верхньої межі (3xULN) та $< 5xULN$ під час дослідження. Дострокове припинення лікування мало місце у 7 пацієнтів, що приймали лаквінімод, та 2 пацієнтів, що приймали плацебо, через ALT ≥ 3 та $< 5xULN$. На відміну від цього, підвищення ALT $\geq 5xULN$ траплялися однаково часто в обох групах (8 проти 8) та

35 приводили до рівних частот дострокового припинення. Перевищення до 5xULN, як правило, проявлялися протягом перших 6 місяців та всі були зворотні або без дострокового припинення дослідження або з припиненням участі протягом 2 місяців. Мали місце випадки печінкової недостатності, та не було випадків функціональної недостатності печінки, як свідчать супутні перевищення білірубину або проби на коагуляцію (Hy's Law) (Temple, 2006).

Обговорення

Лаквінімод є перспективним для лікування рецидивно-ремітуючого MS на основі його ефектів на накопичення пошкодження тканин, на що вказують відповідні ефекти на клінічні показники інвалідазації та MRI-показники тяжкості захворювання, його перорального способу введення та його профілю безпеки.

45 Лаквінімод має значний ефект на активність запалення, яким характеризується рецидивно-ремітуючим перебігом MS. Ефект було виявлено у зниженні частоти рецидивів, первинній кінцевій точці дослідження, а також у зменшенні активних осередків на MRI. Зниження частоти рецидивів було сильно пов'язане з ефектами, що виявлено у MRI-показниках активності захворювання, яке не завжди мало місце у випадку інших видів симптом-модифікуючого

50 лікування (DMT) (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; Jacobs, 1996; PRISMS Study Group, 1998). Більш того, лаквінімод має значний ефект на підтверджене прогресування інвалідазації, яке вважається основним показником результату при MS. Хоча повне співвідношення пацієнтів з прогресуванням захворювання у групах плацебо незначне, при цьому зниження у групі лаквінімоду являло собою фактичне явище, так як ефект було

55 підтверджено за допомогою аналізів чутливості, що включали біль жорсткий критерій прогресування інвалідазації, такий як період підтвердження 6 місяців та стійкість зміни EDSS на останньому наявному візиті. Аналізи даних в підгрупах показали, що прогресування інвалідазації в обох групах мало місце переважно через напади, які були менш важкими та супроводжувалися кращим відновленням у пацієнтів, яких лікували лаквінімодом. Це узгоджується із доклінічними дослідженнями, які продемонстрували затримуючий ефект

лікарського засобу щодо числа осередків та виражений ефект на руйнування аксонів всередині осередків (Thöne, 2011). Особлива властивість лаквінімоду знижувати накопичення незворотного пошкодження тканин при MS підкріплюється значним зниженням прогресування втрати тканини головного мозку, яке було подібним за абсолютною величиною, яка попередньо повідомлялась для інших DMT (Kappos, 2010; Rudick, 1999; Sormani, 2004; Miller, 2007), що мають більший вплив на активність запалення. Ніяких значних ефектів для MSFC не спостерігали, можливо, через дуже мале середнє значення поздовжніх змін, що виявлялися в обох групах. Практичний ефект міг приховувати поздовжні зміни компонентів MSFC, як у групі плацебо мало місце збільшення балів MSFC, в той час як інші дослідження продемонстрували погіршення (Kappos, 2010; Cohen, 2010).

ALLEGRO-дослідження додатково підтвердило дуже добрий профіль безпеки лаквінімоду, продемонстрований на фазі II. У дослідженні не було ніяких підвищених швидкостей серйозних побічних явищ. Один сигнал небезпеки являв собою підвищення рівня ферментів печінки, які відбувались в два рази частіше у групі, учасників якої лікували лаквінімодом. Дані підвищення частіше відбувались у перший період лікування та були, як правило, незначними; значення, що перевищували 5xULN траплялись однаково часто в групі лаквінімоду та групі плацебо. Підвищення рівня ферментів печінки завжди були зворотними, навіть у пацієнтів з $\geq 3xULN$, та ніколи не були пов'язані з клінічними ознаками, ознаками при одержанні зображень або лабораторними ознаками зниженої діяльності печінки або недостатності. Одним потенційним сигналом результату толерантності був абдомінальний біль, який траплявся більш часто та призводив до дострокового припинення лікування більш часто в групі лаквінімоду. Як і підвищення ALT, про абдомінальний біль повідомляли на ранніх фазах дії лікуванням. Варто відзначити, що фактори небезпеки, які попередньо розглядалися для роквінімексу (Noseworthy, 2000), такі як серозит, серцево-судинні патології та тромбоз, не виникали в якості сигналів при ALLEGRO-дослідженні.

Результати, одержані в даному дослідженні, є унікальними. Дані, одержані з базових досліджень інших лікарських засобів з визнаним ефектом на прогресування інвалідизації у плацебо-контрольованих умовах, демонструє абсолютну величину ефекту, який корелюють з ефектом на рецидиви. До теперішнього часу з іншими лікарськими засобами ефект на прогресування інвалідизації був рівним або нижчим за ефект на ARR.

Для порівняння, результати даного дослідження показали, що ефект лаквінімоду на прогресування інвалідизації, яке являє собою більш важливий тривалий показник розсіяного склерозу, значно вищий, ніж в інших лікарських засобів, припускається, що ефект лаквінімоду необов'язково є похідною його протизапальних властивостей, але також складається з чистої нейтропротекції, як розглядалося на тваринних моделях. Отже, дане дослідження показує, що лаквінімод є не тільки ефективним для лікування MS завдяки його протизапальним властивостям, він також забезпечує нейтропротекцію для захисту нервових клітин проти ураження нейронів або дегенерації.

Висновок

Дане дослідження фази III підтримує лаквінімод в якості нової можливості для лікування RRMS із зниженнями рецидивів та прогресування інвалідизації, а також без сигналів небезпеки, за виключенням транзйентного підвищення ферментів печінки. Ніяких спостережуваних підвищень інфекцій або злоякісних новоутворень не було помічено. Лікування лаквінімодом було пов'язано із зниженням річної частоти рецидивів від $0,395 \pm 0,027$ для пацієнтів, що приймали плацебо, до $0,304 \pm 0,022$ для пацієнтів, що приймали лаквінімод, ($p = 0,0024$), а також з більш низьким ризиком підтвердженого прогресування за EDSS (співвідношення ризиків = 0,641, 95% CI: 0,452–0,908, $p = 0,0122$). Середнє сумарне число GdE та нових/збільшуваних T₂-осередків було нижчим для лаквінімоду ($p = 0,0003$ та $p = 0,0002$), а також було знижено інтенсивність зменшення об'єму головного мозку ($p < 0,0001$) на місяці 24.

ПРИКЛАД 2. Клінічне випробування (фаза III) – оцінка співвідношення користь-ризик [Avonex®](#) та лаквінімоду

На суб'єктах з RRMS проводять міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, клінічне випробування у паралельних групах ("BRAVO"). BRAVO виконують для оцінки ефективності дії, безпеки та толерантності лаквінімоду у порівнянні з плацебо у подвійно-сліпій схемі та сліпій схемі, в якій група лікування невідома особі, що оцінює результат, а також з еталонною групою інтерферону β -1a (Avonex®). Дослідження також виконують для проведення порівняльної оцінки користь/ризик між лаквінімодом для перорального введення та ін'єкційного інтерферону β -1a (Avonex®).

Первинною задачею дослідження є оцінка ефективності дії добової дози 0,6 мг лаквінімоду у суб'єктів з RRMS, як визначається за числом підтверджених рецидивів протягом періоду

лікування. Вторинні задачі дослідження включають оцінювання ефекту добової дози 0,6 мг лаквінімоду на накопичення інвалідації, як оцінюється за шкалою MSFC наприкінці періоду лікування; оцінювання ефекту добової дози 0,6 мг лаквінімоду на розвиток атрофії головного мозку, як визначається за відсотком зміни об'єму мозку від початкового рівня наприкінці періоду лікування; та оцінювання ефекту добової дози 0,6 мг лаквінімоду на накопичення фізичної інвалідації, як визначається за часом до підтвердженого прогресування за EDSS протягом періоду лікування.

Вказівки ЕМЕА 2006 для клінічних випробувань по MS зазначають, що випробування в паралельній групі активного контролю, які порівнюють нове лікування із вже схваленим лікуванням, необхідні для того, щоб дати порівняльне співвідношення користь/ризик нового лікування, щонайменше для тих лікувань, що призначені для попередження рецидивів. Переважною схемою є дослідження в трьох групах: з плацебо, тестовим продуктом та активного контролю.

Avonex® (інтерферон-бета-1a) представляє собою 166-амінокислотний глікопротеїн, отриманий технологією рекомбінантної ДНК із застосуванням генетично сконструйованих клітин яєчника китайського хом'яка, в які введено ген інтерферону-бета людини. Амінокислотна послідовність Avonex® є ідентичною до послідовності природного інтерферону-бета людини.

Avonex® являє собою доступний на ринку лікарський засіб, показаний для лікування пацієнтів з рецидивними формами MS для уповільнення накопичення фізичної інвалідації та зниження частоти клінічних загострень захворювання. Пацієнти з розсіяним склерозом, в яких була продемонстрована ефективність, включають пацієнтів, які зазнали перший клінічний епізод та при MRI мали ознаки, відповідні до MS.

Рекомендована доза Avonex® складає 30 мкг внутрішньом'язової ін'єкції один раз на тиждень.

Назва дослідження

Міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване дослідження в паралельних групах, що проводиться на суб'єктах з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом (RRMS) для оцінювання ефективності, безпеки та толерантності лаквінімоду у порівнянні з плацебо подвійно-сліпій схемі та з еталонною групою інтерферону β -1a (Avonex®) та сліпій схемі, в якій група лікування невідома особі, що оцінює результат.

Тривалість дослідження

Скринінгова фаза: 1 місяць або до 30 днів.

Фаза лікування: 24 місяці перорального введення 0,6 мг лаквінімоду один раз на добу, відповідного перорального введення плацебо або внутрішньом'язового введення 30 мкг інтерферону β -1a (Avonex®) один раз на тиждень.

Суб'єктам, що успішно закінчили дослідження, надається можливість перейти до 1-річної подовженої фази без контролю плацебо, на якій вводять 0,6 мг/добу лаквінімоду.

В даному дослідженні місяць визначається як 30 ± 4 днів.

Популяція, що увійшла в дослідження

Суб'єкти з RRMS.

Кількість суб'єктів

Приблизно 1200 суб'єктів.

До кінця періоду набору проводять повторну оцінку сліпої частоти рецидивів та об'єму вибірки. На основі нової оціненої частоти рецидивів популяції об'єм вибірки можуть збільшувати.

Особи, що припиняють лікування, не замінюються.

Схема дослідження

Групи лікування

Придатних суб'єктів рандомізують у співвідношенні 1:1:1 (пероральне введення лаквінімоду: пероральне введення плацебо: Avonex®) та включають до складу однієї з наступних трьох груп лікування:

1. Пероральне введення 0,6 мг лаквінімоду один раз на добу (400 суб'єктів).

2. Пероральне введення відповідного плацебо (для лаквінімоду) один раз на добу (400 суб'єктів).

3. Внутрішньом'язова ін'єкція 30 мкг інтерферону β -1a (Avonex®) один раз на тиждень (400 суб'єктів).

Спосіб введення та лікарська форма

Група 0,6 мг: одну капсулу, що містить 0,6 мг лаквінімоду, вводять перорально один раз на добу. Капсула з 0,6 мг лаквінімоду містить 0,6 мг лаквінімоду-кислоти на капсулу з меглуміном.

Капсулу з 0,6 мг лаквінімоду одержують за способом, розкритим в розкритому в публікації міжнародної заявки PCT № WO/2007/146248, опублікованій 21 грудня 2007 року (дивись, від сторінки 10, рядка 5 до сторінки 11, рядка 3).

Відповідне плацебо для групи лаквінімоду: одну капсулу вводять один раз на добу.

5 Маскування

Суб'єктів перорального лікування лікують за подвійно-сліпим способом. Суб'єктів, яким призначають ін'єкційне лікування Avonex®, та їхнього лікуючого невропатолога/терапевта демаскують для розподілу у групи лікування, але неврологічно анонімно оцінюють невропатологом/терапевтом, що проводить огляд (потенційні ділянки ін'єкцій ІМ закривають).

10 Оцінки в конкретні моменти часу

Під час фази лікування суб'єктів оцінюють в дослідницьких центрах протягом повних 12 запланованих візитів на місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень), 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 та 24 (завершення/передчасне припинення).

15 Під час дослідження в конкретні моменти часу проводять наступні оцінки (незалежно від розподілу у групи лікування):

1. Показники життєво важливих функцій (температура, пульс, кров'яний тиск) визначають кожного візиту при дослідженні.

2. Фізичне обстеження проводять на місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень) 1, 3, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

20 3. Проводять наступні клінічні лабораторні аналізи для оцінки безпеки:

а. Гематологічний та клінічний аналіз крові (CBC) з підрахунком лейкоцитарної формули – на всіх запланованих візитах. Кількість ретикулоцитів додають до CBC на місяцях 0 (початковий рівень) та 24 (завершення/передчасне припинення), а також у випадках значного зниження гемоглобіну.

25 б. Біохімічний аналіз крові (включаючи електроліти, ферменти печінки, прямий та загальний білірубін, СРК та підшлункову амілазу) та аналіз сечі – при всіх запланованих візитах.

с. TSH сироватки крові, T3 та вільний T4 визначають на місяцях 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

30 д. Експрес-аналіз сечі на β -hCG проводять у жінок дітородного віку на початковому рівні (місяць 0, всі суб'єкти) та кожного запланованого візиту при дослідженні після (у центрі; тільки суб'єкти, яким призначено пероральне лікування).

е. Аналіз на β -hCG у жінок дітородного віку проводять при всіх запланованих візитах.

35 ф. Починаючи з візиту на місяці 3, експрес-аналіз сечі на β -hCG проводять у жінок дітородного віку (тільки тим, кому призначено пероральне лікування) кожні 28 (± 2) днів. З суб'єктами зв'язуються по телефону протягом 72 годин після того, як аналіз повинен бути виконаний, та задають конкретні питання щодо аналізу. У випадку потенційної вагітності (позитивний результат аналізу сечі на β -hCG), абонент, який викликає, переконується, що дослідження лікарського засобу припинено та суб'єкту дають вказівки прибути в центр якомога раніше з усіма лікарськими засобами дослідження.

40 4. Маркери запалення (звичайні у сироватці крові C-реактивний білок та фібриноген) визначають при всіх запланованих візитах.

5. Зразки сироватки крові збирають для оцінювання імунологічних параметрів та відповіді на лікування або лаквінімодом, або Avonex®, а також додаткового дослідження потенційних механізмів дії лаквінімоду або для виявлення інфекційних агентів. Дані зразки збирали на 45 місяцях 0, 12 та 24.

6. Під час перших 3 місяців дослідження періодичні телефонні дзвінки здійснюються персоналом центру кожні два тижні та чотирнадцять (± 2) днів після візитів на місяці 1 та місяці 2 пацієнтам задають питання, пов'язані з ознаками або симптомами, що вказують на судинний тромбоз, що є у суб'єкта, та суб'єкту надається перелік попередньо визначених питань, пов'язаних з ознаками/симптомами, що вказують на судинний тромбоз. У випадку потенційної тромботичної події суб'єкту пропонують одразу прибути в центр для додаткового оцінювання. Через чотирнадцять (± 2) днів після візитів на місяці 1 та місяці 2 пацієнту задають питання, пов'язані з ознаками або симптомами, що вказують на судинний тромбоз, що є у суб'єкта.

55 7. ECG проводять на місяцях -1 (скринінг; додатковий запис, до 30 хвилин окремо проводиться, якщо QTc складає > 450 мс), 0 (початковий рівень; три записи, 15 хвилин окремо), 1, 2, 3, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

8. Рентгенографію грудної клітини проводять на місяці -1 (скринінг) (якщо не проводилась протягом 6 місяців до скринінгового візиту).

9. Протягом усього дослідження спостерігають та фіксують побічні явища (АЕ).

60 10. Протягом усього дослідження спостерігають за супутніми лікарськими засобами.

11. Неврологічні оцінювання, включаючи нейростан [за функціональними системами (FS), розширеною шкалою інвалідизації (EDSS; переведена шкала), індексом здатності пересуватися (AI)] та розраховане на час випробування на проходження 25 футів проводять на місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень) та кожні 3 місяці після того до завершення/передчасного припинення (на скринінговому візиті розраховане на час випробування на проходження 25 футів проводять 3 рази для практичних цілей, як частини MSFC).

12. Комплексне функціональне оцінювання при MS (MSFC) проводять на місяці -1 (скринінг) (три методи тільки для навчальних цілей), на місяці 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

13. Загальний статус здоров'я оцінюють за анкетой EuroQoL (EQ5D) на місяці 0 (початковий рівень) та місяці 24 (завершення/передчасне припинення).

14. Загальний стан здоров'я та параметри якості життя оцінюють за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36) на місяці 0 (початковий рівень) та кожні 6 місяців після того до завершення/передчасного припинення, включно.

15. 15. Оцінюють втому за повідомленням суб'єкта за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS) на місяцях 0 (початковий рівень), 2, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

16. Всі суб'єкти проходять 3 MRI-сканування на місяцях 0 (13-7 днів до візиту на початковому рівні), 12 та 24 (завершення/передчасне припинення). Суб'єкти проходять MRI-сканування до та після введення гадолінію (місяць 12).

17. Зі всіма суб'єктами 5 разів проводили оцінювання бінокулярної низькоконтрастної гостроти зору із застосуванням символів таблиці з рівнем контрасту 100%, 2,5% та 1,25% [Sloan letter або Tumbling-E] для кожної оцінки, на місяцях 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

18. Аналіз крові щодо мутації фактора V Лейдена (FVLM) проводять на скринінговому візиті.

19. Серологію щодо вірусів гепатиту B та C проводять на скринінговому візиті.

20. Рецидиви підтверджують/спостерігають/оцінюють протягом усього дослідження. Оскільки "у дослідженні" визначення рецидиву мають підтверджуватися шляхом дійсного неврологічного оцінювання, неврологічний дефіцит повинен підтримуватись досить довго, щоб виключити псевдорецидиви. Отже, в Bravo рецидив був виявленням одного або декількох нових неврологічних порушень або повторним виявленням одного або декількох попередньо спостережуваних неврологічних патологій, де зміна клінічного стану триває протягом щонайменше 48 годин та безпосередньо передуює поліпшенню неврологічного стану протягом щонайменше тридцяти (30) днів від початку попереднього рецидиву.

21. Дозволенним лікуванням рецидиву було внутрішньовенне введення метилпреднізолону 1 г/на добу протягом до 5 днів поспіль.

22. Оцінка ефекту загального стану здоров'я та тяжкості симптомів на роботу із застосуванням порушення працездатності та повсякденної діяльності – анкета загального стану здоров'я (WPAI-GH) (місяці 3, 6, 9, 12, 15, 18 та 21) (дану оцінку проводять тільки для всіх суб'єктів з центрів США).

23. Послідовність оцінок, проведених під час візитів, була наступною:

a. Заповнена суб'єктом коротка форма анкети про загальний стан здоров'я (SF-36) (місяці 6, 12 та 18)

b. Модифікована шкала впливу втоми (MFIS) (місяці 2, 6, 12 та 18)

45 c. Порушення працездатності та повсякденної діяльності – анкета загального стану здоров'я (WPAIGH) (застосовувана тільки для центрів США, місяцях 3, 6, 9, 12, 15, 18 та 21)

d. Компоненти тесту по встановленню штирів у 9 лунок та PASAT MSFC (розраховане на час проходження 25 футів, може проводитися пізніше) (місяці 6, 12 та 18)

24. Інша діяльність при візиті, як описано вище

50 25. Для суб'єктів, яким було призначено пероральне лікування, останню дозу досліджуваного лікарського засобу вводять за день до дня завершального візиту.

26. Для суб'єктів, яким було призначено ін'єкції, досліджуваний лікарський засіб (Avonex®) не вводять на день завершального візиту.

Параметри безпеки - побічні явища

55 Побічні явища фіксують з моменту як суб'єкт підписав форму інформаційної згоди та протягом усього дослідження, до наступних 30 днів після завершального візиту.

Параметри безпеки - лабораторні аналізи для оцінки безпеки

Проводять наступні випробування:

60 1. Біохімічний аналіз крові: глюкоза, креатинін, білірубін (прямий та загальний), сечовина, AST (SGOT), ALT (SGPT), GGT, підшлункова амілаза, ліпідограма (один раз при дослідженні

або на скринінговому візиті або візиті на початковому рівні; обов'язковим являється 12-годинне голодування: загальний вміст холестерину, LDL-холестерин, HDL-холестерин та тригліцериди), загальний білок альбумін, CRP (С-реактивний білок, звичайний аналіз), лужна фосфатаза, СРК, Т3, вільний Т4 та TSH [тільки на місяцях 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення)].

2. Електроліти: натрій, калій, кальцій та фосфор.

3. Коагуляція: фібриноген та INR (проводяться у місцевій лабораторії)

4. Гематологічне: гемоглобін, MCH, MCV, MCHC, гематокрит, кількість еритроцитів (RBC), кількість лейкоцитів + лейкограма, кількість тромбоцитів, а також до CBC додавали кількість ретикулоцитів на місяці 0 (початковий рівень) та 24 (візит завершення/передчасного припинення), та у будь-якому випадку ≥ 2 г/дл зниження гемоглобіну, як у порівнянні з рівнем початкового рівня. В таких випадках вимірювання кількості ретикулоцитів продовжують з кожним аналізом CBC, поки різниця між значенням гемоглобіну та гемоглобіном початкового рівня не складе < 2 г/дл.

5. Мутація фактора V Лейдена: даний зразок (тільки для даної мутації) збирають на скринінговому візиті та зберігають у замороженому стані в центральній лабораторії. Даний зразок може бути проаналізований на вимогу DMC в будь-який момент під час дослідження. Якщо з будь-якої причини суб'єкта не було включено за результатами скринінгу, даний зразок знищують.

6. Тести на вагітність

7. Аналіз сечі: глюкоза, кетони, еритроцити, лейкоцити та білок

8. Серологія (проводиться тільки для підтвердженого відхилення від норми ферментів печінки): антитіла IgM до антигену вірусу гепатиту А, поверхневий антиген до вірусу гепатиту В, антитіла IgM до антигену ядра вірусу гепатиту В, антитіла IgG до антигену вірусу гепатиту С, антитіла до антигенів клітинного ядра, антитіла до гладких м'язів (Sm) та антитіла до мікросоми печінки та нирок (LKM)-1.

Безпека та фармакологічний нагляд

Новий стан або погіршення вже існуючого стану вважають АЕ. Стабільні хронічні стани, що присутні до включення до дослідження та не погіршувались під час дослідження, не вважають АЕ.

Фіксують дату початку, опис АЕ, тяжкість, серйозність, вжиті заходи, зв'язок з досліджуванним лікарським засобом, результат явища та дату зникнення.

Спостереження

План спостереження безпеки та правила зупинення встановлюють для контролю: 1) перевищеного рівня ферментів печінки, 2) запальних явищ, 3) тромботичних явищ та 4) панкреатиту.

Додаткові дослідження

Фармакогенетична оцінка (PGt): після затвердження даного додаткового дослідження EC/IRB зразки крові для визначення параметрів PGt збирають у всіх суб'єктів, хто підписав форму інформаційної згоди на місяці 0 (початковий рівень).

Взаємозв'язок між PGt та відповіддю на лаквінімод або Avonex® з точки зору клінічних параметрів, MRI-параметрів та параметрів безпеки оцінюють в усіх центрах.

Ефект загального стану здоров'я та тяжкість симптомів на роботу оцінюють за анкетною порушення працездатності та повсякденної діяльності – загальний стан здоров'я (WPAI-GH) на місяці 0 (початковий рівень) та кожні 3 місяці після того, до візиту на місяці 24 (завершення/передчасне припинення) (це оцінювання проводили для всіх суб'єктів тільки з центрів США).

Критерій включення/виключення

Критерій включення

1. У суб'єктів повинно бути підтверджено та задокументовано діагноз, як визначено переглянутими критеріями Макдональда [Ann Neurol 2005;58:840-846], із захворюванням рецидивно-ремітуючого перебігу.

2. Суб'єкти повинні бути ходячими з переведеним балом за шкалою EDSS 0-5,5 як на скринінговому візиті, так і на візиті початкового рівня.

3. Суб'єкти мають бути у стабільному неврологічному стані та не лікуватися кортикостероїдами [внутрішньовенно (IV), внутрішньом'язово (IM) та/або перорально (PO)] 30 днів до скринінгу (місяць -1) та між візитами на скринінгу (місяць -1) та на початковому рівні (місяць 0).

4. Суб'єкти повинні зазнавати одне із наступного:

а. Щонайменше один задокументований рецидив протягом 12 місяців до скринінгу, або

b. Щонайменше два задокументованих рецидиву протягом 24 місяців до скринінгу, або
 c. Один задокументований рецидив протягом від 12 до 24 місяців до скринінгу зі щонайменше одним задокументованим T₁-Gd підсиленням осередком, виявленим при MRI, проведений протягом 12 місяців до скринінгу.

5 5. Суб'єкти повинні бути віком від 18 до 55 років включно.

6. Жінки дітородного віку повинні застосовувати прийнятний спосіб попередження вагітності. Прийнятний спосіб попередження вагітності в даному дослідженні включає: хірургічну стерилізацію, внутрішньоматкові засоби, оральний контрацептив, контрацептивний пластр, ін'єкційний контрацептив тривалої дії, вазектомію партнера або спосіб подвійного бар'єру (презерватив або діафрагма із сперміцидом).

10 7. Суб'єкти повинні мати можливість поставити дату і підписати письмову інформовану згоду до включення в дослідження.

8. Суб'єкти повинні бути готові та спроможні дотримуватись вимог протоколу протягом дослідження.

15 Критерій виключення

1. Виявлення рецидиву або будь-яке лікування кортикостероїдами [внутрішньовенне (IV), внутрішньом'язове (IM) та/або пероральне (PO)] або АСТН між місяцем -1 (скринінг) та 0 (початковий рівень).

2. Суб'єкти з прогресивними формами MS.

20 3. Застосування експериментальних або дослідних лікарських засобів, та/або участь у клінічних дослідженнях лікарського засобу протягом 6 місяців до скринінгу.

4. Застосування імуносупресивних (включаючи мітоксантрон (Novantrone®)) або цитотоксичний засобів протягом 6 місяців до скринінгового візиту.

25 5. Попереднє застосування будь-якого одного з наступного: наталізумабу (Tysabri®), калдрибіну, лаквінімоду, інтерферону бета-1а (Avonex® або Rebif®), Інтерферону бета бета-1b (Betaseron®/Betaferon®) або будь-якого іншого експериментального інтерферону-бета для MS.

6. Попереднє лікування глатірамеру ацетатом (Coraхone®) або IVIG протягом 2 місяців до скринінгового візиту.

30 7. Хронічне (більше 30 днів поспіль) систематичне (IV, PO або IM) лікування кортикостероїдами протягом 2 місяців до скринінгового візиту.

8. Попереднє повне опромінення тіла або повне лімфоїдне опромінення.

9. Попереднє лікування стовбуровими клітинами, аутоотрансплантація кісткового мозку або аlogenна трансплантація кісткового мозку.

10. Відома історія хвороби туберкульозом.

35 11. Гостра інфекція за два тижні до візиту на початковому рівні.

12. Велика травма хірургічне втручання протягом двох тижнів на початковому рівні.

13. Відомий позитивний статус вірусу імунодефіциту людини (HIV).

14. Застосування інгібіторів CYP3A4 протягом 2 тижнів до візиту на початковому рівні.

15. Застосування аміодарону протягом 2 років до скринінгового візиту.

40 16. Вагітність або грудне вигодовування.

17. Підвищення $\geq 3 \times \text{ULN}$ в сироватці крові або ALT, або AST при скринінгу.

18. Прямий білірубін сироватки крові, який складає $\geq 2 \times \text{ULN}$ при скринінгу.

19. Інтервал QTc, який складає 450 мс (згідно з пристроєм виводу машини), одержаний з:

a. двох записів ECG при скринінговому візиті або

45 b. середньої величини, розрахованої з 3 записів початкових рівнів ECG.

20. Суб'єкти з клінічно значимим або нестабільним медичним або хірургічним станом, що, на думку дослідника, буде виключати безпечну та повну участь у дослідженні, як визначається за картою хворого, фізичним обстеженням, ECG, лабораторними аналізами або рентгенографією грудної клітини. Такі стани можуть включати:

50 a. Серцево-судинний або пульмональний розлад, що не може добре контролюватися за допомогою стандартного лікування, дозволеного протоколом дослідження.

b. Шлунково-кишковий розлад, що може вплинути на поглинання лікарського засобу дослідження.

c. Ниркова недостатність, захворювання обміну речовин або гематологічні захворювання.

55 d. Захворювання щитоподібної залози: суб'єкти з гіпертиреозом не допускаються до участі у досліді. Суб'єкт з гіпотиреозом може допускатися до участі у дослідженні за умови, що він/вона має клінічно нормальну функцію щитовидної залози та вважається стабільним.

e. Захворювання печінки, такі як цироз.

f. Сімейний анамнез синдрому подовженого інтервалу QT.

60 g. Історія зловживання лікарськими засобами та/або алкоголем.

h. Поточний основний психічний розлад, включаючи шизофренію або жорстку депресію з або без суїцидального мислення.

i. Історія епілепсії, з останньою конвульсією, що трапилась протягом 12 місяців до скринінгового візиту.

5 21. Відома історія чутливості до гадолінію.

22. Нездатність до успішного проходження MRI-сканування.

23. Відома гіперчутливість до лікарського засобу, що буде виключати введення лаквінімоду, така як гіперчутливість до: манітолу, меглюміну або натрію стеарилфумарату.

10 24. Відома історія гіперчутливості до природного або рекомбінантного інтерферону-бета, альбуміну людини або будь-якого іншого компонента складу Avonex®.

Додаткові заборонені супутні лікарські засоби/терапія: інтерферони, глатірамеру ацетат (Coracone®), наталізумаб (Tysabri®), інгібітори CYP3A4, мітоксантрон (Novantrone®), пероральні стероїди, парентеральні стероїди (за винятком випадків дозволених для лікування гострого рецидиву), хіміотерапевтичні засоби, 4-амінопіридин або 3,4-діамінопіридин, імуноглобулін IV (Ig) та будь-які інші експериментальні засоби, а також інші імуносупресивні або імуномодуючі засоби.

15 Неповний перелік інгібіторів CYP3A4 (заборонених за 2 тижні до та протягом періоду лікування) перелічено нижче:

20 Кардіотонічні лікарські засоби/антиаритмічні засоби, такі як аміодарон, дилтазем, ніфедипін, верапаміл або мібефрадил; протимікробні засоби, такі як еритроміцин, кларитоміцин, тролеандоміцин, телітроміцин, флуконазол, інтраконазол, кетоназол, міконазол або воріконазол; HIV-лікарські засоби, такі як делавірдин або інгібітори протеази, такі як індинавір, ритонавір та інші; антидепресанти, такі як флуоксетин, флувоксамін або нефазодон; та інші інгібітори CYP3A4, такі як ізоніазід, хінін, циметидин, зілеутон або апрепітант.

25 Статистичні розрахунки

Розрахунки об'єму вибірки для дослідження засновані на наступних припущеннях:

1. Індивідуальне число підтверджених рецидивів суб'єкта протягом періоду одного року відображає процес Пуассона з індивідуальною частотою λ , та ці індивідуальні частоти суб'єкта λ експоненціально розподіляють із середнім значенням $1/\theta$, де θ являє собою річну частоту рецидивів популяції. Даний підхід моделює загальне число підтверджених рецидивів у вигляді розподілу Пуассона з підвищеною дисперсією.

2. Очікувана річна частота рецидивів у пацієнтів популяції, яких не лікували, складає $\theta = 0,65$ рецидивів на рік.

3. В групі лікування плацебо очікувана річна частота рецидивів складала $\theta = 0,6$ рецидивів на рік через ефект плацебо.

4. Лікування лаквінімодом знижувало річну частоту рецидивів популяції пацієнтів на 25% або більше у порівнянні з групою плацебо. Тобто очікувана річна частота рецидивів популяції, учасників якої лікували лаквінімодом, складала $\theta = 0,45$ рецидивів на рік або менше.

40 В дослідженні на моделі, що враховує припущення, які знаходяться вище, із застосуванням квазі-імовірнісної (з підвищеною дисперсією) регресії Пуассона (SAS® PROC GENMOD) показали, що загальна кількість 666 суб'єктів (333 суб'єктів на групу) забезпечує приблизно 80% потужності критерію для виявлення статистично значимого зниження 25% від загального числа підтверджених рецидивів між групою плацебо та групою лаквінімоду. Даний об'єм вибірки сприяє 92% потужності критерію для виявлення статистично значимого зниження 30% від загального числа підтверджених рецидивів між групою лікування 0,6 мг лаквінімоду та групою плацебо.

Аналіз загального числа підтверджених рецидивів протягом періоду лікування заснований на скорегованій квазі-імовірнісній (з підвищеною дисперсією) регресії Пуассона на початковому рівні. Аналіз інвалідазації, що оцінюється за MSFC наприкінці періоду лікування, та аналіз атрофії головного мозку, як визначається за відсотком зміни об'єму мозку від початкового рівня до кінця періоду лікування, заснований на скорегованому коваріаційному аналізі на початковому рівні. Аналіз накопичення фізичної інвалідазації, як визначається за часом до підтвердженого прогресування за EDSS, оснований на моделі пропорційних ризиків Кокса.

Спосіб введення та лікарська форма

55 Група лаквінімоду: одну капсулу, що містить 0,6 мг лаквінімоду, вводять перорально один раз на добу, переважно в ту саму годину кожного дня, і дають запити стаканом води.

Капсулу з 0,6 мг лаквінімоду виготовляють за способом, розкритим у публікації міжнародної заявки РСТ № WO/2007/146248, опублікованої 21 грудня 2007 року (дивись зі сторінки 10, рядка 5 до сторінки 11, рядка 3).

Відповідне плацебо для групи лаквінімоду: одну капсулу вводять перорально один раз на добу, переважно в ту саму годину кожного дня, і дають запити стаканом води.

Група Avonex®: одну ін'єкцію з 30 мкг інтерферону β -1a (Avonex®) вводять внутрішньом'язово один раз на тиждень, переважно у той самий день.

5 Показники результату

Первинний показник результату

Число підтверджених рецидивів протягом періоду лікування.

Вторинні показники результату

10 Похибку I типу контролюють шляхом застосування ієрархічного підходу, (тобто кожний кінцевий показник аналізують лише у випадку, коли кінцевий показник мав р-величину, яка менше або дорівнює 0,05 для 0,6 мг лаквінімоду порівняно з плацебо) згідно з наступною послідовністю:

1. Інвалідизація, як оцінювалась балом за MSFC, наприкінці періоду лікування.

15 2. Атрофія головного мозку, як визначалось за відсотком зміни об'єму головного мозку від початкового рівня, наприкінці періоду лікування.

3. Накопичення фізичної інвалідизації, визначене за часом до підтвердженого прогресування за EDSS (підтверджене прогресування за EDSS визначається як підвищення балу EDSS на 1 одиницю від початкового рівня, якщо початковий рівень складав від 0 до 5,0, або підвищення на 0,5 одиниці, якщо початковий рівень EDSS складав 5,5, підтверджене через 20 3 місяці; прогресування не може бути підтверджене під час рецидиву).

Показники результату безпеки та толерантності

1. Побічні явища.

2. Показники життєво важливих функцій.

3. Результати ECG.

25 4. Клінічні лабораторні параметри.

5. Відносне число суб'єктів (%), які передчасно припинили участь у дослідженні, причина припинення та час припинення участі.

6. Відносне число суб'єктів (%), які передчасно припинили участь у дослідженні через АЕ та час передчасного виключення.

30 Оцінка співвідношення користь/ризик

Еталонну групу Avonex® порівнюють з групою лікування плацебо відносно тих самих кінцевих показників відносно порівняння між групою лаквінімоду та групою плацебо.

Дані кінцеві показники включають:

35 1. Число підтверджених рецидивів протягом періоду лікування.

2. Показники інвалідизації на основі неврологічних шкал EDSS та MSFC.

3. Параметри MRI.

4. Безпека, як оцінювалось за побічними явищами, показниками життєво важливих функцій, ECG та клінічними лабораторними параметрами.

5. Толерантність

40 6. Шкали оцінки якості життя, такі як: модифікована шкала впливу втоми (MFIS), загального стану здоров'я, як оцінюється за анкетой EuroQoL (EQ5D), та заповнена суб'єктом коротка форма анкети про загальний стан здоров'я (SF-36).

Порівняльна оцінка співвідношення перевага/ризик між двома активними групами (лаквінімод та Avonex®) заснована на наступних аспектах:

45 1. Параметри ефективності (інвалідизація, параметри MRI, інші кінцеві показники, пов'язані з рецидивом).

2. Безпечність та толерантність.

3. Якість життя.

Додаткові пошукові кінцеві показники

50 Наступні оцінювання проводять пошуковим способом:

1. Загальне число осередків, що посилюються контрастом, на T₁-зважених зображеннях, отриманих на місяцях 12 та 24 (завершення/передчасне припинення).

2. Число осередків, що посилюються контрастом, на T₁-зважених зображеннях, отриманих на місяці 12.

55 3. Число осередків, що посилюються контрастом, на T₁-зважених зображеннях, отриманих на місяці 24 (завершення/передчасне припинення).

4. Загальне число нових гіпоінтенсивних осередків ("чорні діри") на підсиленних T₁-скануваннях, отриманих на місяцях 12 та 24 (завершення/передчасне припинення).

60 5. Загальне число нових гіпоінтенсивних осередків ("чорні діри") на підсиленому T₁-скануванню, отриманому на місяці 12.

6. Загальне число нових гіпоінтенсивних осередків ("чорні діри") на підсиленому T_1 -скануванні, отриманому на місяці 24 (завершення/передчасне припинення).

7. Загальне число нових/знову збільшуваних T_2 -осередків на скануваннях, отриманих на місяцях 12 та 24 (завершення/передчасне припинення).

5 8. Число нових/знову збільшуваних T_2 -осередків на скануванні, отриманому на місяці 12.

9. Загальне число нових/знову збільшуваних T_2 -осередків на скануваннях, отриманих на місяці 24 (завершення/передчасне припинення).

10. Зміна об'єму T_2 -осередку між місяцями 0 (початковий рівень) та 24 (завершення/передчасне припинення).

10 11. Об'єм T_2 -осередків при завершенні/передчасному припиненні періоду лікування.

12. Зміна об'єму гіпоінтенсивних осередків на підсилених T_1 -скануваннях від початкового рівня до місяця 24 (завершення/передчасне припинення).

13. Атрофія головного мозку, як визначається за відсотком зміни об'єму головного мозку від: 1) початкового рівня до місяця 12 та b) місяця 12 до місяця 24 (завершення/передчасне припинення).

15 14. Зміна бінокулярної гостроти зору від початкового рівня до місяця 24 (припинення/ранне дострокове завершення терапії), як оцінювалось за числом літер, які були правильно прочитані з відстані 2 метри при рівні контрасту 100%, 2,5% та 1,25% символів таблиці Sloan letter/Tumbling-E.

20 15. Втома за повідомленням суб'єкта, як оцінювалось за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS).

16. Час до першого підтвердженого рецидиву протягом періоду лікування.

17. Відносне число суб'єктів, що не зазнавали рецидиву.

25 18. Інтенсивність підтверджених рецидивів, що потребують госпіталізації та/або лікування IV-стероїдами, протягом періоду лікування.

19. Загальний стан здоров'я, як оцінювалось за анкетой EuroQoL (EQ5D).

20. Загальний стан здоров'я та якість життя, пов'язана зі здоров'ям, як оцінювалось за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36).

Способи оцінки

30 Нейростан - повну неврологічну оцінку проводять на місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень) та кожні 3 місяці після того до закінчення/передчасного припинення дослідження. Неврологічна оцінка являє собою стандартизоване неврологічне обстеження та оцінку функціональних систем Куртцке, а також розширений стан інвалідизації.

35 Комплексне функціональне оцінювання при MS складається з 3 клінічних обстежень, результати яких комбінують із застосуванням z-балів. Три клінічних обстеження включають PASAT, розраховане на час випробування на проходження 25 футів та тест по встановленню штирів у 9 лунок. Тести PASAT та по встановленню штирів у 9 лунок проводять на візитах на місяцях -1 (скринінг) (тільки для навчальних цілей), 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення). Розраховане на час випробування на проходження 25 футів проводять кожного разу, коли проводять оцінку нейростану.

40 Гостроту зору при низькому контрасті оцінюють бінокулярно на візитах на місяцях 0 (початковий рівень), 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення), разом з оцінками MSFC.

45 Всі суб'єкти проходять 3 MRI-сканування (до та після введення гадолінію) на місяцях 0 (початковий рівень), 12 та 24 (завершення/передчасне припинення). Наступні параметри оцінюють на кожному відповідному запланованому скануванні.

Число осередків, що посилюється Gd-контрастом, на T_1 -зважених MRI скануваннях, число нових/знову збільшуваних гіперінтенсивних осередків при T_2 (з посиленням на попередньому скануванні), об'єм гіперінтенсивних осередків при T_2 , число нових гіпоінтенсивних осередків на підсилених гадолінієм T_1 -зважених MRI скануваннях ("чорні діри") (з посиленням на попередньому скануванні), об'єм гіпоінтенсивних осередків на підсилених гадолінієм T_1 -зважених MRI скануваннях, відсоток зміни об'єму головного мозку (з посиленням на попереднє сканування) та нормалізований об'єм головного мозку (на початковому рівні). Всі MRI-дані оцінюють та виражають кількісно за допомогою MRI-AC.

55 Втому за повідомленням суб'єкта оцінюють за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS) на місяцях 0, 2, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

Загальний стан здоров'я оцінюють за анкетой EuroQoL (EQ5D) на місяцях 0 (початковий рівень) та 24 (завершення/передчасне припинення).

60 Загальний стан здоров'я також оцінюють за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36) на місяці 0 (початковий рівень) та кожні 6 місяців після того

до завершення/передчасного припинення. SF-36 являє собою універсальний документ, що заповнюється самостійно, для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. В даному дослідженні документ заповнювався самостійно під час візиту.

5 Фармакогенетичну оцінку (PGt) (додаткове дослідження) проводять із застосуванням 8,5 мл зразка крові, отриманого на візиті на початковому рівні.

Економічний вплив оцінюють за анкетною порушення працездатності та повсякденної діяльності (WPAIGH) (додаткове дослідження, тільки центри США). WPAI-GH розроблено для оцінювання втрат продуктивності за визначенням ефекту загального стану здоров'я та тяжкості симптомів на роботу, а також на продуктивність повсякденної активності. Дану анкету 10 заповнюють на візитах на місяці 0 (початковий рівень) та кожні 3 місяці після того до місяця 24 (завершення/передчасне припинення). Дану оцінку проводять тільки для всіх суб'єктів з центрів США.

Зразки сироватки крові збирають у всіх суб'єктів на місяцях 0 (початковий рівень), 12 та 24 (завершення/передчасне припинення). Їх збирають для оцінювання імунологічних параметрів та 15 відповіді на лікування або лаквінімодом, або Avonex®, а також для додаткового дослідження потенційного механізму дії лаквінімоду.

Показники життєво важливих функцій (температура, пульс та кров'яний тиск) визначають на всіх запланованих та незапланованих візитах. На візиті на початковому рівні кров'яний тиск та 20 пульс вимірюють через 30 та 60 хвилин після введення першого лікарського засобу. Кров'яний тиск та пульс записували у положенні сидячи після покою протягом 5 хвилин.

Вагу вимірюють на скринінговому візиті та візиті на місяці 24 (завершення/передчасне припинення). Зріст вимірюють тільки на візиті на місяці -1 (скринінг).

ECG проводять на місяцях -1 (скринінг) (додатковий запис, проводиться до 30 хвилин окремо, якщо QTc складає > 450 мс згідно з пристроєм виводу машини), 0 (початковий рівень), 25 1, 2, 3, 6, 12 та 18 та 24 (завершення/передчасне припинення). На візиті на початковому рівні три ECG проводять через інтервали 15 хвилин для застосування в якості інтегрованого початкового рівня ECG шляхом одержання середніх значень результатів в інтервалах початкового рівня для порівняння з величинами в ході лікування.

Суб'єкти відпочивають протягом щонайменше 10 хвилин до проведення вимірювання. ECG 30 у дванадцяти відведеннях проводять з наступними суб'єктами, що знаходяться у положенні лежачи на спині протягом 5 хвилин.

Фізичне обстеження проводять на місяцях -1 (скринінг), 0 (початковий рівень) 1, 3, 6, 12, 18 та 24 (завершення/передчасне припинення).

Рентгенографію грудної клітини проводять на скринінгу (місяць -1), якщо не проводилась 35 протягом 6 місяців до скринінгу, та за умови можливості отримання її висновку.

Результати

В дослідженні демонструється, що за допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду поліпшується стан пацієнтів, який визначається шляхом кінцевих показників дослідження, як описано в даному документі. Зокрема:

40 За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду знижується число підтверджених рецидивів, яке безпосередньо пов'язане з частотою рецидивів, у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також знижується накопичення фізичної інвалідизації у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, як 45 визначається балом за MSFC наприкінці періоду лікування, та час до підтвердженого прогресування за EDSS.

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також знижується атрофія головного мозку у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, як 50 визначається за відсотком зміни об'єму головного мозку від початкового рівня до кінця періоду лікування.

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також поліпшується загальний стан здоров'я пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, як оцінюється за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36).

55 За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також попереджаються або затримуються рецидиви у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також знижується інтенсивність важких рецидивів або тяжкість рецидивів у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, де важкі рецидиви є рецидивами, при яких передбачається госпіталізація або внутрішньовенне лікування стероїдами.

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також зменшується втота у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, як оцінюється за модифікованою шкалою впливу втоти (MFIS).

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду також поліпшується
5 якість життя пацієнтів з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом, як оцінюється за анкетною EuroQoL (EQ5D).

Сформульовані вище результати є поліпшеними у порівнянні з плацебо.

Сформульовані вище результати є поліпшеними у порівнянні з еталонною групою інтерферону β -1a (Avonex®).

10 Добове пероральне введення 0,6 мг лаквінімоду пацієнтам з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом має сприятливий профіль безпеки та толерантності у порівнянні з введенням 30 мкг інтерферону β -1a (Avonex®) один раз на тиждень.

За допомогою добового перорального введення 0,6 мг лаквінімоду пацієнтам з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом забезпечують сприятливе співвідношення користь/ризик у
15 порівнянні з введенням 30 мкг інтерферону β -1a (Avonex®) один раз на тиждень.

Добове пероральне введення 0,6 мг лаквінімоду пацієнтам з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом приводить до зменшення шкідливих ефектів, менш тяжких шкідливих ефектів, та менш імовірно призводить до дострокового припинення застосування через шкідливі ефекти у порівнянні з введенням 30 мкг інтерферону β -1a (Avonex®) один раз на тиждень.

20 Посилання

1. Публікація міжнародної патентної заявки PCT № WO 2007/047863, опублікована 26 квітня 2007 року, дата міжнародної подачі 18 жовтня 2006 року.

2. Публікація міжнародної патентної заявки PCT № WO 2007/146248, опублікована 21 грудня 2007 року, дата міжнародної подачі 12 червня 2007 року.

25 3. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", *Multiple Sclerosis*. 5(4):283-286 (Abstract).

4. Bjartmar and Fox (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", *Drugs of Today*. 38:7-29.

5. Brex et al. (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", *N Engl J Med*. Jan 17, 2002 346(3):158-64.

30 6. Brunmark et al. (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J Neuroimmunology*. 130:163-172.

7. Cohen et al. (2010) "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis", *N Eng J Med*; 362:402-415.

8. Comi et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. "The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", Presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28–May 5, 2007; Boston, MA.

40 9. Comi et al. (2008) "Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study", *Lancet*. 371:2085-2092.

10. Comi et al. (2009) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiple sclerosis shows favorable safety and sustained low relapse rate and MRI activity. [Ectrim abstract P443]. *Mult Scler*. 15(Suppl 2):S127.

11. Comi et al. (2010) for the LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. The effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind active extension of the multicentre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. *Mult Scler*. 16:1360-1366.

12. Cutter et al. (1999) "Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure", *Brain*. 122:871-882.

13. De Stefano et al. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", *Neurology*. 52(Suppl 2):A378.

55 14. Dunitz. M. (1999) *Multiple sclerosis therapeutics*, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.

15. Durelli et al. and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) "Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)", *Lancet*. 359:1453-60.

16. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nove.2006).
17. EPAR, Rebif®, Scientific Discussion.
18. Fischer et al. (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment" *Multiple Sclerosis*. 5(4):244-250.
19. Fisk et al. (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", *Clin Inf Dis*. 18 Suppl 1:S79-83.
20. Fisk et al. (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", *Can J Neurol Sci*. 21:9-14.
21. Frohman et al. (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.
22. Giovannoni et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis", *N Eng J Med*. 362:416-426.
23. Golder W. (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", *Onkologie*. 27(3): 304–9.
24. Grossman et al. (1994) "Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", *RadioGraphics*. 14:279-290.
25. Hartung et al. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", *Eur J Neurol*. 12:588-601.
26. Hauser et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", *New Engl J Med*. 308:173-180.
27. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", *J Neuroimmunol*. 107:161-166.
28. Jacobs et al. (1996) "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis", *Ann Neurol*. 39:285-294.
29. Kappos et al. (2010) "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis", *N Eng J Med*. 362:387-401.
30. Kurtzke JF. (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", *Neurology* 33(11):1444-1452.
31. Lublin and Reingold (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis", *Neurol*. 46:907-911.
32. McDonald, (2001) "Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis" *Ann. Neurol*. 50:121-127.
33. Mehta et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 8(4):214-30.
34. Miki et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images – Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", *Radiology*. 213:395-399.
35. Miller et al. (2007) "MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS", *Neurology*. 68:1390-1401.
36. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", *Trends Pharmacol Sci*. 24:131-138.
37. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", *N Engl J Med*. 343:938-952.
38. Noseworthy et al. (2000) "Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part 1: Trial Design and clinical results", *Neurology*. 54:1726-1733.
39. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinsjenker B, for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS", *The EVIDENCE Trial*. *Neurology*. 59:1496-1506.
40. Polman et al. (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", *Annals of Neurology*, Volume 58 Issue 6, Pages 840 – 846.
41. Polman et al. (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.
42. Polman et al. (2006) "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis", *N Eng J Med*. 354:899-910.

43. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", *Annals of Neurology*, March 1983, 13(3):227-230.
44. Preiningerova J. (2009) "Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis", *Expert Opin Investig Drugs*. 18:985-989.
- 5 45. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-1506.
46. Rosen Y. (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", *Neurotherapeutics*. 27(3): 330-45.
47. Rudick et al. (1999) "Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group". *Neurology*. 53:1698-1704.
- 10 48. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics", *Neurotherapeutics*. 56:1079-1084.
49. Runström et al. (2002) "Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice", (Abstract), *Medicon Valley Academy*, Malmö, Sweden.
- 15 50. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler*. 11:S154 (Abstract).
51. SIENA and SIENAX available from the FMrib Software Library, Oxford University. Oxford, UK; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>.
- 20 52. Sorenson PS. (2006) "Neutralising antibodies to interferon- β – measurement, clinical relevance, and management", *J Neurol*. 253[Suppl 6]:VI/16-VI/22.
53. Sormani et al. (2004) "Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis", *Neurology*. 62:1432-1434.
54. Temple R. (2006) "Hy's law: predicting serious hepatotoxicity", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 25 15(4):241-3.
55. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*; 43:655-661.
56. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*; 43:662-667.
- 30 57. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, October 19, 2006.
58. Thöne and Gold (2011) "Laquinimod: a promising oral medication for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis", *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Mar; 7(3): 365-70.
- 35 59. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee. US Department of Health and Human Services 2006. Briefing Document. Biogen Idec Biologics Marketing Application STN 125104/15. Natalizumab (Tysabri) for Multiple Sclerosis. Dated February 9, 2006. Pages 45-48.
60. Yang et al., (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats", *J. Neuroimmunol*. 156:3-9.
- 40 61. Zou et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", *Neuropharmacology*. 42:731.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування лаквінімоду або його фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського засобу для зменшення або уповільнення прогресування рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом, визнаного таким, що страждає від втоми.
- 45 2. Застосування за п. 1, де пацієнт є людиною-пацієнтом з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.
3. Застосування за п. 1 або п. 2, де рівень втоми у пацієнта оцінюють за допомогою бала за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS) пацієнта.
4. Застосування за п. 3, де лікарський засіб є ефективним для зниження бала MFIS людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.
- 50 5. Застосування за п. 3 або п. 4, де лікарський засіб є ефективним для зниження бала MFIS людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта на початку лікування лаквінімодом.
6. Застосування за п. 4 або п. 5, де лікарський засіб є ефективним для зниження бала MFIS

протягом 24 місяців від початку лікування лаквінімодом.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі 0,3-0,9 мг лаквінімоду.

8. Застосування за п. 7, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду.

9. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, де лаквінімод представлений у формі лаквінімоду натрію.

10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, де лікарський засіб сформований для введення протягом періоду більше 24 тижнів.

11. Застосування лаквінімоду або його фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського засобу для поліпшення або уповільнення погіршення функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом, визнаного таким, що страждає від погіршення функціонального стану.

12. Застосування за п. 11, де пацієнт є людиною-пацієнтом з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

13. Застосування за п. 11 або п. 12, де погіршення функціонального стану пацієнта оцінюють за допомогою бала пацієнта за заповненою суб'єктом короткою формою анкети про загальний стан здоров'я (SF-36).

14. Застосування за п. 13, де лікарський засіб є ефективним для зниження бала SF-36 людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

15. Застосування за п. 13 або п. 14, де лікарський засіб є ефективним для зниження бала SF-36 людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта на початку лікування лаквінімодом.

16. Застосування за п. 14 або п. 15, де лікарський засіб є ефективним для зниження сумарного бала психічного здоров'я (MSC) пацієнта.

17. Застосування за будь-яким з пп. 14-16, де лікарський засіб є ефективним для зниження сумарного бала фізичного здоров'я (PSC) пацієнта.

18. Застосування за будь-яким з пп. 14-17, де лікарський засіб є ефективним для зниження бала SF-36 протягом 24 місяців від початку лікування лаквінімодом.

19. Застосування за будь-яким з пп. 11-18, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі 0,3-0,9 мг лаквінімоду.

20. Застосування за п. 19, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду.

21. Застосування за будь-яким з пп. 11-20, де лаквінімод представлений у формі лаквінімоду натрію.

22. Застосування за будь-яким з пп. 11-21, де лікарський засіб сформований для введення протягом періоду більше 24 тижнів.

23. Застосування лаквінімоду або його фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського засобу для поліпшення або уповільнення погіршення загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом, визнаного таким, що страждає від погіршення загального стану здоров'я.

24. Застосування за п. 23, де пацієнт є людиною-пацієнтом з рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом.

25. Застосування за п. 23 або п. 24, де загальний стан здоров'я пацієнта оцінюють за допомогою бала за стандартизованою анкетой EQ-5D пацієнта.

26. Застосування за п. 25, де лікарський засіб є ефективним для підвищення бала EQ-5D людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта, який не отримує лікування лаквінімодом.

27. Застосування за п. 25 або п. 26, де лікарський засіб є ефективним для підвищення бала EQ-5D людини-пацієнта у порівнянні з балом пацієнта на початку лікування лаквінімодом.

28. Застосування за п. 26 або п. 27, де лікарський засіб є ефективним для підвищення бала EQ-5D протягом 24 місяців від початку лікування лаквінімодом.

29. Застосування за будь-яким з пп. 23-28, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі 0,3-0,9 мг лаквінімоду.

30. Застосування за п. 29, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі 0,6 мг лаквінімоду.

31. Застосування за будь-яким з пп. 23-30, де лаквінімод представлений у формі лаквінімоду натрію.

32. Застосування за будь-яким з пп. 23-31, де лікарський засіб сформований для введення протягом періоду більше 24 тижнів.

33. Застосування лаквінімоду або його фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського засобу для забезпечення нейропротекції у людини-суб'єкта, де людина-суб'єкт

страждає від ураження нейронів, деградації нейронів, нейрональної дисфункції та/або нейронального апоптозу.

34. Застосування за п. 33, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі більше 0,6 мг лаквінімоду.

5 35. Застосування за п. 33, де лікарський засіб сформований для введення у добовій дозі менше 0,6 мг лаквінімоду.

36. Застосування за будь-яким з пп. 33-35, де лікарський засіб сформований для введення частіше ніж один раз на добу.

10 37. Застосування за будь-яким з пп. 33-35, де лікарський засіб сформований для введення рідше ніж один раз на добу.

38. Застосування за будь-яким з пп. 33-37, де суб'єкт не страждає від рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу.

15 39. Застосування за будь-яким з пп. 33-38, де суб'єкт не страждає від інсулінозалежного цукрового діабету, системного червоного вовчаку, люпус-нефриту, люпус-артриту, ревматоїдного артрити, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, псоріазу, запального респіраторного захворювання, атеросклерозу, нападу, хвороби Альцгеймера або захворювання, пов'язаного з BDNF.

40. Застосування за будь-яким з пп. 33-39, де у суб'єкта починається рецидив.

41. Застосування за будь-яким з пп. 33-40, де суб'єкт є прикутим до ліжка.

20 42. Застосування за будь-яким з пп. 33-41, де суб'єкт має бал перетвореної EDSS Куртцке більше 5,5.

43. Застосування за будь-яким з пп. 33-42, де суб'єкт не зазнавав будь-чого з:

а) щонайменше одного задокументованого рецидиву протягом 12 місяців до початку лікування лаквінімодом,

25 б) щонайменше двох задокументованих рецидивів протягом 24 місяців до початку лікування лаквінімодом або

с) одного задокументованого рецидиву протягом 12-24 місяців до початку лікування лаквінімодом зі щонайменше одним задокументованим T1-Gd підсиленням осередком на MRI, проведений не пізніше 12 місяців до початку лікування лаквінімодом.

30 44. Застосування за будь-яким з пп. 33-43, де суб'єкт має тривалість захворювання менше 6 місяців від першого симптому до початку лікування лаквінімодом.

45. Застосування за будь-яким з пп. 33-44, де суб'єкт є молодшим 18 років або старшим 55 років.

35 46. Застосування за будь-яким з пп. 33-45, де лікарський засіб є ефективним для зменшення нейрональної дисфункції, зменшення ураження нейронів, зменшення деградації нейронів або зменшення нейронального апоптозу.

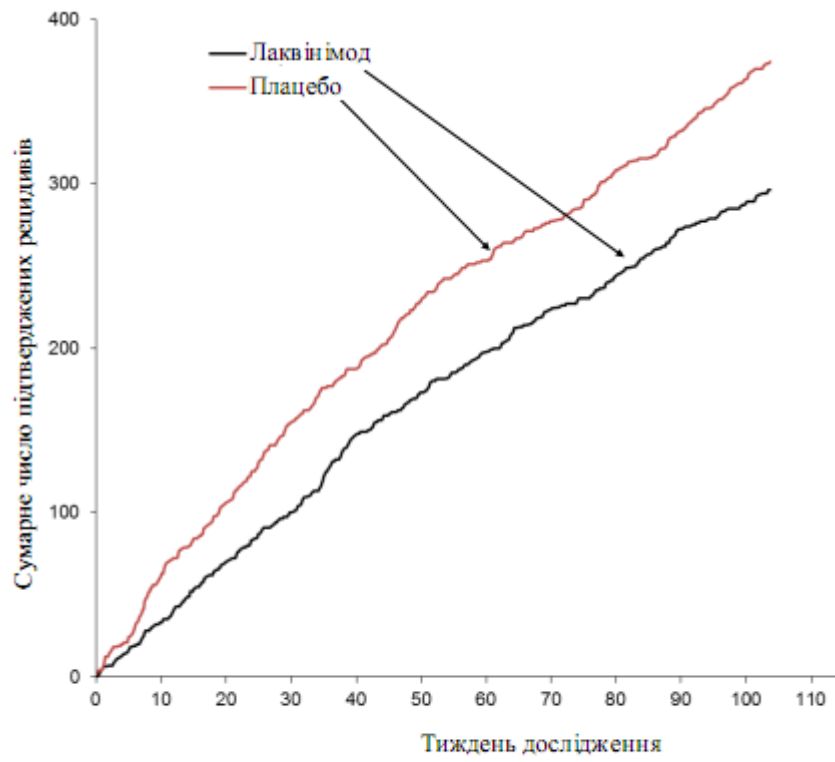
47. Застосування за п. 46, де лікарський засіб є ефективним для зменшення нейрональної дисфункції в центральній нервовій системі, зменшення ураження нейронів в центральній нервовій системі, зменшення деградації нейронів в центральній нервовій системі або зменшення нейронального апоптозу в центральній нервовій системі.

40 48. Застосування лаквінімоду для підтримання або зниження рівня втоми у людини-пацієнта з розсіяним склерозом, визнаного таким, що страждає від втоми.

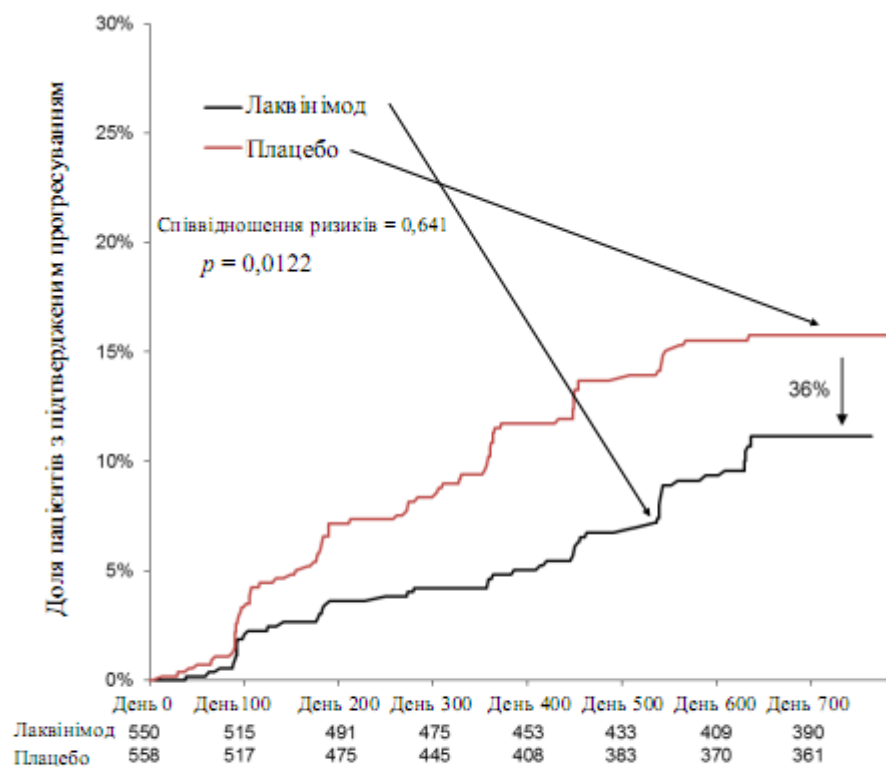
49. Застосування лаквінімоду для підтримання або поліпшення функціонального стану людини-пацієнта з розсіяним склерозом, визнаного таким, що страждає від погіршення функціонального стану.

45 50. Застосування лаквінімоду для підтримання або поліпшення загального стану здоров'я людини-пацієнта з розсіяним склерозом, визнаного таким, що страждає від погіршення загального стану здоров'я.

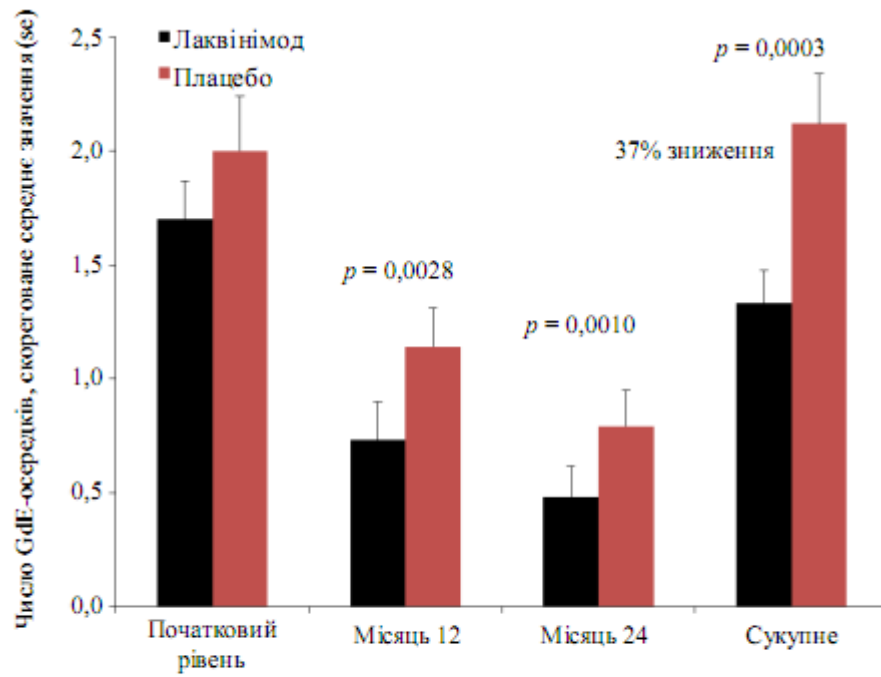
50 51. Застосування лаквінімоду для забезпечення нейропротекції у людини-суб'єкта, визнаного таким, що страждає від ураження нейронів, деградації нейронів, нейрональної дисфункції та/або нейронального апоптозу.



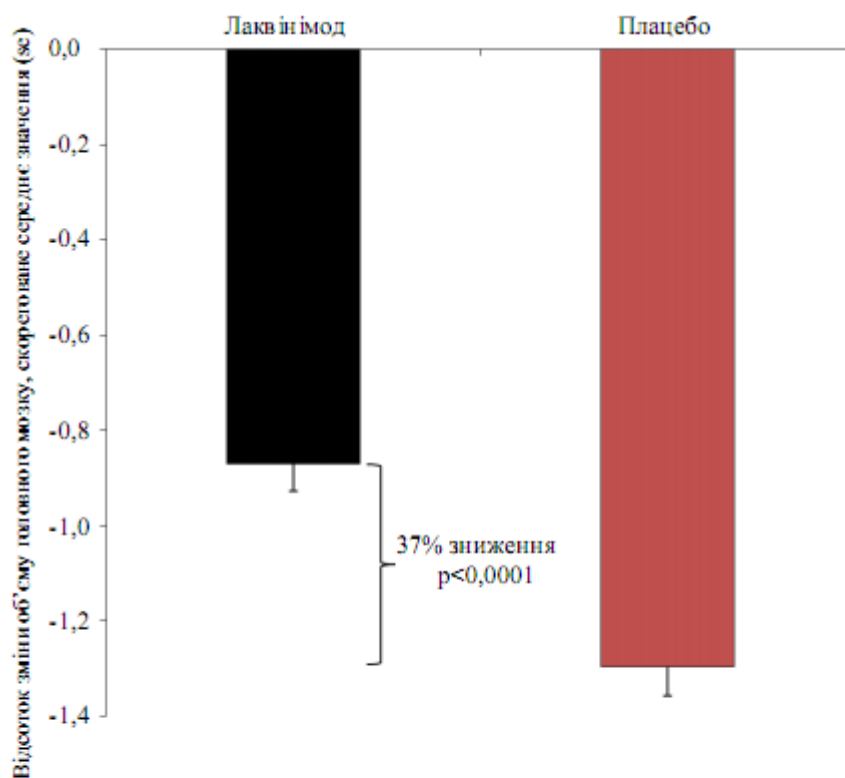
ФІГУРА 1



ФІГУРА 2



ФІГУРА 3



ФІГУРА 4