

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390935** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.10

(51) Int. Cl. *A61P 13/12* (2006.01)  
*C07K 16/18* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.16

(54) **ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ C5-ОПОСРЕДОВАННОГО ГЛОМЕРУЛЯРНОГО НЕФРИТА (GN), ВКЛЮЧАЯ ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ (LN) И/ИЛИ IgA-НЕФРОПАТИЮ (IgAN)**

(31) 63/081,182

(72) Изобретатель:  
**Наджафиан Надер (US)**

(32) 2020.09.21

(33) US

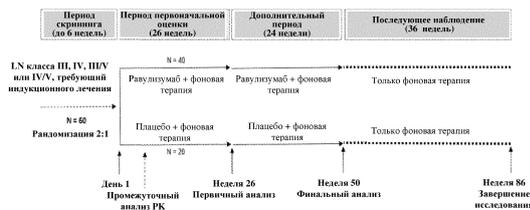
(86) PCT/US2021/050590

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

(87) WO 2022/060931 2022.03.24

(71) Заявитель:  
**АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(57) Предусмотрены дозировки и способы клинического лечения C5-опосредованного гломерулярного нефрита (GN), включая волчаночный нефрит (LN) и иммуноглобулин-A-нефропатию (IgAN), у пациентов-людей с применением антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, такого как равулизумаб (ULTOMIRIS®)), необязательно вместе со средством фоновой терапии для лечения LN (например, иммунодепрессантом) или средством фоновой терапии для лечения IgAN (например, лекарственным препаратом, ингибирующим ренин-ангиотензиновую систему (RAS)).



**A1**

**202390935**

**202390935**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577637EA/032

### **ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К С5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ С5-ОПОСРЕДОВАННОГО ГЛОМЕРУЛЯРНОГО НЕФРИТА (GN), ВКЛЮЧАЯ ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ (LN) И/ИЛИ IGA-НЕФРОПАТИЮ (IGAN) ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/081182, поданной 21 сентября 2020 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Упомянутая копия в формате ASCII, созданная 14 сентября 2021 года, имеет название 0640WO\_SL.txt и размер 58872 байта.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хроническая болезнь почек (СКД) стала проблемой общественного здравоохранения во всем мире по причине высокой частоты возникновения, неблагоприятного прогноза и существенной экономической нагрузки. В случае неправильного диагностирования и контроля СКД может приводить к множеству неблагоприятных исходов, таких как терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD). Несмотря на достижения в области иммуносупрессивных средств лечения, некоторые типы С5-опосредованного гломерулярного нефрита (GN), такие как волчаночный нефрит (LN) и иммуноглобулин-А-нефропатия (IgAN), продолжают характеризоваться плохим ответом на лечение, что с течением времени приводит к СКД. В настоящее время отсутствуют виды терапии, специфические в отношении данного заболевания, следовательно существует в высокой степени неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных средствах лечения для контроля GN, включая LN и IgAN. Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение усовершенствованных способов лечения пациентов с GN, таким как LN и/или IgAN.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены композиции и способы лечения С5-опосредованного гломерулярного нефрита (GN), в том числе волчаночного нефрита (LN) и иммуноглобулин-А-нефропатии (IgAN), у пациента-человека (например, взрослого пациента), предусматривающие введение пациенту антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с определенным клинической схемой введения доз (например, при определенном количестве доз и в соответствии с конкретным графиком введения доз).

Иллюстративным антителом к С5 является равулизумаб (ULTOMIRIS®), содержащий тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под

SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой и легкой цепей или переменные области (VR) равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области (VH) тяжелой цепи равулизумаба, содержащие последовательность, показанную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области (VL) легкой цепи равулизумаба, содержащие последовательность, показанную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, которая представлена под SEQ ID NO:13.

В другом варианте осуществления антитело содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела BNJ421 (описанного в WO2015134894 и патенте США № 9079949). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 8110 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5 (см. патент США № 9765135). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой

цепей антитела REGN3918.

В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и любое из вышеупомянутых антител. В другом варианте осуществления антитело характеризуется по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью аминокислотной последовательности вариабельной области с любым из вышеупомянутых антител (например, по меньшей мере приблизительно 90%, 95% или 99% идентичностью вариабельной области с последовательностью под SEQ ID NO:12 или SEQ ID NO:8).

В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), значение которой находится в диапазоне  $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$ . В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей приблизительно 0,5 нМ. В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с  $K_D \geq 10 \text{ нМ}$ . В другом варианте осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с  $K_D$ , составляющей приблизительно 22 нМ. В еще одном варианте осуществления [ $(K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 6,0 и при 25°C}) / (K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 7,4 и при 25°C})$ ] антитела составляет более 25.

В одном варианте осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления, например, 900 мг, 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 2700 мг или 3900 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 3000 мг или 5400 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления схемы введения доз отрегулированы для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления лечение (например, цикл введения) составляет 26 недель. В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят однократно в дни 1, 15, 71, 127 и 183 (например, цикла введения). В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение периода до двух лет (например, в дозе 900 мг, 2400 мг, 2700 мг или 3000 мг).

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего

фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(б) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает дополнительное введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(а) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(б) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В одном варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой LN. В другом варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой IgAN.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его

антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает дополнительное введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(а) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В одном варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой LN. В другом варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой IgAN.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

(а) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

(а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(б) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(б) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла

введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с иммуноглобулин-А-

нефропатией (IgAN), при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(б) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или

больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3

соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID

NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается

с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит

замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где

антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает дополнительное введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(а) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и

один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

(a) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

(a) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом, и промежуток времени от введения пациенту последней дозы экулизумаба до дня 1 (например, цикла введения) составляет две недели или больше.

В другом варианте осуществления пациент является пациентом с LN, которого ранее лечили средством фоновой терапии, предусматривающим иммунодепрессант, например кортикостероиды и микофенолата мофетил.

В другом варианте осуществления пациент является пациентом с IgAN, которого ранее лечили средством фоновой терапии, предусматривающим лекарственный препарат, ингибирующий ренин-ангиотензиновую систему (RAS), такой как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB).

В другом варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает введение, например, пациенту с LN, одного или нескольких из следующего:

профилактического средства против пневмоцистной пневмонии, противомаларийного средства (например, гидроксихлорохина) и/или средства для лечения остеопороза (например, карбоната или цитрата кальция, витамина D и/или бисфосфонатов).

В другом аспекте описанные схемы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. В одном варианте осуществления, например, схема лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления схема лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше, 150 мкг/мл или больше, 200 мкг/мл или больше, 250 мкг/мл или больше или 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации антитела, составляющей по меньшей мере 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг или 260 мкг на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации антитела, составляющей от 50 мкг до 250 мкг на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации антитела, составляющей от 100 мкг до 200 мкг на миллилитр крови пациента. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации антитела, составляющей приблизительно 175 мкг на миллилитр крови пациента.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного С5. В одном варианте осуществления, например, антитело к С5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают

поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты можно вводить пациенту любым подходящим способом. В одном варианте осуществления антитела составляют для внутривенного введения.

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В одном варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров повреждения почек, выбранных из группы, состоящей из CD163, MCP-1 и EGF.

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из sC5b-9, фактора Ba, фактора Bb, C5a, C3c, C3, C4d, CD68, пропердина, компонента 9 системы комплемента [C9], C1q, C5aR и креатинина.

В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению уровня сывороточного альбумина по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению уровня протеинурии по сравнению с исходным уровнем. В другом варианте осуществления до лечения у пациента наблюдается расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющая 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или больше, и протеинурия. В другом варианте осуществления протеинурия у пациента с LN характеризуется соотношением белок:креатинин в моче (UPCR), составляющим 1 г/г или больше, определенным по одному 24-ч сбору мочи. В другом варианте осуществления протеинурия у пациента с IgAN характеризуется средним содержанием белка, составляющим 1 г/24 ч или больше, определенным по 2 валидным 24-часовым сборам. В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению уровня протеинурии на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с исходным уровнем. В другом варианте осуществления уменьшение уровня протеинурии по сравнению с исходным уровнем происходит через 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 14 недель, 16 недель, 18 недель, 20 недель, 22 недели, 24 недели, 26 недель, 28 недель или 30 недель после лечения. В другом варианте осуществления уровень протеинурии измеряют с использованием полного 24-часового сбора мочи.

В другом варианте осуществления у пациента с LN по сравнению с исходным уровнем лечение приводит к уменьшению или устранению одного или нескольких из следующих симптомов: пенистой мочи, протеинурии, отека, высокого кровяного давления, воспаления почки, патологии почки, боли в суставах, опухания суставов, мышечной боли, лихорадки неизвестного происхождения, высоких уровней креатинина в крови и/или красной сыпи.

В другом варианте осуществления лечение осуществляют у пациента с LN, имеющего активное обострение до лечения.

В другом варианте осуществления лечение приводит к полному почечному ответу (CRR) у пациента с LN. В другом варианте осуществления CRR включает:

(a) снижение среднего значения соотношения белок:креатинин в моче (UPCR)  $\leq$  до 0,5 г/г, определенное на основе двух 24-часовых сборов мочи;

(b) расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие уменьшения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; и

(c) отсутствие неэффективности лечения.

В другом варианте осуществления лечение приводит к частичному почечному ответу (PRR) у пациента с IgAN. В другом варианте осуществления PRR предусматривает:

(a) снижение UPCR на  $>$  чем 50% по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего двух 24-часовых сборов мочи;

(b) расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; и

(c) отсутствие неэффективности лечения.

В другом варианте осуществления лечение обеспечивает предупреждение обострения волчаночного нефрита у пациента с LN, где:

(a) обострение волчаночного нефрита у пациента, у которого был достигнут CRR, представляет собой воспроизводимый рецидив протеинурии с уровнем 1 г/г или больше; и

(b) обострение волчаночного нефрита у пациента, у которого не был достигнут CRR, представляет собой:

(i) воспроизводимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови с превышением исходного уровня на  $>$  чем 25% или выше верхнего предела нормального уровня, включая любое из следующего:

a. воспроизводимая протеинурия с превышением исходного уровня на 75% или больше;

b. ухудшение признаков активного воспаления мочевыводящих путей по данным микроскопии осадка мочи по сравнению с исходным уровнем, определенное по повышению значения RBC/поле зрения микроскопа под большим увеличением (hpf), составляющему 5 или больше, или появлению новых цилиндров из RBC (исходя из результатов местной лаборатории, полученных для по меньшей мере 2 образцов); и/или

c. наличие LN с активностью класса III или IV, продемонстрированное при вновь проведенной биопсии почки после биопсии, применяемой для оценки соответствия критериям включения в исследование;

(ii) воспроизводимое двукратное увеличение значения UPCR, определенное при сравнении значения для 24-часового сбора мочи и наименьшего предыдущего значения, полученного после первой дозы антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В другом варианте осуществления лечение обеспечивает предупреждение внепочечного обострения SLE у пациента с LN, где внепочечное обострение SLE предусматривает повышение индекса активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA) (SLEDAI-2K) на 4 балла или больше, которое происходит не по причине протеинурии, гематурии, наличия клеточных цилиндров в моче, гипокомплементемии или повышения уровня антитела к двухнитевой ДНК (антитела к dsDNA).

В другом варианте осуществления лечение приводит к частичной ремиссии (PR) у пациента с IgAN. В другом варианте осуществления PR предусматривает среднее значение протеинурии, составляющее менее 1 г/24 часа, определенное на основе 2 валидных 24-часовых сборов мочи.

В другом варианте осуществления лечение у пациента с IgAN по сравнению с исходным уровнем приводит к уменьшению или устранению одного или нескольких из следующих симптомов: гематурии, темно-коричневой мочи или мочи цвета колы, отека, боли в боку, гипертензии, пенистой мочи и/или протеинурии.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению качества жизни пациента, определенному согласно Европейскому опроснику качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L) и/или общей шкале краткой формы (36) опросника состояния здоровья (SF-36) (например, для пациента с LN и/или IgAN).

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению качества жизни пациента, определенному по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости (например, для пациента с LN).

В другом варианте осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению нежелательных явлений.

В другом аспекте предусмотрено антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, для введения:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или

больше.

В другом аспекте предусмотрено антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, для введения:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В одном варианте осуществления определено, что антитело является безопасным, переносимым и в достаточной мере лишенным иммуногенности при IV введении множества доз для применения у пациентов с C5-опосредованным GN, включая пациентов с LN и/или IgAN.

Дополнительно предусмотрены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию, содержащую антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, как, например, равулизумаб, и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в способах, описанных в данном документе, необязательно вместе с фоновой терапией. В одном варианте осуществления набор содержит: (a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент необязательно вводят вместе со средством фоновой терапии для лечения C5-опосредованного гломерулонефрита (GN) у пациента-человека:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или

больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент необязательно вводят вместе со средством фоновой терапии для лечения C5-опосредованного гломерулонефрита (GN) у пациента-человека:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, для применения в лечении C5-опосредованного GN, такого как LN и/или IgAN, у пациента-человека, где композиция необязательно содержит средство фоновой терапии для лечения C5-опосредованного GN. В частности, в данном документе предусмотрены композиции, содержащие эффективные количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента для лечения C5-опосредованного GN, такого как LN и/или IgAN, у пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение указанных выше дозировок и составление схемы введения антитела к C5, например равулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, в изготовлении композиции, например фармацевтической композиции или лекарственного препарата для лечения C5-опосредованного GN, такого как LN и/или IgAN, у пациента-человека, где композиция необязательно содержит средство фоновой терапии для лечения C5-опосредованного GN. В частности, в данном документе предусмотрено применение эффективного количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента в изготовлении композиции, например фармацевтической композиции или лекарственного препарата для лечения C5-опосредованного GN, такого как LN и/или IgAN, у пациента-человека, где композиция содержит средство фоновой терапии для лечения C5-опосредованного GN. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение указанных выше дозировок и составление схемы введения антитела к C5, например равулизумаба, необязательно вместе с дозировками и составлением схемы введения средства фоновой терапии. В некоторых вариантах осуществления необязательное средство фоновой терапии предусматривает: (а) средство фоновой терапии для лечения LN, предусматривающее иммунодепрессант, например кортикостероид и/или микофенолата мофетил, или (б) средство фоновой терапии для лечения IgAN, предусматривающее ингибитор ренин-ангиотензиновой системы (RAS), например ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB).

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На **фиг. 1** представлена схема, на которой изображен общий дизайн исследования для когорты LN. Стратификацию при рандомизации осуществляют в зависимости от того, было ли начато индукционное лечение кортикостероидами до проведения скрининга или во время периода скрининга. Средство фоновой терапии состоит из кортикостероидов и микофенолата мофетила. В случае схемы введения дозы на основе веса тела (см. пример 1) исходят из значения веса тела, записанного во время последнего визита в ходе исследования. Аббревиатуры: LN=волчаночный нефрит; PK=фармакокинетика.

На **фиг. 2** представлена схема, на которой изображен общий дизайн исследования для когорты IgAN. Стратификацию при рандомизации осуществляют по среднему значению протеинурии (от 1 до 2 г/день и > 2 г/день), определенному на основе 2 валидных 24-ч сборов мочи во время периода скрининга. Средство фоновой терапии предусматривает стабильную максимально переносимую дозу ингибиторов ACE или ARB. В случае схемы введения дозы на основе веса тела (см. пример 1) исходят из

значения веса тела, записанного во время последнего визита в ходе исследования. Аббревиатуры: ACE=ангиотензинпревращающий фермент; ARB=блокатор рецептора ангиотензина II; IgAN=иммуноглобулин-А-нефропатия; PK=фармакокинетика.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### I. Определения

Используемый в данном документе термин "субъект" или "пациент" представляет собой пациента-человека (например, пациента, у которого имеется гемопозитический LN и/или IgAN).

Используемый в данном документе термин "пациент-ребенок" означает пациента-человека, который был классифицирован врачом или опекуном как относящийся к категории людей, отличных от взрослых, и может предусматривать, например, новорожденных (как недоношенных, так и доношенных), младенцев, детей и подростков. Как правило, пациенты-дети являются пациентами в возрасте до 18 лет (младше 18 лет).

Используемый в данном документе термин "взрослый" пациент означает пациента-человека, который был классифицирован врачом или опекуном как пациент, который, например, не является новорожденным, младенцем, ребенком или подростком, например, на основе возраста, статуса развития, физиологических особенностей и т. п. Как правило, взрослыми пациентами являются пациенты в возрасте 18 лет или старше (возраст которых составляет 18 лет или больше).

Используемый в данном документе термин гломерулонефрит (GN) относится к группе заболеваний почек, при которых поражаются клубочки, например вследствие повреждения, опосредованного иммунологическими механизмами. Огромная доля проявлений заболевания обусловлена нарушениями системы комплемента. При использовании в данном документе C5-опосредованный гломерулярный нефрит (GN) относится к GN, вызванному, полностью или частично, компонентом C5 системы комплемента. C5-опосредованный GN включает нарушения, такие как волчаночный нефрит (LN) и иммуноглобулин-А-нефропатия (IgAN).

При использовании в данном документе волчаночный нефрит (LN) относится к воспалению почки, которое представляет собой серьезное прогрессирование системной красной волчанки (SLE). Симптомы LN включают без ограничения пенистую мочу (вследствие протеинурии, избытка белка в моче), отек (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), высокое кровяное давление (гипертензию), воспаление почки, патологию почки, боль в суставах или их опухание, мышечную боль, лихорадку неизвестного происхождения, высокие уровни креатинина в крови и/или красную сыпь (например, часто на лице, на носу и щеках, иногда называемую сыпью в форме бабочки из-за ее формы).

LN встречается у примерно 50% пациентов со SLE, - аутоиммунным нарушением, обусловленным потерей толерантности к собственным антигенам, продуцированием аутоантител и отложением связывающих комплемент иммунных комплексов (IC) в поврежденных тканях (см., например, Bao et al., *Kidney Dis.* 2015;1(2):91-99). Диагноз LN

ставится по результатам биопсии почки согласно редакции 2018 года доклада 2003 года по номенклатуре и классификации Международного общества нефрологии/Общества почечной патологии (ISN/RPS) (см., например, Bajema et al., *Kidney Int.* 2018;93(4):789-796) и Markowitz et al., *Kidney Int.* 2007;71(6):491-495). Всего существует 6 классов LN - классы от I до VI (Markowitz, 2007). Подгруппа пациентов со SLE, у которых развился LN, характеризуется наихудшим прогнозом (см., например, Hoover et al., *Kidney Int.* 2016;90(3):487-492). Волчаночный нефрит, который приводит к СКД, представляет собой важный независимый фактор риска, делающий вклад в общую смертность и осложнения, относимые на счет сердечно-сосудистого заболевания и септического шока. При существующих в настоящее время индукционных и поддерживающих видах терапии частота наступления смертельного исхода в течение 5 лет составляет примерно 20%, и риск развития ESRD через 5, 10 и 15 лет составляет 11%, 17% и 22% соответственно (см., например, Mageau et al., *Autoimmun Rev.* 2019;18(7):733-737). Рецидив LN после лечения (обострение волчаночного нефрита) происходит в пределах 1 года у не более 25% пациентов и связан с повышенным риском прогрессирования СКД (см., например, Almaani, *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-835).

В патофизиологию LN вовлечено множество перекрывающихся путей, где система комплемента служит в качестве медиатора аномального иммунного ответа (см., например, Bao et al, 2015; Pickering et al., *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):133-141; и Schur et al., *Nephrologie.* 1988;9(2):53-60). Терминальные компоненты системы комплемента (C5a и терминальный комплекс системы комплемента [C5b-9]) служат пусковым механизмом для острых клеточных воспалительных ответов посредством активации передачи сигнала интерлейкинами и цитокинами. Система комплемента также служит для фиксации иммуноглобулинов и IC в почке. Действительно, представители системы комплемента и продукты расщепления представителей системы комплемента являются значимыми гистологическими показателями для образцов биопсии почки при LN (см., например, Biesecker et al., *J Exp Med.* 1981;154(6):1779-1794, 1981 и Wilson et al., *Kidney Int.* 2019;95(3):655-665). Уровни данных аутоиммунных биомаркеров и биомаркеров системы комплемента в сыворотке крови связаны с активностью заболевания (см., например, Birmingham et al., *Semin Nephrol.* 2015;35(5):444-454 и Dall'Era et al., *Arthritis Care Res.* 2011;63(3):351-357). Случаи снижения уровней компонентов 3, 4, и 1q системы комплемента (C3, C4, и C1q) ассоциированы с обострениями de novo LN и LN. Аналогично, уровни биомаркеров системы комплемента коррелируют с активностью заболевания при SLE (см., например, Kim et al, *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(3):420-430).

Американская коллегия ревматологии (ACR) и объединенные рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Европейской ассоциации специалистов в области заболеваний почек и Европейской ассоциации специалистов в области диализа и трансплантации почки (ERA-EDTA) дают рекомендации по лечению иммунодепрессантами LN класса III, IV, III/V и также называемого "пролиферативным" LN IV/V (см., например, Bertias et al., *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-1782). Руководства

сходятся в отношении индукционного лечения с помощью глюкокортикоидов плюс микофенолата мофетила (MMF) или циклофосфамида. В случае поддерживающей терапии руководства сходятся в отношении применения MMF или азатиоприна с низкой дозой глюкокортикоидов или без. У пациентов с LN основная цель терапии заключается в предупреждении прогрессирования СКД, ESRD и смерти. Недостаточная частота достижения ремиссии, в частности полной ремиссии, - является одним из основных факторов риска прогрессирования заболевания почек. Следовательно, кратковременную полную и частичную ремиссии заболеваний почек применяют для оценки эффективности стандартного лечения и новых видов терапии. Однако после лечения продолжительностью от 6 до 12 месяцев только от 10% до 40% пациентов достигают полного почечного ответа (CRR) при стандартном лечении (см., например, Parikh et al., *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):2929-2939).

При использовании в данном документе IgA-нефропатия (IgAN), также известная как болезнь Бергера, относится к наиболее распространенной на земном шаре первичной гломерулонефропатии, которая может прогрессировать в почечную недостаточность (см., например, Lai et al., *F1000Research.* 2016;5:161). Симптомы IgAN включают без ограничения гематурию (кровь в моче, которая может придавать ей розовый, темно-коричневый цвет или цвет колы), отек (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), боль в боковой части спины (боль в боку), высокое кровяное давление (гипертензия) и/или пенистую мочу (вследствие протеинурии, избытка белка в моче).

Имуноглобулин-А (IgA)-нефропатия представляет собой пожизненное заболевание, приводящее к СКД и которое прогрессирует в ESRD у пациентов, составляющих от 30% до 40%, на протяжении курса длительностью от 20 до 30 лет (Lai, 2016). У пациентов изначально присутствуют гематурия и гипертензия и развивается протеинурия, как только заболевание прогрессирует. Диагноз IgAN ставят по результатам биопсии почек, демонстрирующим иммунофлуоресценцию IgA в клубочках, обычно смешанную на равном уровне с компонентом 3 (C3) системы комплемента в соответствии с Оксфордской номенклатурой классификации (см., например, Руководство по клинической практике гломерулонефрита KDIGO. *Kidney International Supplements.* 2012;2(2):140, Rizk et al., *Front Immunol.* 2019;10:504; и Trimarchi et al., *Kidney Int.* 2017;91(5):1014-1021).

Патофизиология IgAN связана с повышенной выработкой недостаточно гликозилированного иммуноглобулина A1 (IgA1), который накапливается в клубочках почки. Однако aberrантного галактозилирования самого по себе недостаточно для индуцирования повреждения почек; в этом также вероятно участвуют гликанспецифические аутоантитела иммуноглобулин А (IgA) и иммуноглобулин G (IgG), которые распознают недостаточно галактозилированную молекулу IgA1. Данный процесс приводит к местному воспалению и активации системы комплемента в почке (см., например, Oortwijn et al., *Semin Nephrol.* 2008;28(1):58-65). Как альтернативный, так и лектиновый пути системы комплемента могут быть активированы, что приводит к

выработке анафилатоксинов и терминального компонента мембраноатакующего комплекса системы комплемента (C5b-9) с последующей стимуляцией воспалительных медиаторов (см., например, Maillard et al., *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1503-1512). Содержание комплексов компонента 4 (C4) и C3 системы комплемента и активированных продуктов C3 повышено у вплоть до 30% пациентов с IgAN. Активированные продукты C3 ассоциированы с повышенными уровнями протеинурии и гематурии по сравнению с пациентами с IgAN, у которых наблюдаются нормальные уровни, и коррелируют с ухудшением функции почек (см., например, Zwirner et al., *Kidney Int.* 1997;51(4):1257-64). Активность системы комплемента в биопсии почки и циркулирующие белки системы комплемента ассоциированы с активностью заболевания и прогрессированием СКД. В совокупности данные результаты предполагают роль системы комплемента в патофизиологии и прогностическое значение биомаркеров системы комплемента при IgAN (см., например, Rizk et al., *Front Immunol.* 2019;10:504).

Средства лечения IgAN предусматривают блокирующие RAS средства, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокаторы рецептора ангиотензина II (ARB). Такие средства терапии нацелены на контролирование кровяного давления, сохранение функции почек посредством снижения внутривенного давления, что в свою очередь уменьшает протеинурию, и подавление иммунного ответа. Данные способы лечения являются недостаточными для сохранения функции почек, поскольку доли пациентов, у которых наблюдается прогрессирование в СКД и ESRD, являются высокими. Пациенты с гипертензией и протеинурией, составляющей > 1 г/день, на исходном уровне находятся в группе повышенного риска прогрессирования (см. Reich, et al., *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-3183.).

Используемый в данном документе термин "эффективное лечение" относится к лечению, обеспечивающему благоприятный эффект, например облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может проявляться в форме улучшения по сравнению с исходным уровнем, например улучшения по сравнению с показателем или результатом наблюдения, сделанным до начала терапии в соответствии со способом по настоящему изобретению. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома LN (например, пенистой мочи (вследствие протеинурии, избытка белка в моче), отека (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), высокого кровяного давления (гипертензии), воспаления почки, патологии почки, боли в суставах или их опухания, мышечной боли, лихорадки неизвестного происхождения, высоких уровней креатинина в крови и/или красной сыпи (например, часто на лице, на носу и щеках, иногда называемой сыпью в форме бабочки из-за ее формы)). Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома IgAN (например, гематурии (крови в моче, которая может придавать ей розовый, темно-коричневый цвет или цвет колы), отека (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), боли в боковой части спины (боли в боку), высокого кровяного давления (гипертензии) и/или пенистой мочи (вследствие

протеинурии, избытка белка в моче)).

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Такой результат может представлять собой снижение выраженности, нейтрализацию, смягчение, снижение тяжести, задержку и/или облегчение одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, которое, как клинически доказано, обеспечивает облегчение по меньшей мере одного симптома LN (например, пенистой мочи (вследствие протеинурии, избытка белка в моче), отека (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), высокого кровяного давления (гипертензии), воспаления почки, патологии почки, боли в суставах или их опухания, мышечной боли, лихорадки неизвестного происхождения, высоких уровней креатинина в крови и/или красной сыпи (например, часто на лице, на носу и щеках, иногда называемой сыпью в форме бабочки из-за ее формы)) и/или IgAN (например, гематурии (крови в моче, которая может придавать ей розовый, темно-коричневый цвет или цвет колы), отека (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), боли в боковой части спины (боли в боку), высокого кровяного давления (гипертензии) и/или пенистой мочи (вследствие протеинурии, избытка белка в моче)).

Эффективное количество может быть введено в виде одного или нескольких введений.

Используемый в данном документе термин "нагрузочная доза" относится к первой введенной дозе (например, в течение цикла введения).

Используемые в данном документе термины "поддержание" и "поддерживающая фаза" используются взаимозаменяемо, и они относятся ко второй фазе лечения. В определенных вариантах осуществления лечение продолжается при условии, что наблюдается клинически благоприятный эффект, или до тех пор, пока не появляется не поддающаяся контролю токсичность или прогрессирование заболевания.

Используемый в данном документе термин "минимальный уровень в сыворотке крови" относится к наиболее низкому уровню, при котором средство (например, антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент) или лекарственный препарат присутствуют в сыворотке крови. В отличие от этого, термин "пиковый уровень в сыворотке крови" относится к наиболее высокому уровню средства в сыворотке крови. Термин "средний уровень в сыворотке крови" относится к среднему уровню средства в сыворотке крови за период времени.

Термин "антитело" описывает полипептид, содержащий по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, VH-/VL-область или Fc или CDR). Антитела включают известные формы антител, например, антитело может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab'2,

ScFv, SMIP, аффитело<sup>®</sup>, нанотело или однодоменное антитело. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD, IgE или их комбинаций. Антитело может представлять собой встречающееся в природе антитело или антитело, которое было изменено посредством методики белковой инженерии (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгирования с фрагментом, отличным от антитела). Антитело может содержать, например, одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с встречающимся в природе антителом), которые обеспечивают изменение свойства (например, функционального свойства) антитела. Из уровня техники известны многие такие изменения, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

## II. Антитела к C5

Антитела к C5, описанные в данном документе, связываются с компонентом C5 системы комплемента (например, C5 человека) и ингибируют расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b. Как описано выше, такие антитела также характеризуются, например, улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с другими антителами к C5 (например, экулизумабом), используемыми в терапевтических целях.

Антитела к C5 (или домены VH/VL, полученные из них), подходящие для применения в способах, описанных в данном документе, можно получать с применением способов, известных из уровня техники. В качестве альтернативы, можно использовать антитела к C5, известные из уровня техники. Также можно использовать антитела, которые конкурируют за связывание с C5 с любым из этих известных из уровня техники антител или антител, описанных в данном документе.

Иллюстративное антитело к C5 представляет собой равулизумаб, содержащий тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб (также известный как ULTOMIRIS<sup>®</sup>, BNJ441 и ALXN1210) описан в WO2015134894 и патенте США № 9079949, полные идеи которого настоящим включены посредством ссылки. Термины равулизумаб, BNJ441 и ALXN1210 в данном документе могут использоваться взаимозаменяемо, но все они относятся к одному и тому же антителу. Равулизумаб селективно связывается с белком C5 системы комплемента человека, ингибируя его расщепление на C5a и C5b в ходе активации системы комплемента. Данное ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 при сохранении проксимальных или ранних компонентов пути активации системы комплемента (например, C3 и C3b), существенных для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой

цепей или переменные области равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области равулизумаба, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области равулизумаба, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело BNJ421, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:20 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. BNJ421 (также известное как ALXN1211) описано в WO2015134894 и патенте США № 9079949, полные идеи которых настоящим включены посредством ссылки.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области BNJ421. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области BNJ421, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области BNJ421, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно.

Точные границы CDR определяют различным образом в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в пределах переменного домена легкой или тяжелой цепи определены в соответствии с Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях CDR могут называться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой или тяжелой цепи определены в соответствии с Chothia et al. (Nature, 342:877-83, 1989). Соответственно, данные области могут называться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления

положения CDR переменных областей легкой и тяжелой цепей могут быть определены посредством комбинированного определения Kabat и Chothia. В таких вариантах осуществления данные области могут называться "CDR согласно комбинированному определению Kabat и Chothia". В Thomas, C. et al. (Mol. Immunol., 33:1389-401, 1996) проиллюстрирована идентификация границ CDR согласно схемам нумерации Kabat и Chothia.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 7086, описанное в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH-область антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:27, и VL-область антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:28.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 8110, также описанное в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 8110. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 8110, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:35, и VL-область антитела 8110, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:36.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 305LO5, описанное в патенте США № 9765135. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:43, и VL-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:44.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело SKY59 (Fukuzawa, T. et al., Sci. Rep., 7:1080, 2017). В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:46.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей или тяжелую и легкую цепи антитела REGN3918 (см. патент США № 10633434). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность переменной области тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 49, и последовательность легкой цепи, представленную под SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность или состоящую из нее: GHIFSNIWIQ (SEQ ID NO:19). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит CDR2 тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность или состоящую из нее: EILPGSGHTEYTENFKD (SEQ ID NO:18). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность:

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
ILPGSGHTEY TENFKDRVIM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:12).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNWIYQQKP GKAPKLLIYG  
ATNLADGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK  
(SEQ ID NO:8).

Антитело к C5, описанное в данном документе, может в некоторых вариантах осуществления содержать вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная константная область Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или больше) аминокислотных замен относительно нативной константной области Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Замены могут обеспечивать повышение аффинности связывания антитела IgG, содержащего вариант константной области Fc, с

FcRn при pH 6,0 при сохранении зависимости взаимодействия от pH. Способы тестирования того, повышает ли одна или несколько замен в константной области Fc антитела аффинность константной области Fc к FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники и проиллюстрированы в демонстрационных примерах. См., например, WO2015134894 и патент США № 9079949, раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Замены, которые обеспечивают повышение аффинности связывания константной области Fc антитела к FcRn, известны из уровня техники и включают, например, (1) тройную замену M252Y/S254T/T256E (Dall'Acqua, W. et al., *J. Biol. Chem.*, 281:23514-24, 2006); (2) замены M428L или T250Q/M428L (Hinton, P. et al., *J. Biol. Chem.*, 279:6213-6, 2004; Hinton, P. et al., *J. Immunol.*, 176:346-56, 2006) и (3) замены N434A или T307/E380A/N434A (Petkova, S. et al., *Int. Immunol.*, 18:1759-69, 2006). Дополнительные пары замен: P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H (Datta-Mannan, A. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:1709-17, 2007), раскрытие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в аминокислотном положении 255 согласно EU на валин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в аминокислотном положении 309 согласно EU на аспарагин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в аминокислотном положении 312 согласно EU на изолейцин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в аминокислотном положении 386 согласно EU.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит не более 30 (например, не более 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2) аминокислотных замен, вставок или делеций относительно нативной константной области, из которой он был получен. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc характеризуется наличием одной или нескольких замен, выбранных из группы, состоящей из M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I и V308F. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc человека содержит метионин в положении 428 и аспарагин в положении 434 нативной константной области Fc IgG человека, в каждом случае согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит двойную замену 428L/434S, как описано, например, в патенте США № 8088376.

В некоторых вариантах осуществления точное местоположение данных мутаций может быть смещено относительно положения нативной константной области Fc человека в связи с конструированием антител. Например, двойная замена 428L/434S при использовании в химерном Fc IgG2/4 может соответствовать 429L и 435S, как в вариантах M429L и N435S, обнаруженных в равулизумабе и описанных в патенте США № 9079949,

раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области содержит замену в аминокислотном положении 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 или 436 (согласно нумерации EU) по сравнению с нативной константной областью Fc человека. В некоторых вариантах осуществления замена выбрана из группы, состоящей из метионина вместо глицина в положении 237; аланина вместо пролина в положении 238; лизина вместо серина в положении 239; изолейцина вместо лизина в положении 248; аланина, фенилаланина, изолейцина, метионина, глутамина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 250; фенилаланина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 252; треонина вместо серина в положении 254; глутаминовой кислоты вместо аргинина в положении 255; аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты или глутамина вместо треонина в положении 256; аланина, глицина, изолейцина, лейцина, метионина, аспарагина, серина, треонина или валина вместо пролина в положении 257; гистидина вместо глутаминовой кислоты в положении 258; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 265; фенилаланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 270; аланина или глутаминовой кислоты вместо аспарагина в положении 286; гистидина вместо треонина в положении 289; аланина вместо аспарагина в положении 297; глицина вместо серина в положении 298; аланина вместо валина в положении 303; аланина вместо валина в положении 305; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, аспарагина, пролина, глутамина, аргинина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 307; аланина, фенилаланина, изолейцина, лейцина, метионина, пролина, глутамина или треонина вместо валина в положении 308; аланина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина или аргинина вместо лейцина или валина в положении 309; аланина, гистидина или изолейцина вместо глутамина в положении 311; аланина или гистидина вместо аспарагиновой кислоты в положении 312; лизина или аргинина вместо лейцина в положении 314; аланина или гистидина вместо аспарагина в положении 315; аланина вместо лизина в положении 317; глицина вместо аспарагина в положении 325; валина вместо изолейцина в положении 332; лейцина вместо лизина в положении 334; гистидина вместо лизина в положении 360; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 376; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 380; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 382; аланина вместо аспарагина или серина в положении 384; аспарагиновой кислоты или гистидина вместо глицина в положении 385; пролина вместо глутамина в положении 386; глутаминовой кислоты вместо пролина в положении 387; аланина или серина вместо аспарагина в положении 389; аланина вместо серина в положении 424; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, аспарагина, пролина, глутамина, серина, треонина, валина,

триптофана или тирозина вместо метионина в положении 428; лизина вместо гистидина в положении 433; аланина, фенилаланина, гистидина, серина, триптофана или тирозина вместо аспарагина в положении 434 и гистидина вместо тирозина или фенилаланина в положении 436, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

Подходящие антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11. В качестве альтернативы, антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:20, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), которая составляет по меньшей мере 0,1 (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975) нМ. В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), которая составляет приблизительно 0,5 нМ. В некоторых вариантах осуществления  $K_D$  антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2) нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с C5 при pH 6,0 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с  $K_D$ , которая составляет приблизительно 22 нМ.

В других вариантах осуществления  $[(K_D \text{ антитела к C5 при pH 6,0 при } 25^\circ\text{C}) / (K_D \text{ антитела к C5 при pH 7,4 при } 25^\circ\text{C})]$  составляет более 21 (например, более 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 или 8000).

Способы определения того, связывается ли антитело с белковым антигеном, и/или аффинности антитела к белковому антигену известны из уровня техники. Связывание антитела с белковым антигеном, например, можно выявить и/или рассчитать количественно с применением разнообразных методик, таких как без ограничения вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, выявление посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, с помощью системы BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция и Пискатауэй, Нью-Джерси) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA; (Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols", Humana Press (ISBN: 1588290921); John, B. et al., J. Immunol. Meth., 160:191-8, 1993;

Jönsson, U. et al., *Ann. Biol. Clin.*, 51:19-26, 1993; Jönsson, U. et al., *Biotechniques*, 11:620-7, 1991). В дополнение, способы измерения аффинности (например, констант диссоциации и ассоциации) приведены в демонстрационных примерах.

Используемый в данном документе термин " $k_a$ " относится к константе скорости ассоциации антитела с антигеном. Термин " $k_d$ " относится к константе скорости диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген. Термин " $K_D$ " относится к равновесной константе диссоциации для взаимодействия антитело-антиген. Равновесная константа диссоциации выводится из соотношений кинетических констант скоростей  $K_D = k_d/k_a$ . Такие определения можно осуществлять, например, при 25°C или 37°C (см. демонстрационные примеры). Кинетика связывания антитела с C5 человека может быть определена, например, при pH 8,0, 7,4, 7,0, 6,5 и 6,0 посредством SPR на приборе BIAcore 3000 с применением способа захвата с использованием антител к Fc для иммобилизации антитела.

В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент блокируют расщепление C5 на C5a и C5b. Благодаря такому эффекту блокирования, например, провоспалительные эффекты C5a и образование мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 на поверхности клетки ингибируются.

Способы определения того, ингибирует ли конкретное антитело, описанное в данном документе, расщепление C5, известны из уровня техники. Ингибирование компонента C5 системы комплемента человека может снижать способность системы комплемента к клеточному лизису в биологических жидкостях организма субъекта. Такие уровни снижения способности системы комплемента, присутствующей в биологической(биологических) жидкости(жидкостях) организма, к лизису клеток можно измерить посредством способов, известных из уровня техники, таких как, например, посредством традиционного гемолитического анализа, такого как анализ гемолиза (Kabat and Mayer (ред.), "Experimental Immunochimistry, 2<sup>nd</sup> Edition," 135-240, Спрингфилд, Иллинойс, СС Thomas (1961), стр. 135-139), или традиционного варианта такого анализа, такого как способ с применением гемолиза куриных эритроцитов (Hillmen, P. et al., *N. Engl. J. Med.*, 350:552-9, 2004). Способы определения того, ингибирует ли соединение-кандидат расщепление C5 человека на формы C5a и C5b, известны из уровня техники (Evans, M. et al., *Mol. Immunol.*, 32:1183-95, 1995). Например, концентрацию и/или физиологическую активность C5a и C5b в биологической жидкости организма можно измерять посредством способов, известных из уровня техники. В случае C5b можно использовать гемолитические анализы или анализы растворимого C5b-9, как обсуждается в данном документе. Также можно применять другие анализы, известные из уровня техники. С применением анализов этих или других подходящих типов можно подвергать скринингу средства-кандидаты, способные ингибировать компонент C5 системы комплемента человека.

Иммунологические методики, такие как без ограничения ELISA, можно использовать для измерения концентрации белка C5 и/или его продуктов расщепления для

определения способности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибировать преобразование C5 в биологически активные продукты. В некоторых вариантах осуществления измеряют образование C5a. В некоторых вариантах осуществления для выявления образования MAC применяют антитела, специфические к неоэпиту C5b-9.

Гемолитические анализы можно применять для определения ингибирующей активности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении активации системы комплемента. Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного классическим путем активации системы комплемента, в тестируемом растворе сыворотки крови *in vitro*, например, в качестве клеток-мишеней используют эритроциты овцы, покрытые гемолизином, или куриные эритроциты, сенсibiliзированные антителами к куриным эритроцитам. Процент лизиса подвергали нормализации, рассматривая 100% лизис как эквивалентный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления система комплемента активируется по классическому пути антителом IgM человека, например, используемым в наборе для активации системы комплемента по классическому пути Wieslab<sup>®</sup> (Wieslab<sup>®</sup> COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии антитела IgM человека. Образующееся количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным субстратом и измерения поглощения при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления тестируемая сыворотка крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5.

Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного альтернативным путем, в качестве клеток-мишеней можно использовать несенсибилизированные эритроциты кролика или морской свинки. В некоторых вариантах осуществления тестируемый раствор сыворотки крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5. Процент лизиса подвергали нормализации, рассматривая 100% лизис как эквивалентный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления система комплемента активируется по альтернативному пути молекулами липополисахаридов, например, используемыми в наборе для активации системы комплемента по альтернативному пути Wieslab<sup>®</sup> (Wieslab<sup>®</sup> COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии липополисахарида. Образующееся количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным субстратом и измерения флуоресценции при соответствующей длине волны. В качестве контроля

тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления активность C5 или ее ингибирование оценивают количественно с применением анализа CH50eq. Анализ CH50eq представляет собой способ измерения общей активности системы комплемента, активируемой по классическому пути, в сыворотке крови. Данный тест представляет собой анализ лизиса, в котором используют эритроциты, сенсibilизированные антителами, в качестве активатора системы комплемента по классическому пути и различные разбавления тестируемой сыворотки крови для определения количества, необходимого для обеспечения 50% лизиса (CH50). Процентную степень гемолиза можно определить, например, с помощью спектрофотометра. Анализ CH50eq обеспечивает косвенную меру образования терминального комплекса системы комплемента (ТСС), поскольку сам ТСС непосредственно отвечает за измеряемую степень гемолиза. Анализ известен и обычно практикуется специалистами в данной области техники. Вкратце, для активации системы комплемента по классическому пути неразбавленные образцы сыворотки крови (например, восстановленные образцы сыворотки крови человека) добавляют в ячейки микропланшета, содержащие эритроциты, сенсibilизированные антителами, с получением таким образом ТСС. Затем активированные образцы сыворотки крови разбавляют в ячейках микропланшета, которые покрыты реагентом для захвата (например, антителом, которое связывается с одним или несколькими компонентами ТСС). ТСС, присутствующий в активированных образцах, связывается с моноклональными антителами, покрывающими поверхность ячеек микропланшета. Ячейки промывают и в каждую лунку добавляют реагент для выявления, который содержит выявляемую метку и распознает связанный ТСС. Выявляемая метка может представлять собой, например, флуоресцентную метку или ферментативную метку. Результаты анализа выражают в единицах эквивалентов CH50 на миллилитр (ед. экв. CH50/мл).

Ингибирование, например, в той мере, в какой оно относится к активности терминальных компонентов системы комплемента, включает по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) снижение активности терминальных компонентов системы комплемента, например, в гемолитическом анализе или анализе CH50eq по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в сходных условиях и при эквимоллярной концентрации. Значительное ингибирование в контексте данного документа относится к ингибированию указанной активности (например, активности терминальных компонентов системы комплемента) на по меньшей мере 40% (например, по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с CDR экулизумаба (т. е. SEQ ID NO: 1-6), но при этом сохраняет по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 31, 32, 33,

34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) от ингибирующей активности экулизумаба в отношении системы комплемента в гемолитическом анализе или анализе CH50eq.

Антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим по меньшей мере 20 дней (например, по меньшей мере 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 дней). В другом варианте осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим по меньшей мере 40 дней. В другом варианте осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим примерно 43 дня. В другом варианте осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется периодом полужизни в сыворотке крови человека, составляющим 39-48 дней. Способы измерения периода полужизни антитела в сыворотке крови известны из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, характеризуются периодом полужизни в сыворотке крови, на по меньшей мере 20% (например, по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400 или 500%) превышающим период полужизни экулизумаба в сыворотке крови, например, при измерении в одной из модельных систем на мышах, описанных в демонстрационных примерах (например, в модельной системе на мышах с дефицитом C5/NOD/SCID или мышах, трансгенных по hFcRn).

В одном варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и антитело, описанное в данном документе. Термин "связывается с тем же эпитопом" в отношении двух или более антител означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом из аминокислотных остатков, определяемым посредством данного способа. Методики определения того, связываются ли антитела с тем же эпитопом на C5, что и антитело, описанное в данном документе, включают, например, способы картирования эпитопов, такие как рентгеновские анализы кристаллов комплексов антиген:антитело и масс-спектрометрия водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Другие способы обеспечивают мониторинг связывания антитела с пептидными фрагментами антигена или мутантными вариантами антигена, где утрата связывания вследствие модификации аминокислотного остатка в пределах последовательности антигена часто считается указанием на компонент эпитопа. В дополнение, также можно применять способы вычислительной комбинаторики для картирования эпитопов. В основе этих способов лежит способность антитела, представляющего интерес, к аффинному выделению специфических коротких пептидов из комбинаторных фаг-дисплейных библиотек пептидов. Ожидается, что антитела, содержащие одинаковые последовательности VH и VL или одинаковые последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, связываются с одним и тем же эпитопом.

Антитела, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью", относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. То, конкурируют ли два антитела друг с другом за связывание с мишенью, т. е. то, ингибирует ли одно антитело связывание другого антитела с мишенью и в какой степени это происходит, можно определить с применением известных экспериментов по конкуренции. В определенных вариантах осуществления антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует его связывание с мишенью на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. Уровень ингибирования или конкуренции может отличаться в зависимости от того, какое антитело представляет собой "блокирующее антитело" (т. е. антитело, которое инкубируется с мишенью первым). Например, конкурирующие антитела могут связываться с тем же эпитопом, перекрывающимся эпитопом или смежными эпитопами (например, как свидетельствует стерическое несоответствие).

Антитела к С5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, применяемые в способах, описанных в данном документе, могут быть получены с применением разнообразных методик, известных из уровня техники. Моноклональные антитела могут быть получены посредством различных методик, известных специалистам в данной области техники. Вкратце, клетки селезенки животного, иммунизированного требуемым антигеном, подвергают иммортализации, обычно путем слияния с клеткой миеломы (Köhler, G. & Milstein, C., Eur. J. Immunol., 6:511-9, 1976)). Способы иммортализации включают трансформацию с помощью вируса Эпштейна-Барр, онкогенов или ретровирусов или других способов, известных из уровня техники. Колонии, возникающие из отдельных иммортализованных клеток, подвергают скринингу в отношении продуцирования антител требуемой специфичности и аффинности к антигену, а выход моноклональных антител, продуцируемых такими клетками, можно усилить с помощью различных методик, включая инъекцию в брюшную полость хозяина, относящегося к позвоночным. В качестве альтернативы, могут быть выделены последовательности ДНК, которые кодируют моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, посредством скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека (Huse, W. et al., Science, 246:1275-81, 1989).

В некоторых вариантах осуществления антитело к С5 не предусматривает экулизумаб (SOLIRIS®) или его антигенсвязывающий фрагмент (например, содержащий определяющие комплементарность области тяжелой и легкой цепей (HCDR<sub>1-3</sub> и LCDR<sub>1-3</sub> соответственно) экулизумаба). В некоторых вариантах осуществления антитело к С5 не представляет собой биоаналог экулизумаба (SOLIRIS®), например, антитело ABP 959 (изготовленное Amgen Inc., США), ELIZARIA® (изготовленное Generium JNC, Россия) или SB12 (изготовленное Samsung Bioepis, Инчхон, Южная Корея).

### III. Композиции

Также в данном документе предусмотрены композиции, содержащие антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления композиция

содержит антитело к C5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в вариабельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в вариабельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно.

Композиции могут быть составлены в виде фармацевтического раствора, например, для введения субъекту для лечения C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN. Фармацевтические композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым возможным растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, антибактериальным и противогрибковым средствам, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые являются физиологически совместимыми, и предусматривает их. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемую соль, например соль присоединения кислоты или соль присоединения основания, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиции могут быть составлены в соответствии со стандартными способами. Получение фармацевтических составов является общепризнанной областью техники (см., например, Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20-е издание, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7-е издание, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); и Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association", 3-е издание (ISBN: 091733096X)). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде буферного раствора с подходящей концентрацией и быть подходящей для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения в течение периода до 2 лет (например, в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1½ года или 2 лет) при 2-8°C (например, 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

Фармацевтические композиции могут находиться в различных формах. Данные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма частично зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического

применения. Композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, например, могут находиться в форме растворов для инъекций или инфузий. Соответственно, композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, путем внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). Термины "парентеральное введение", "вводимый парентерально" и другие грамматически эквивалентные выражения, используемые в данном документе, относятся к способам введения, отличным от энтерального и наружного введения, осуществляемым обычно путем инъекции, и включают без ограничения внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную, интрацеребральную, внутрочерепную, интракаротидную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, для применения в лечении C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека, где эффективное количество предусматривает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

- (a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;
- (b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или
- (c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент

дополнительно вводят:

- (a) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40

или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих HCDR1-3, предусматривающие SEQ ID NO:19, 18 и 3, и LCDR1-3, предусматривающие SEQ ID NO: 4, 5 и 6, для применения в лечении C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека, где антитело к C5 дополнительно содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, содержащих HCDR<sub>1-3</sub> и LCDR<sub>1-3</sub> равулизумаба, для применения в лечении C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека.

#### IV. Способы

В данном документе предусмотрены способы лечения C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретной клинической схемой введения доз (например, при определенном количестве доз и в соответствии с конкретной схемой введения доз).

В одном варианте осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления, например, 900 мг, 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 2700 мг или 3900 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления 900 мг, 3000 мг или 5400 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления схемы введения доз отрегулированы для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий

фрагмент вводят в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления лечение (например, цикл введения) составляет 26 недель. В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят однократно в дни 1, 15, 71, 127 и 183 (например, цикла введения). В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение периода до двух лет (например, в дозе 900 мг, 2400 мг, 2700 мг или 3000 мг).

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает дополнительное введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(a) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В одном варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой LN. В другом варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой IgAN.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным

GN, при этом способ включает дополнительное введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(a) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В одном варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой LN. В другом варианте осуществления C5-опосредованный GN представляет собой IgAN.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные

под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

(а) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с C5-опосредованным GN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

(а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или

больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с LN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с иммуноглобулин-А-

нефропатией (IgAN), при этом способ включает введение пациенту (например, во

время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN,

при этом способ включает введение пациенту (например, во время цикла введения) эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3

соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID

NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается

с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит

замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где

антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает дополнительное введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(a) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

(a) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ лечения пациента-человека с IgAN, при этом способ включает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

(a) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом, и промежуток времени от введения пациенту последней дозы экулизумаба до дня 1 (например, цикла введения) составляет две недели или больше.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом, и промежуток времени от введения пациенту последней дозы экулизумаба до дня 1 (например, цикла введения) составляет две недели или больше.

В другом варианте осуществления пациент является пациентом с IgAN, которого ранее лечили с помощью лекарственного препарата, ингибирующего ренин-ангиотензиновую систему (RAS), такого как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, в изготовлении композиции, например фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека, где эффективное количество предусматривает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент

дополнительно вводят:

(a) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг

или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих HCDR1-3, предусматривающие SEQ ID NO:19, 18 и 3, и LCDR1-3, предусматривающие SEQ ID NO: 4, 5 и 6, в изготовлении композиции, например фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека, где антитело к C5 дополнительно содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU. В частности, настоящее изобретение относится к применению эффективного количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента, например, содержащих HCDR1-3 и LCDR<sub>1-3</sub> равулизумаба, в изготовлении композиции, например фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента-человека.

#### V. Исходы

В данном документе предусмотрены способы лечения C5-опосредованного GN, включая LN и/или IgAN, у пациента, включающие введение пациенту антитела к C5.

Симптомы LN включают без ограничения, например, пенистую мочу (вследствие протеинурии, избытка белка в моче), отек (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), высокое кровяное давление (гипертензию), воспаление почки, патологию почки, боль в суставах или их опухание, мышечную боль, лихорадку неизвестного происхождения, высокие уровни креатинина в крови и/или красную сыпь (например, часто на лице, на носу и щеках, иногда называемую сыпью в форме бабочки из-за ее формы).

Симптомы IgAN включают без ограничения, например, гематурию (кровь в моче, которая может придавать ей розовый, темно-коричневый цвет или цвет колы), отек (например, в руках, голеностопных суставах или ступнях), боль в боковой части спины (боль в боку), высокое кровяное давление (гипертензию) и/или пенистую мочу (вследствие протеинурии, избытка белка в моче).

В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, поддерживается минимальная концентрация антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющая по меньшей мере 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления у пациентов, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, поддерживается минимальная концентрация антитела к C5 или его антигенсвязывающего

фрагмента в сыворотке крови, составляющая по меньшей мере 175 мкг/мл или больше.

В одном варианте осуществления пациенты, которых лечили в соответствии с раскрытыми способами, характеризуются концентрацией свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В одном варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров повреждения почек, выбранных из группы, состоящей из CD163, MCP-1 и EGF.

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из sC5b-9, фактора Va, фактора Vb, C5a, C3c, C3, C4d, CD68, пропердина, компонента 9 системы комплемента [C9], C1q, C5aR и креатинина.

В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению уровня сывороточного альбумина по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению уровня протеинурии по сравнению с исходным уровнем. В другом варианте осуществления до лечения у пациента наблюдается расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющая 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или больше, и протеинурия. В другом варианте осуществления протеинурия у пациента с LN характеризуется соотношением белок:креатинин в моче (UPCR), составляющим 1 г/г или больше, определенным по одному 24-ч сбору мочи. В другом варианте осуществления протеинурия у пациента с IgAN характеризуется средним содержанием белка, составляющим 1 г/24 ч или больше, определенным по 2 валидным 24-часовым сборам. В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению уровня протеинурии на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% по сравнению с исходным уровнем. В другом варианте осуществления уменьшение уровня протеинурии по сравнению с исходным уровнем происходит через 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 14 недель, 16 недель, 18 недель, 20 недель, 22 недели, 24 недели, 26 недель, 28 недель или 30 недель после лечения. В другом варианте осуществления уровень протеинурии измеряют с использованием полного 24-часового сбора мочи.

В другом варианте осуществления у пациента с LN по сравнению с исходным уровнем лечение приводит к уменьшению или устранению одного или нескольких следующих симптомов: пенистой мочи, протеинурии, отека, высокого кровяного давления, воспаления почки, патологии почки, боли в суставах, опухания суставов, мышечной боли, лихорадки неизвестного происхождения, высоких уровней креатинина в крови и/или красной сыпи.

В другом варианте осуществления лечение осуществляют у пациента с LN, имеющего активное обострение до лечения.

В другом варианте осуществления лечение приводит к полному почечному ответу (CRR) у пациента с LN. В другом варианте осуществления CRR включает:

(a) снижение среднего значения соотношения белок:креатинин в моче (UPCR)  $\leq$  до 0,5 г/г, определенное на основе двух 24-часовых сборов мочи;

(b) расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; и

(c) отсутствие неэффективности лечения.

В другом варианте осуществления лечение приводит к частичному почечному ответу (PRR) у пациента с IgAN. В другом варианте осуществления PRR предусматривает:

(a) снижение UPCR на  $>$  чем 50% по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего двух 24-часовых сборов мочи;

(b) расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; и

(c) отсутствие неэффективности лечения.

В другом варианте осуществления лечение обеспечивает предупреждение обострения волчаночного нефрита у пациента с LN, где:

(a) обострение волчаночного нефрита у пациента, у которого был достигнут CRR, представляет собой воспроизводимый рецидив протеинурии с уровнем 1 г/г или больше; и

(b) обострение волчаночного нефрита у пациента, у которого не был достигнут CRR, представляет собой:

(i) воспроизводимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови с превышением исходного уровня на  $>$  чем 25% или выше верхнего предела нормального уровня, включая любое из следующего:

a. воспроизводимая протеинурия с превышением исходного уровня на 75% или больше;

b. ухудшение признаков активного воспаления мочевыводящих путей по данным микроскопии осадка мочи по сравнению с исходным уровнем, определенное по повышению значения RBC/поле зрения микроскопа под большим увеличением (hpf), составляющему 5 или больше, или появлению новых цилиндров из RBC (исходя из результатов местной лаборатории, полученных для по меньшей мере 2 образцов); и/или

c. наличие LN с активностью класса III или IV, продемонстрированное при вновь проведенной биопсии почки после биопсии, применяемой для оценки соответствия критериям включения в исследование;

(ii) воспроизводимое двукратное увеличение значения UPCR, определенное при сравнении значения для 24-часового сбора мочи и наименьшего предыдущего значения, полученного после первой дозы антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В другом варианте осуществления лечение обеспечивает предупреждение внепочечного обострения SLE у пациента с LN, где внепочечное обострение SLE предусматривает повышение индекса активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA) (SLEDAI-2K) на 4 балла или больше, которое происходит не по причине протеинурии, гематурии, наличия клеточных цилиндров в моче, гипокомплементемии или повышения уровня антитела к двухнитевой ДНК (антитела к dsDNA).

В другом варианте осуществления лечение приводит к частичной ремиссии (PR) у пациента с IgAN. В другом варианте осуществления PR предусматривает среднее значение протеинурии, составляющее менее 1 г/24 часа, определенное на основе 2 валидных 24-часовых сборов мочи.

В другом варианте осуществления лечение у пациента с IgAN по сравнению с исходным уровнем приводит к уменьшению или устранению одного или нескольких из следующих симптомов: гематурии, темно-коричневой мочи или мочи цвета колы, отека, боли в боку, гипертензии, пенистой мочи и/или протеинурии.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению качества жизни пациента, определенному согласно Европейскому опроснику качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L) и/или общей шкале краткой формы (36) опросника состояния здоровья (SF-36) (например, для пациента с LN и/или IgAN).

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению качества жизни пациента, определенному по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости (например, для пациента с LN).

В другом варианте осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению нежелательных явлений.

#### VI. Наборы и стандартные лекарственные формы

Также в данном документе предусмотрены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию, содержащую антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, такое как равулизумаб или BNJ421, и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в предшествующих способах. Наборы необязательно также могут содержать инструкции, например, содержать схемы введения, позволяющие практикующему специалисту (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить композицию, содержащуюся в них, для введения композиции пациенту с C5-опосредованным GN (например, LN и/или IgAN). Набор также может содержать шприц.

Необязательно, наборы содержат несколько упаковок однократных доз фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, для однократного введения в

соответствии со способами, предусмотренными выше. Приборы или устройства, необходимые для введения фармацевтической(фармацевтических) композиции(композиций), также могут быть включены в наборы. Например, набор может содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих определенное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления набор для лечения C5-опосредованного GN (например, LN и/или IgAN) у пациента-человека содержит: (а) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(d) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(е) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(f) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

Следующие примеры являются лишь иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом, поскольку многие изменения и эквиваленты станут очевидными специалистам в данной области после прочтения настоящего изобретения. Содержимое всех литературных источников, записей в Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых во всей настоящей заявке, явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

#### ПРИМЕР

**ПРИМЕР 1. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности равулизумаба у взрослых участников с пролиферативным волчаночным нефритом (LN) или иммуноглобулин-А-нефропатией (IgAN)**

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 (называемое "Исследование ALXN1210 NEPH 202") равулизумаба в дополнение к фоновой терапии в соответствии со стандартным лечением проводят с участием 120 взрослых участников (возрастом от 18 до 75) либо с LN, либо с IgAN, как рассмотрено ниже и дополнительно подробно описано в примере 2. Дизайн исследования для когорты LN представлен на **фиг. 1**. Дизайн исследования для когорты IgAN представлен на **фиг. 2**.

#### 1. Цели

Первичной целью исследования для обеих когорт является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо для снижения протеинурии у взрослых участников с LN или IgAN. Для данной цели оценку осуществляют на основе процентного изменения уровня протеинурии относительно исходного уровня к неделе 26 (на основе 24-ч сбора(сборов) мочи в каждый момент времени).

Вторичной целью для обеих когорт является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо для улучшения показателей функции почек у взрослых участников с LN или IgAN (например, посредством (1) процентного изменения уровня протеинурии относительно исходного уровня к неделе 50 (на основе 24-ч сбора(сборов) мочи в каждый момент времени), (2) процентной доли участников с уменьшением уровня протеинурии на  $> 30\%$  и  $> 50\%$  в неделю 26 и неделю 50 по сравнению с исходным уровнем (на основе 24-ч сбора(сборов) мочи в каждый момент времени), (3) изменения eGFR относительно исходного уровня в неделю 26 и неделю 50, и (4) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня концентраций C3 и C4 в сыворотке крови в неделю 26 и неделю 50).

Вторичной целью для когорты LN является только оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо для улучшения показателей функции почек у взрослых участников с LN (например, посредством (1) процентной доли участников, соответствующих критериям CRR, в неделю 26 и неделю 50, (2) процентной доли участников, соответствующих критериям PRR, в неделю 26 и неделю 50, (3) времени до

достижения UPCr, составляющего более 0,5 г/г, измеренного в образце разовой порции мочи, (4) процентной доли участников, достигающих снижения дозы кортикостероидов до 7,5 мг/день в недели 14, 26 и 50, (5) процентной доли участников с обострением волчаночного нефрита до недели 50, (6) процентной доли участников с внепочечным обострением SLE до недели 50, (7) процентной доли участников с неэффективностью лечения до недели 50 и (8) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня содержания сывороточного альбумина в неделю 26 и неделю 50.

Вторичной целью для когорты IgAN является только оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо в отношении показателей функции почек у взрослых участников с IgAN (например, посредством процентной доли участников, соответствующих критериям частичной ремиссии в неделю 26 и неделю 50).

Цели в отношении РК/PD/иммуногенности для обеих когорт включают характеристику РК/PD равулизумаба у взрослых участников с LN или IgAN (например, посредством (1) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня концентраций общего C5 и свободного C5 с течением времени и (2) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня концентраций равулизумаба с течением времени), а также характеристику потенциала иммуногенности равулизумаба у взрослых участников с LN или IgAN (например, частоту возникновения ADA с течением времени).

Целью в отношении безопасности для обеих когорт является характеристика безопасности и переносимости равулизумаба у взрослых участников с LN или IgAN (например, посредством частоты возникновения АЕ и SAE с течением времени).

Исследовательские цели для обеих когорт включают: (1) оценку эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо в отношении гематурии у взрослых участников с LN или IgAN (например, эффекта в отношении гематурии, измеренного с помощью абсолютного значения и изменения относительно исходного уровня RBC в моче относительно исходного уровня для недели 26 и недели 50 и процентной доли участников с уровнем RBC, составляющим 10 или больше), (2) оценку качества жизни на основе сообщаемых участниками исходов у взрослых участников с LN или IgAN на основе лечения равулизумабом по сравнению с плацебо (например, изменения относительно исходного уровня SF-36 в неделю 26 и неделю 50 и изменения относительно исходного уровня EQ-5D-5L в неделю 26 и неделю 50), (3) оценку биомаркеров системы комплемента и аутоиммунных биомаркеров у взрослых участников с LN или IgAN (например, абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня уровней биомаркеров в крови, моче и ткани почки в неделю 26 и неделю 50).

Исследовательские цели для когорты LN включают только (1) оценку эффективности равулизумаба в исследовательских конечных точках эффективности (например, времени до достижения CRR и PRR (с применением UPCr разовой порции мочи), процентной доли участников с полным почечным ответом в неделю 26 и неделю 50 (CRR и PRR), и времени до снижения UPCr на > чем 50% относительно исходного уровня (с применением UPCr разовой порции мочи)), (2) оценку качества жизни на основе

сообщаемых участниками исходов (изменение баллов относительно исходного уровня по шкале FACIT для показателя утомляемости в неделю 26 и неделю 50) и (3) оценку эффективности равулизумаба в других исследовательских конечных точках (абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня содержания антител к dsDNA и к С1q в неделю 26 и неделю 50 и гистологических изменений относительно исходного уровня к неделе 50).

Исследовательские цели для когорты IgAN включают только оценку эффективности равулизумаба в исследовательских конечных точках эффективности (угол наклона для прямой, построенной по значениям eGFR, рассчитанным относительно исходного уровня для недели 26 и недели 50).

## 2. Общий дизайн

Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 равулизумаба в дополнение к фоновой терапии в соответствии со стандартным лечением у взрослых участников (возрастом от 18 до 75 лет) либо с волчаночным нефритом (LN), либо с IgAN. Все участники не подвергались лечению ингибиторами системы комплемента и имели диагноз либо LN с активным обострением, либо IgAN, основанный на результатах биопсии почки, eGFR  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и протеинурию [определенную как соотношение белок:креатинин в моче (UPCR)  $\geq 1$  г/г, определенное по одному 24-ч сбору мочи (когорта LN), или в виде среднего содержания белка  $\geq 1$  г/24-ч, определенного по 2 валидным 24-ч сборам (когорта IgAN)]. Участников в когорте IgAN лечили стабильными максимально переносимыми дозами лекарственных препаратов, ингибирующих RAS, и осуществляли контроль в отношении стабильности кровяного давления ( $< 140/90$  мм рт. ст.) в течение  $\geq 3$  месяцев до скрининга.

Исследование состоит из периода скрининга, составляющего вплоть до 6 недель, 26-недельного периода первоначальной оценки, 24-недельного дополнительного периода и 36-недельного периода последующего наблюдения после лечения. Таким образом, общая продолжительность лечения составляет 50 недель, и общая продолжительность исследования составляет до 86 недель.

Пациенты проходят скрининг в отношении соответствия критериям включения в исследование в течение вплоть до 6 недель во время периода скрининга. Примерно 120 взрослых участников либо с LN, либо с IgAN включены в исследование. Для каждой когорты заболевания 60 участников произвольным образом распределены в соотношении 2:1 для получения равулизумаба или плацебо (40 - равулизумаб, 20 - плацебо). Стратификацию при рандомизации для участников в когорте LN осуществляют в зависимости от того, было ли индукционное лечение кортикостероидами начато до проведения скрининга или во время периода скрининга, и для участников в когорте IgAN - по среднему значению протеинурии (от 1 до 2 г/день и  $> 2$  г/день), определенному по 2 валидным 24-ч сборам мочи во время периода скрининга.

Для участников в когорте LN все скрининговые лабораторные оценки проводят как

можно быстрее после подписания формы информированного согласия (ICF). Всех участников в когорте LN рандомизируют как можно быстрее после подтверждения соответствия требованиям включения в исследование.

Требуется, чтобы все участники были вакцинированы против менингококка, однако в случае участников в когорте IgAN все усилия должны быть приложены, чтобы серия вакцинации против менингококка началась за по меньшей мере 14 дней до рандомизации, чтобы избежать профилактики антибиотиками и минимизировать потенциальный запуск врожденного иммунитета с возможными эффектами в отношении протеинурии и гематурии.

Во время периода первоначальной оценки все участники получают рассчитанную на вес нагрузочную дозу равулизумаба или плацебо в день 1, затем рассчитанные на вес поддерживающие дозы равулизумаба или плацебо в день 15 и затем q8w в последующий период (см. таблицу 2). Все участники получают фоновую терапию в соответствии со стандартным лечением для участников с LN и IgAN на протяжении исследования.

Во время 24-недельного дополнительного периода участники продолжают получать исследуемое лекарственное средство (равулизумаб или плацебо):

1. Участники в когорте LN продолжают получать свое назначенное при рандомизации исследуемое лекарственное средство (равулизумаб или плацебо) q8w до конца дополнительного периода.

2. Участники в когорте IgAN, рандомизированные в группу плацебо, начинают получать замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба в неделю 26 и затем введение немаскированных рассчитанных на вес доз равулизумаба q8w до конца дополнительного периода.

3. Участники в когорте IgAN, рандомизированные в группу равулизумаба, получают замаскированную дозу 900 мг равулизумаба и затем введение немаскированных рассчитанных на вес доз равулизумаба q8w до конца дополнительного периода.

Во время 36-недельного периода последующего наблюдения после лечения участники продолжают получать стандартное лечение по усмотрению исследователя и подлежат мониторингу в отношении клинических явлений, представляющих интерес, и функции почек.

Все участники, включая участников, которые досрочно прекратил получать исследуемое лекарственное средство, подлежат наблюдению в отношении безопасности в течение периода до 8 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Окончание исследования определяют как последний визит последнего участника в периоде последующего наблюдения после лечения.

Чтобы удостовериться в соответствии схемы введения доз, независимый клинический фармацевт проводит промежуточный анализ фармакокинетики (PK)/фармакодинамики (PD) для подтверждения доз. Промежуточный PK проводят с применением маскированных данных PK/PD от первых 10 участников, подвергнутых лечению равулизумабом (минимум 3 участника в каждой когорте, выделенной исходя из

заболевания). В случае регулировок дозы участников, которых лечили с применением предыдущей дозы, переводили на новую дозу и продолжали лечение в рамках исследования, но исключали из первичного анализа эффективности. Участники для замены могут быть включены в испытание для сохранения силы исследования.

### 3. Критерии включения и исключения

Чтобы соответствовать требованиям для участия в исследовании, участники в обеих когортах должны соответствовать всем перечисленным ниже критериям:

1. участники должны быть возрастом от  $\geq 18$  до  $\leq 75$  во время подписания информированного согласия;

2. вес тела составляет  $\geq 40$  кг при скрининге;

3. мужчина или женщина; участники-женщины, способные к деторождению, участники-мужчины и участники-мужчины с партнерами-женщинами, способными к деторождению, должны следовать руководству по контрацепции, приведенному в протоколе;

4. способность предоставить информированное согласие;

5. с целью снижения риска менингококковой инфекции (*N. meningitidis*), все участники должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции из серогрупп А, С, W, Y и B в пределах 3 лет до или во время рандомизации в соответствии с национальными/местными руководствами; участники, которые не соответствуют данному требованию, вакцинируются против менингококковой инфекции до рандомизации в соответствии с национальными/местными руководствами и получают профилактические антибиотики в течение по меньшей мере 2 недель после менингококковой вакцинации, если рандомизация происходит через  $< 2$  недели после начальной вакцинации;

6. все участники также должны получить вакцинации от *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae* до рандомизации, если ранее не были вакцинированы, в соответствии с действующими в настоящее время национальными/местными руководствами по вакцинации;

7. должно быть доступно полученное на месте гистопатологическое заключение по биопсии, которое использовали для постановки диагноза; и

8. участники, принимающие ингибиторы SGLT-2 (например, эмпаглифлозин), должны принимать стабильную дозу в течение  $\geq 3$  месяцев без планируемого изменения дозы во время исследования.

В дополнение, чтобы быть включенным в когорту LN, участник должен соответствовать следующим критериям:

1. клинический диагноз SLE согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR) и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) от 2019 года;

2. диагноз согласно пересмотренной классификации ISN/RPS от 2018 года (активный фокальный или диффузный пролиферативный LN класса III или IV, подтвержденный с помощью биопсии, полученной за  $\leq 6$  месяцев до скрининга или во время периода скрининга; участники могут одновременно демонстрировать наличие

заболевания класса V; в исследование могут быть включены участники с заболеванием de novo или рецидивирующим заболеванием;

3. клинически активный LN, для которого при скрининге требовалось индукционное лечение иммунодепрессантами или таковое получалось, - по усмотрению исследователя; и

4. протеинурия с UPCr  $\geq 1$  г/г, полученным на основе одного 24-часового сбора мочи во время периода скрининга.

В дополнение, для включения в когорту IgAN участник должен соответствовать следующим критериям:

1. диагноз первичной IgAN, поставленный на основе данных биопсии почки, полученных в любое время до или во время периода скрининга;

2. среднее значение протеинурии  $\geq 1$  г/день, определенное по 2 полным и валидным 24-часовым сборам мочи во время периода скрининга;

3. наличие гематурии, определенной как наличие крови на уровне 1+ в анализе мочи с помощью тест-полоски или наличие  $\geq 10$  красных кровяных клеток (RBC)/hpf при микроскопии осадка мочи (проведенных местной лабораторией);

4. соответствие требованию о лечении с помощью стабильной и оптимальной дозы ингибиторов RAS, включая максимальную разрешенную или переносимую дозу ингибитора ACE и/или блокатора рецептора ангиотензина, в течение  $\geq 3$  месяцев до скрининга без ожидаемого изменения дозы во время исследования; и

5. контролируемое и стабильное кровяное давление на протяжении последних 3 месяцев, составляющее  $< 140/90$  мм рт. ст.

Участники из обеих когорт исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из перечисленных ниже критериев:

1. расчетная GFR  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> во время скрининга, рассчитанная с помощью СКД-EPI;

2. интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия, гломерулярный склероз или серповидное образование в канальцах, степень которых составляет 50% или больше, при последней биопсии почки, полученной до или во время периода скрининга;

3. сопутствующее значимое заболевание почек, отличное от LN или IgAN, определенное при последней биопсии, осуществленной до или во время периода скрининга;

4. трансплантация почки в анамнезе или планируемая трансплантация почки во время периода лечения;

5. трансплантация цельного органа (сердца, легкого, тонкой кишки, поджелудочной железы или печени) или костного мозга в анамнезе; или планируемая трансплантация во время периода лечения;

6. спленэктомия или функциональная аспления;

7. медицинское(медицинские) или психологическое(психологические) состояние(состояния) или фактор риска, о наличии которых известно, которые по мнению

исследователя могут препятствовать полноценному участию участника в исследовании, создают какой-либо дополнительный риск для участника или искажают оценку участника или результат исследования;

8. злоупотребление наркотическими средствами или алкоголем или зависимость от них, о которых известно или которые предполагаются, в течение 1 года до начала периода скрининга;

9. злокачественные новообразования в анамнезе в пределах 5 лет до скрининга, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ*, которые были подвергнуты лечению без признаков рецидива;

10. вирусная инфекция, представляющая собой гепатит В или С, в анамнезе, о которой известно;

11. инфекция, обусловленная HIV (подтвержденная наличием антитела к HIV типа 1 или типа 2 [HIV 1, HIV 2]), в анамнезе, о которой известно;

12. недостаточность костного мозга с абсолютным количеством нейтрофилов  $< 1,3 \times 10^3$ /мкл; тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $< 50000$ /мм<sup>3</sup>);

13. активная системная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в пределах 14 дней до рандомизации;

14. инфекция, обусловленная *N. meningitidis*, в анамнезе;

15. неспособность принимать или переносить средства фоновой терапии в соответствии со стандартным лечением;

16. получение биологического средства, включая без ограничения белимуаб или ритуксимаб, за  $\leq 6$  месяцев до скрининга;

17. получение когда-либо ранее ингибитора системы комплемента (например, экулизумаба);

18. участие в другом испытании исследуемого лекарственного средства или исследуемого устройства в пределах 30 дней до начала приема исследуемого лекарственного средства в день 1 в данном исследовании или в пределах 5 периодов полужизни данного исследуемого продукта, в зависимости от того, что больше; или

19. беременность, кормление грудью или намерение забеременеть в течение исследования.

В дополнение, участники из когорты LN исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из перечисленных ниже критериев:

1. участники, которые получили любое из следующих средств лечения после получения у них соответствующих критериям результатов биопсии почки, применяемой для оценки соответствия критериям включения в исследование: циклофосфамид за  $\leq 6$  месяцев до скрининга, ингибиторы кальциневрина за  $\leq 3$  месяцев до скрининга, кумулятивную IV дозу метилпреднизолона  $> 3$  г, микофенолата мофетил  $> 2$  г/день (или эквивалент) в течение  $\geq 4$  последовательных недель или кортикостероиды для перорального применения  $\geq 0,5$  мг/кг/день в течение  $\geq 4$  последовательных недель;

2. не поддающаяся контролю гипертензия (систолическое кровяное давление  $> 160$

или диастолическое кровяное давление  $> 110$  мм рт. ст.) при 2 или больше измерений во время периода скрининга; или

3. клинически активные связанные с SLE энцефалит, судорожные приступы, перикардит, инсульт или инсультный синдром, требующие лечения.

В дополнение, участники из когорты IgAN исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из перечисленных ниже критериев:

1. диагноз быстрого прогрессирующего гломерулонефрита, как измерено посредством потери eGFR, составляющей  $\geq 30\%$  в течение периода 3 месяцев, до или во время периода скрининга;

2. варианты вторичной этиологии IgAN (например, SLE, цирроз, целиакция);

3. клинически активная пурпура Шенлейна-Геноха (IgA-васкулит), требующая лечения;

4. прием преднизона или эквивалента преднизона в количестве  $> 20$  мг в течение  $> 14$  последовательных дней или любого другого иммунодепрессанта в пределах 6 месяцев до скрининга;

5. кровяное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. во время периода скрининга, подтвержденное по 2 измерениям, осуществленным с интервалом  $> 30$  минут; или

6. индекс массы тела  $\geq 35$ .

#### 4. Исследуемое лекарственное средство

Равулизумаб составляют при pH 7,0 и поставляют во флаконах вместимостью 30 мл для однократного применения. Каждый флакон равулизумаба содержит 300 мг равулизумаба (10 мг/мл) в 10 mM фосфата натрия, 150 mM хлорида натрия, 0,02% полисорбате 80 и воде для инъекций. Продукт для сравнения (плацебо) составляют в виде соответствующего стерильного, прозрачного, бесцветного раствора с теми же буферными компонентами, но без активного ингредиента. Дополнительная подробная информация представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исследуемое лекарственное средство

Название исследуемого лекарственного средства	Равулизумаб	Плацебо
<b>Лекарственная форма</b>	Флакон	Флакон
<b>Физическое описание</b>	Жидкий раствор, практически без частиц	Жидкий раствор, практически без частиц
<b>Концентрация(концентрации) единичной дозы</b>	300 мг (10 мг/мл концентрированного раствора)	Плацебо
<b>Путь введения</b>	IV инфузия	IV инфузия
<b>Применение</b>	Экспериментальное	Плацебо для сравнения

Аббревиатуры: IV=внутривенный

Схема введения доз (таблица 2) предусматривает нагрузочную дозу, за которой следует поддерживающая доза, которая вводится q8w. Введение поддерживающей дозы начинают через 2 недели после введения нагрузочной дозы. Введение рассчитанных на вес доз основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии. Если вес в день инфузии не может быть определен, можно использовать вес, зарегистрированный во время последнего визита в ходе предыдущего исследования.

Таблица 2. Рассчитанные на вес дозы равулизумаба

Диапазон веса тела (кг) <sup>a</sup>	Нагрузочная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг)
От $\geq 40$ до $< 60$	2400	3000
От $\geq 60$ до $< 100$	2700	3900
$\geq 100$	3000	5400

а Схема введения доз будет основываться на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Если исследуемое лекарственное средство получают накануне визита, следует использовать данные о весе, полученные во время последнего визита в ходе исследования.

Во время запланированных визитов для введения дозы исследуемое лекарственное средство вводят после завершения всех других тестов и процедур, за исключением сбора образцов, отбираемых после введения дозы (PK/PD/биомаркеры).

В течение периода первоначальной оценки (от дня 1 до недели 26) участников в каждой когорте рандомизируют в соотношении 2:1 для получения замаскированных доз равулизумаба или плацебо.

- Группа равулизумаба: участники получают замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба посредством IV инфузии в день 1, за которой следуют замаскированные поддерживающие дозы в неделю 2, затем q8w в последующий период до конца периода первоначальной оценки.

- Участники в группе плацебо получают замаскированную дозу соответствующего плацебо посредством IV инфузии в день 1, за которой следует замаскированная доза соответствующего плацебо в неделю 2, затем q8w в последующий период до конца периода первоначальной оценки.

Во время дополнительного периода (от недели 26 до недели 50) участники в когорте LN продолжают соблюдать ту же поддерживающую схему. В когорте IgAN участники в группе плацебо начинают получать замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба в неделю 26, и участники в группе равулизумаба получают замаскированную дозу равулизумаба 900 мг в неделю 26. Начиная с недели 28, все участники в когорте IgAN получают немаскированные рассчитанные на вес дозы равулизумаба (таблица 3) q8w до конца дополнительного периода.

**Таблица 3. Справочная схема введения рассчитанных на вес доз в когорте IgAN**

Период исследования	Введение дозы равулизумаба или плацебо	Вес тела (кг) <sup>1a</sup>	Доза равулизумаба (мг)	Объем равулизумаба (мл)	Объем плацебо (мл)	Объем разбавителя (0,9% хлорида натрия) (мл)	Общий объем (мл)
<b>Группа равулизумаба</b>							
Период первоначальной оценки	Нагрузочная доза (день 1)	От $\geq 40$ до $< 60$	2400	240	0	240	480
		От $\geq 60$ до $< 100$	2700	270	0	270	540
		$\geq 100$	3000	300	0	300	600
	Поддерживающая доза (дни 15, 71, 127)	От $\geq 40$ до $< 60$	3000	300	0	300	600
		От $\geq 60$ до $< 100$	3900	390	0	390	780
		$\geq 100$	5400	540	0	540	1080
Дополнительный период	Замаскированная доза <sup>b</sup> (день 183)	От $\geq 40$ до $< 60$	900	90	150	240	480
		От $\geq 60$ до $< 100$	900	90	180	270	540
		$\geq 100$	900	90	210	300	600
	Поддерживающая доза (Дни с 197 до 351 q8w)	От $\geq 40$ до $< 60$	3000	300	0	300	600
		От $\geq 60$ до $< 100$	3900	390	0	390	780
		$\geq 100$	5400	540	0	540	1080
<b>Группа плацебо</b>							
Период первоначальной оценки	Нагрузочная доза (день 1)	От $\geq 40$ до $< 60$	0	0	240	240	480
		От $\geq 60$ до $< 100$	0	0	270	270	540
		$\geq 100$	0	0	300	300	600

	Поддерживаю щая доза (дни 15, 71, 127)	От $\geq$ 40 до < 60	0	0	300	300	600
		От $\geq$ 60 до < 100	0	0	390	390	780
		$\geq$ 100	0	0	540	540	1080
<b>Дополнительный период</b>	Замаскирован ная нагрузочная доза <sup>c</sup> (день 183)	От $\geq$ 40 до < 60	2400	240	0	240	480
		От $\geq$ 60 до < 100	2700	270	0	270	540
		$\geq$ 100	3000	300	0	300	600
	Поддерживаю щая доза (Дни с 197 до 351, q8w)	От $\geq$ 40 до < 60	3000	300	0	300	600
		От $\geq$ 60 до < 100	3900	390	0	390	780
		$\geq$ 100	5400	540	0	540	1080

а Схема введения доз зависит от последнего записанного значения веса тела участника. Связаться с медицинским наблюдателем, если вес участника падает ниже 40 кг во время периода лечения в исследовании (периода первоначальной оценки или дополнительного периода).

б Замаскированная доза в день 183 (неделя 26) для участников, которых рандомизировали в группу равулизумаба и которые вступили в дополнительный период.

в Замаскированная нагрузочная доза в день 183 (неделя 26) для участников, которых рандомизировали в группу плацебо и которые вступили в дополнительный период.

##### 5. Фоновая терапия для когорты LN

В течение хода исследования участники в когорте LN получают фоновую терапию в соответствии со стандартным лечением для индукционного и поддерживающего лечения LN.

В случае участников, у которых не было начато индукционное лечение кортикостероидами до скрининга, применимо следующее.

1. Участники получают кумулятивную дозу 1 грамм метилпреднизолона IV, вводимого в виде 1 или нескольких разделенных доз во время периода скрининга (до дня 1).

2. Во время периода скрининга и не позже дня 2 все участники получают кортикостероиды для перорального применения, при этом доза преднизона или эквивалента преднизона составляет 0,5 мг/кг/день. Исходные минимальная и максимальная допустимые дозы составляют 30 мг/день и 60 мг/день соответственно.

Снижение дозы кортикостероидов начинается в неделю 2 (день 14), как указано в таблице 4.

3. Во время периода скрининга и не позже дня 1 участники получают кумулятивную дозу от 1 до 1,5 г/день ММФ в любое время после завершения приема IV метилпреднизолон в время периода скрининга и не позже дня 1. Дозу можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Участники продолжают получать от 1 до 1,5 г/день в течение 1 недели.

4. После получения от 1 до 1,5 г/день в течение 1 недели дозу повышают по усмотрению исследователя до достижения кумулятивной дозы от 2 до 2,5 г/день ММФ не позже чем к неделе 4 (день 28). Дозу можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Участники продолжают получать от 2 до 2,5 г/день ММФ на протяжении минимум 50 недель, после чего доза может быть снижена или прием прекращен по усмотрению исследователя и согласно клиническим практическим руководствам KDIGO (KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):140).

В случае участников, у которых было начато индукционное лечение кортикостероидами до скрининга и которые не соответствуют критериям исключения, применимо следующее.

1. Если участник уже получил метилпреднизолон IV в количестве 1 г или больше или эквивалент и получает ММФ в дозе 2 г/день или больше до скрининга, то метилпреднизолон IV не дают, а прием ММФ продолжают в указанной дозе на протяжении минимум 50 недель, после чего доза может быть снижена или прием прекращен по усмотрению исследователя и согласно клиническим практическим руководствам KDIGO.

2. Если участник уже получил метилпреднизолон IV в количестве 1 г или больше или эквивалент и получает ММФ в дозе 2 г/день или больше, то затем метилпреднизолон IV не дают, а дозу ММФ повышают во время периода скрининга (не позже дня 1) до достижения кумулятивной дозы от 1 до 1,5 г/день. Участники продолжают получать от 1 до 1,5 г/день в течение 1 недели, после чего дозу ММФ повышают по усмотрению исследователя до дозы от 2 до 2,5 г/день, которая должна быть достигнута не позже недели 4 (день 28). Такие дозы можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Участники продолжают получать от 2 до 2,5 г/день на протяжении минимум 50 недель, после чего доза может быть снижена или прием прекращен по усмотрению исследователя и согласно клиническим практическим руководствам KDIGO.

3. Если участник уже получает преднизон или эквивалент преднизона, дозу продолжают давать до дня 2, когда следует вводить 0,5 мг/кг/день (минимальная и максимальная допустимые дозы составляют 30 мг/день и 60 мг/день соответственно). Дозу преднизона снижают, начиная с недели 2 (день 14), в соответствии с графиком в таблице.

Таблица 4. Снижение дозы кортикостероидов для участников с волчаночным

нефритом

	Доза преднизона или эквивалента (0,5 мг/кг/день) <sup>a</sup> в соответствии со значением веса тела на исходном уровне			
<b>Неделя исследования</b>	<b>От 40 до 60 кг</b>	<b>От 61 до 80 кг</b>	<b>От 81 до 100 кг</b>	<b>&gt; 101 кг</b>
Скрининг до недели 2	30	40	50	60
2	25	35	40	50
4	25	30	30	40
6	20	25	20	30
8	15	20	15	20
10	10	15	10	10
С 12	7,5	7,5	7,5	7,5

<sup>a</sup> Минимальный вес для получения доз равулизумаба для взрослого составляет 40 кг. Минимальная и максимальная начальные дозы преднизона составляют 30 мг и 60 мг соответственно.

Другие аспекты, касающиеся дозировки ММФ

1. Вместо ММФ можно использовать эквивалентную дозу покрытой кишечнорастворимой оболочкой натриевой соли микофеноловой кислоты (MPS) (т. е. доза 360 мг MPS эквивалентна дозе 500 мг ММФ)

2. Исследователи могут регулировать дозировку ММФ в зависимости от переносимости или АЕ. После устранения симптомов исследователь может пытаться повышать уровень ММФ (или эквивалента) до целевого уровня. Если симптомы возвращаются, тогда участник продолжает получать наибольшую переносимую дозу.

3. Любые изменения дозы ММФ и обоснование документируют в CRF.

Другие аспекты, касающиеся снижения дозы кортикостероидов

1. Для всех участников запланированное снижение дозы кортикостероидов начинается со дня 14. Для участников снижают их дозу преднизона в соответствии с их весом тела на исходном уровне на протяжении 10 недель, пока доза не будет составлять 7,5 мг/день к неделе 12 (таблица 4).

2. Отклонения от запланированного снижения дозы кортикостероидов по любой причине, отличной от обострения волчаночного нефрита или внепочечного обострения SLE, искажают интерпретацию, поэтому следует приложить все усилия для обеспечения соответствия графику снижения дозы.

3. Если заболевание, по мнению исследователя, является слишком клинически активным, чтобы начинать снижение дозы кортикостероидов после недели 2, тогда участник может продолжать получать его или ее исходную дозу кортикостероидов в течение дополнительного периода до 28 дней. Аналогично, участники, у которых было

начато снижение дозы и у которых заболевание слишком клинически активно, чтобы продолжать снижение дозы, могут оставаться на одной и той же достигнутой дозе в течение дополнительного периода до 28 дней. Неэффективность в достижении снижения дозы кортикостероидов к неделе 12 не рассматривают как неэффективность лечения и регистрируют в виде вторичной конечной точки.

4. Однако дозу преднизона НЕЛЬЗЯ повышать за пределы достигнутого уровня снижения дозы, кроме случаев, когда участник соответствует определенным протоколом критериям обострения волчаночного нефрита и/или тяжелого внепочечного обострения SLE, в случае чего такие участники получают экстренную терапию и их включают в исследование как случаи неэффективности лечения.

#### 6. Фоновая терапия для когорты IgAN

Виды фоновой терапии для участников в когорте IgAN соответствуют стандартному лечению и предусматривают максимально переносимую дозу RAS-блокирующих средств, таких как ингибиторы ACE или ARB. Фоновое лечение поддерживают стабильным на протяжении периода лечения в ходе исследования.

#### 7. Экстренная терапия для когорты LN

Участники в когорте LN получают экстренную терапию в случае определенного протоколом обострения волчаночного нефрита или тяжелого внепочечного обострения SLE. Экстренную терапию определяют как интенсификацию имеющегося в настоящее время стандартного лечения или введение новых средств иммуносупрессивной терапии.

Конкретный выбор средства(средств) экстренной терапии в целом осуществляется по усмотрению исследователя. Однако следует принимать во внимание следующие рекомендации для дозирования кортикостероидов в случае определенного протоколом обострения волчаночного нефрита и тяжелого внепочечного обострения SLE с целью поддержания согласованности лечения.

1. Участников с определенным протоколом обострением волчаночного нефрита можно лечить с помощью дозы преднизона, составляющей не более 0,5 мг/кг/день (без превышения 60 мг/день), в течение не более 2 недель. Дозу преднизона затем можно снижать раз в неделю на протяжении 6 недель до 10 мг/день после первоначального повышения дозы преднизона. Дозу преднизона можно дополнительно снижать до 7,5 мг/день по усмотрению исследователя.

2. Участников с тяжелым внепочечным обострением SLE можно лечить с помощью дозы преднизона, составляющей не более 1 мг/кг/день (без превышения 60 мг/день), в течение не более 2 недель. Затем дозу преднизона можно снижать раз в 2 недели на протяжении 12 недель до достижения 7,5 мг/день после первоначального повышения дозы преднизона.

3. Кортикостероиды для внутривенного применения в эквивалентных дозах могут быть допустимы, если поражение желудочно-кишечного тракта, носящее временный характер, препятствует пероральному применению кортикостероидов.

Применение  $\geq 10$  мг преднизона в течение  $\leq 14$  дней не будет считаться экстренной

терапией в следующих случаях: (1) случаи обострения волчаночного нефрита не соответствуют определенным протоколом критериям обострения волчаночного нефрита, (2) случаи внепочечного обострения SLE не требуют применения в течение > 14 дней > 10 мг преднизона или эквивалента или введения нового иммуносупрессивного лекарственного препарата по усмотрению исследователя; и (3) другие медицинские состояния или хирургическое вмешательство.

#### 8. Сопутствующая терапия

Любой лекарственный препарат или средство терапии (включая безрецептурные или рецептурные лекарства, вакцины, витамины и/или травяные добавки), которые считаются необходимыми для лечения участника во время исследования или для осуществления лечения в отношении любого АЕ, вместе с любыми другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в качестве запрещенных лекарственных препаратов, можно давать по усмотрению исследователя.

В случае если во время исследования не удается достичь надлежащего контроля кровяного давления, участники могут получать дополнительные антигипертензивные средства, за исключением средств, которые оказывают влияние на протеинурию во время исследования. Рекомендуются во время исследования не начинать применение NSAID по причине вероятности неблагоприятных эффектов в отношении функции почек. Однако, их можно применять при необходимости контроля симптомов.

Для участников в когорте LN: (1) допустимо профилактическое средство против пневмоцистной пневмонии по усмотрению исследователя, (2) допустимо лечение с помощью противомалярийных средств, таких как гидроксихлорохин, если отсутствуют противопоказания, и (3) во время исследования настоятельно рекомендованы меры для предупреждения и лечения остеопороза; такие меры могут включать любое или все из следующего: карбонат или цитрат кальция, витамин D и бисфосфонаты.

Участникам из обеих когорт запрещен прием любого из следующих лекарственных препаратов и видов терапии в течение всей продолжительности участия в исследовании: (1) экспериментальные вмешательства или средства терапии, (2) экулизумаб и (3) ингибиторы SGLT-2 и прямые антагонисты ренина.

В случае если участник получает запрещенный лекарственный препарат и/или вид терапии, участнику следует прекратить прием исследуемого лекарственного средства за исключением случая ингибиторов SGLT-2 и прямых антагонистов ренина (ингибиторы SGLT-2 и прямые антагонисты ренина запрещены, но могут не требовать прекращения приема исследуемого лекарственного средства на основе обсуждения и одобрения исследователя и медицинского наблюдателя).

Участникам когорты IgAN также запрещен прием любого из следующих лекарственных препаратов и видов терапии в течение всей продолжительности участия в исследовании: (1) гидроксихлорохин, (2) иммуносупрессивные средства (например, MMF) и (3) системные кортикостероиды в течение > 14 последовательных дней (разрешены кратковременный курс стероидов в течение ≤ 14 дней в случае медицинских состояний, не

связанных с IgAN, или хирургическое вмешательство).

**ПРИМЕР 2. Дополнительная подробная информация двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования фазы 2 для оценки эффективности и безопасности равулизумаба у взрослых участников с пролиферативным волчаночным нефритом (LN) или иммуноглобулин-А-нефропатией (IgAN)**

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 (называемое "Исследование ALXN1210 NEPH 202") равулизумаба в дополнение к фоновой терапии в соответствии со стандартным лечением проводят у 120 взрослых участников (возрастом от 18 до 75) либо с LN, либо с IgAN. Дизайн исследования для когорты LN представлен на **фиг. 1**. Дизайн исследования для когорты IgAN представлен на **фиг. 2**.

**1. Общий дизайн**

Исследование ALXN1210 NEPH 202 представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 2 равулизумаба в дополнение к фоновой терапии в соответствии со стандартным лечением у 120 взрослых участников (возрастом от 18 до 75 лет) либо с LN, либо с IgAN. Все участники не подвергались лечению ингибиторами системы комплемента и имели диагноз либо LN с активным обострением, либо IgAN, основанный на результатах биопсии почки, расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и протеинурию [определенную как соотношение белок:креатинин в моче (UPCR)  $\geq 1$  г/г, определенное по одному 24-ч сбору мочи (когорта LN), или в виде среднего содержания белка  $\geq 1$  г/24-ч, определенного по 2 валидным 24-ч сборам (когорта IgAN)]. Участников в когорте IgAN лечили стабильными максимально переносимыми дозами лекарственных препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензиновую систему (RAS), и подверглись контролю в отношении стабильного кровяного давления ( $< 140/90$  мм рт. ст.) в течение  $\geq 3$  месяцев до скрининга.

Примерно 60 участников в каждой когорте заболевания произвольным образом распределены в соотношении 2:1 для получения равулизумаба или плацебо (40 - равулизумаб, 20 - плацебо). Стратификацию при рандомизации для участников в когорте LN осуществляют в зависимости от того, было ли индукционное лечение кортикостероидами начато до проведения скрининга или во время периода скрининга, и для участников в когорте IgAN - по среднему значению протеинурии (от 1 до 2 г/день и  $> 2$  г/день), определенному по 2 валидным 24-ч сборам мочи во время периода скрининга.

Исследование состоит из периода скрининга, составляющего вплоть до 6 недель, 26-недельного периода первоначальной оценки, 24-недельного дополнительного периода и 36-недельного периода последующего наблюдения после лечения.

Во время периода первоначальной оценки все участники получают рассчитанную на вес нагрузочную дозу равулизумаба или плацебо в день 1, затем рассчитанные на вес поддерживающие дозы равулизумаба или плацебо в день 15 и затем один раз в 8 недель

(q8w) в последующий период. Нагрузочные и поддерживающие дозы будут определены на основе веса тела, как представлено в таблице 2. Все участники получают фоновую терапию в соответствии со стандартным лечением в случае участников с LN и IgAN на протяжении исследования.

Во время 24-недельного дополнительного периода участники в когорте LN продолжают получать свое назначенное при рандомизации исследуемое лекарственное средство (равулизумаб или плацебо) q8w. В когорте IgAN участники в группе плацебо получают замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба в неделю 26 и участники в группе равулизумаба получают замаскированную дозу равулизумаба 900 мг в неделю 26. Начиная с недели 28, все участники в когорте IgAN получают немаскированные рассчитанные на вес дозы равулизумаба q8w до конца дополнительного периода.

Во время 36-недельного периода последующего наблюдения после лечения все участники продолжают получать стандартное лечение и подлежат мониторингу в отношении безопасности, клинических явлений, представляющих интерес, и функции почек. Все участники, включая участников, которые досрочно прекратили прием исследуемого лекарственного средства, подлежат наблюдению в отношении безопасности в течение периода до 8 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Окончание исследования определяют как последний визит последнего участника в периоде последующего наблюдения после лечения.

Чтобы удостовериться в соответствии схемы введения доз, независимый клинический фармацевт проводит промежуточный анализ фармакокинетики (PK)/фармакодинамики (PD) для подтверждения доз. Промежуточный PK проводят с применением маскированных данных PK/PD от первых 10 участников, подвергнутых лечению равулизумабом (минимум 3 участника в каждой когорте, выделенной исходя из заболевания). В случае регулировок дозы участников, которых лечили с применением предыдущей дозы, переводили на новую дозу и продолжали лечение в рамках исследования, но исключали из первичного анализа эффективности. Участники для замены могут быть включены в испытание для сохранения силы исследования.

Заявление о раскрытии: это исследование с осуществлением лечения в параллельных группах с 2 когортами участников по заболеванию, которым произвольным образом назначили 1 из 2 способов лечения, при этом участник, исследователь и оценщик результатов работают вслепую.

Число участников: рандомизированы примерно 120 взрослых участников; они включают примерно 60 участников в когорте LN и примерно 60 участников в когорте IgAN.

Участников, которые соответствуют требованиям, включают в исследование и рандомизируют в соотношении 2:1 для получения либо равулизумаба посредством IV инфузии, либо плацебо посредством IV инфузии в комбинации с фоновой терапией.

Равулизумаб поставляют в виде стерильного раствора с концентрацией 10 мг/мл без консервантов во флаконах для однократного применения, созданных для введения







Тест на беременность (только WOCBP)	X	X		X			X		X		X		Серологический тест требуется при скрининге и ED; для всех других визитов - тест с определением в моче
HIV, HCV и HBV	X												
Выдача карты безопасности и участника	X												Инструктирование участников все время носить карту безопасности и приносить ее на запланированные визиты
Период	Скрининг	Период первоначальной оценки										Оценка в отношении	Примечания
Визит	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	и наличия	Могут быть
Неделя	До 6 W		W1	W2	W4	W6	W10	W14	W18	W22	W26	обострения волчаночная	проведены дополнительные визиты при
											ED <sup>a</sup>		

Дни и промежуток	D от	D1	D8	D1	D2	D4	D71	D99	D12	D15	D18	ого нефрита и внепочечного обострения SLE	необходимость и. Визит ED необходим, если участники досрочно прекращают прием исследуемого лекарственного средства.
	-42 до -1		± 2	5 ± 3	9 ± 3	3 ± 5	± 5	± 5	7 ± 5	5 ± 5	3 ± 5		
<b>Оценки эффективности</b>													
24-ч сбор мочи <sup>c</sup>	X										X	X	Необходим один сбор как можно скорее во время скрининга. Должны быть получены два сбора в течение 2 недель до недели 26
Образец утренней разовой порции мочи <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>e</sup>	X	X	X	Получение образца до введения дозы, вакцинации и биопсии



Показатели жизненно важных функций <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ЭКГ <sup>g</sup>	X										X		
Предшествующие лекарственные препараты и процедуры	X												
Сопутствующие лекарственные препараты, нефармакологические виды терапии и процедуры		Непрерывный мониторинг										X	
Нежелательные явления	Непрерывный мониторинг											X	
Период	Скрининг	Период первоначальной оценки										Оценка в отношении	Примечания
Визит	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	и наличия обострения волчаночных	Могут быть проведены дополнительные визиты при
Неделя	До 6 W		W1	W2	W4	W6	W10	W14	W18	W22	W26		

Дни и промежуток	D от	D1	D8	D1	D2	D4	D71	D99	D12	D15	D18	ого нефрита и внепочечного обострения SLE	необходимость и. Визит ED необходим, если участники досрочно прекращают прием исследуемого лекарственного средства.
	-42 до -1		± 2	5 ± 3	9 ± 3	3 ± 5	± 5	± 5	7 ± 5	5 ± 5	3 ± 5		
Клинический биохимический анализ крови	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>d</sup>	
Общий анализ крови и анализ на свертываемость крови	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Анализ мочи и осадка мочи	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Получение образца мочи при первом утреннем мочеиспускании перед введением дозы

Изучение карты безопасности и пациента		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Подтверждение того, что участники все время носят карты безопасности
<b>Фармакокинетические и фармакодинамические оценки</b>													
Образцы крови для РК/PD <sup>h</sup>		V/P	X	T/P	X		T/P		T/P		T	X	Образцы могут быть получены в любое время при визите ED
Образцы крови для анализа на ADA		V			X		T				T		Образцы могут быть получены в любое время при визите ED
<b>Исследовательские оценки</b>													
EQ-5D-5L		X					X				X		
SF-36		X					X				X		
FACIT-утомляемость		X									X		
SLEDAI-2K		X									X	X	Проведение при необходимости для оценки внепочечного обострения SLE

Образцы крови и мочи для анализа на биомаркеры	X	X		X			X		X		X	X	
Образцы крови для анализа на антитела к dsDNA и к С1q	X	В									X	X	
Образцы крови и мочи для определения RTCA	X	X		X			X		X		X		Проводятся только в выбранных исследовательских центрах.
Биопсия почки <sup>1</sup>												X <sup>1</sup>	Предоставление полученного на месте гистопатологического заключения и микроскопических препаратов в Центральную лабораторию патологии
<b>Осуществление исследуемого вмешательства</b>													
Рандомизация		X											
Период	Скрининг	Период первоначальной оценки									Оценка в отношении	Примечания	

Визит	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	и наличия	Могут быть
Неделя	До 6 W		W1	W2	W4	W6	W1 0	W1 4	W1 8	W2 2	W26 / ED <sup>a</sup>	обострени я волчаночн ого нефрита и внепочечн ого обострени я SLE	проведены дополнительн ые визиты при необходимост и. Визит ED необходим, если участники досрочно прекращают прием исследуемого лекарственног о средства.
Дни и промежуток	D от -42 до -1	D1	D8 ± 2	D1 5 ± 3	D2 9 ± 3	D4 3 ± 5	D71 ± 5	D99 ± 5	D12 7 ± 5	D15 5 ± 5	D18 3 ± 5		
Фоновая терапия LN	X	Непрерывный мониторинг											
Равулизумаб или плацебо		X	X				X		X				Введение после осуществлени я всех остальных необходимых тестов/процед ур

Примечание: Все оценки проводят перед введением исследуемого лекарственного средства в дни введения дозы, если не указано иное.

<sup>a</sup> Для участников, которые прекращают прием исследуемого лекарственного средства до завершения периода первоначальной оценки, визит ED выполняют как можно скорее. В дополнение, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого лекарственного средства для сбора информации в отношении сопутствующих лекарственных препаратов, нефармакологических видов терапии и процедур и АЕ.

<sup>b</sup> Значение веса получают при каждом визите и измеряют перед введением дозы при визитах для введения дозы. Схема введения доз основывается на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Если исследуемое

лекарственное средство получают накануне визита, используют данные о весе, полученные во время последнего визита в ходе исследования.

<sup>c</sup> 24-ч сбор мочи и образцы разовой порции мочи получают перед введения вакцины(вакцин) и проведения процедур биопсии или через > 7 дней после этого.

<sup>d</sup> обострение волчаночного нефрита и/или тяжелое внепочечное обострение SLE могут возникнуть в любое время до недели 50. Для оценки обострения волчаночного нефрита необходимо значение UPCR, определенное с использованием образца разовой порции мочи, которое подтверждается с использованием 24-ч сбора мочи, а также 2 образца для определения уровня креатинина в сыворотке крови, полученные в течение 2-недельного периода. Оценку почечного и внепочечного обострения SLE проводят как можно скорее после уведомления исследователя о возникновении симптомов. Если обострение волчаночного нефрита или внепочечное обострение SLE имеет место между запланированными визитами, необходимы лишь визиты для оценки в отношении обострения волчаночного нефрита/внепочечного обострения SLE. Если обострение волчаночного нефрита или внепочечное обострение SLE имеет место во время запланированного визита, проводят все запланированные оценки для этого визита, а также любые дополнительные процедуры оценивания, необходимые для оценки обострения.

<sup>e</sup> Два образца разовой порции мочи получают одним и тем же утром в неделю 18.

<sup>f</sup> Измерения показателей жизненно важных функций предусматривают систолическое и диастолическое ВР, пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру. В дни введения дозы снятие показателей жизненно важных функций осуществляют перед введением дозы.

<sup>g</sup> Данные однократной ЭКГ в 12 отведениях получают при скрининге и перед введением дозы в день 183 и в любое время в день визита ED. Участники лежат на спине в течение от примерно 5 до 10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ.

<sup>h</sup> В случае, если указанные визиты выпадают на дни введения дозы, образцы для РК/PD получают перед введением дозы (в пределах 0,5 часа до начала инфузии) и при EOI (в пределах 0,5 часа после начала EOI из противоположной руки участника, не задействованной в инфузии). С целью минимизации для участника количества уколов иглой, отбираемый перед введением дозы образец может быть взят посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Как было отмечено, образец, отбираемый после введения дозы, должен быть получен из противоположной, не задействованной в инфузии руки. В случае указанных визитов, которые не выпадали в дни введения дозы, образцы могут быть собраны в любое время этого дня визита.

<sup>i</sup> Участникам может быть назначена биопсия почки по клиническим причинам или для оценки обострения волчаночного нефрита по усмотрению исследователя. Полученное на месте гистопатологическое заключение и микроскопические препараты срезов, полученные в результате процедур биопсии почки, которые были проведены в другие

моменты времени в ходе исследования до недели 86, предоставляют в Центральную лабораторию патологии для рассмотрения как можно быстрее. Поскольку исследование результатов гистопатологического анализа биоптата может потенциально демаскировать исследуемое средство лечения (равулизумабом или плацебо), исследователи и персонал исследовательского центра, проводящие исследование, не изучают результаты гистопатологического анализа биоптата в отношении иммуногистохимического исследования системы комплемента до недели 50.

<sup>j</sup> Оценку первичной конечной точки эффективности получают перед введением дозы в день 183. Ведение дозы в день 183 является началом дополнительного периода.

Сокращения: ADA=антитело к лекарственному средству; AE=нежелательное явление; В=исходный уровень; ВР=кровяное давление; С3, С4, С1q=компоненты 3, 4 и С1q системы комплемента; CH50=50% гемолитическая активность комплемента ; D=день; dsDNA=двухнитевая ДНК; ED=досрочное прекращение; eGFR=расчетная скорости клубочковой фильтрации; EOI=конец инфузии; EQ-5D-5L=Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; Eval.=оценка; FACIT=функциональная оценка терапии хронических заболеваний; HBV=вирус гепатита В; HCV=вирус гепатита С; H1b=Haemophilus influenzae типа b; IgAN=иммуноглобулин-А-нефропатия; LN=волчаночный нефрит; MMF=микофенолата мофетил; P=после введения дозы; PD=фармакодинамика; PE=физическое обследование; PK=фармакокинетика; RTCA=активность комплемента в реальном времени; SLEDAI-2K=индекс активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA); SF-36=краткая форма (36) опросника состояния здоровья; SLE=системная красная волчанка; T=образец с минимальной концентрацией препарата (перед введением дозы); UPCR=соотношение белок:креатинин в моче; W=неделя; WOCBP=женщины, способные к деторождению.

Таблица 6. График мероприятий во время периода первоначальной оценки: от скрининга до визита в неделю 26 (когорты IgAN)

Период	Скрининг	Период первоначальной оценки									Примечания
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Визит	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Проведение дополнительных визитов при необходимости. Визит ED необходим, если участники досрочно прекращают участие.
Неделя	До 6 W		W1 <sup>a</sup>	W2	W4	W10	W14	W18	W2	W26/ ED <sup>b</sup>	
Дни и промежуток	D от -42 до -1	D1	D8 ± 2	D15 ± 3	D29 ± 3	D71 ± 3	D99 ± 3	D12 7 ± 3	D15 5 ± 3	D183 ± 3	

Общие оценки/процедуры											
Информированное согласие	X										
Включение/исключение	X										Подтверждение соответствия критериям включения в исследование до введения первой дозы равулизумаба; участники могут быть подвергнуты повторному скринингу один раз.
Демографические данные	X										
Анамнез пациента	X										
Анамнез/диагноз LN	X										
Документирование результатов биопсии почки	X										Биопсию почки проводят во время скрининга или до него (в любое время до дня 1). Предоставление полученного на месте гистопатологического заключения и микроскопических препаратов в Центральную лабораторию патологии

Предыдущая терапия IgAN	X										Документирование применения ACE/ARB
Вакцинация против менингококка, Hib и S. pneumoniae	X <sup>c</sup>										
Вес <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Рост	X										
HIV, HCV и HBV	X										
Тест на беременность (только WOCBP)	X	X		X		X		X		X	Серологический тест требуется при скрининге и ED; для всех других визитов - тест с определением в моче
Выдача карты безопасности участника	X										Инструктирование участников все время носить карту безопасности и приносить ее на запланированные визиты
<b>Оценки эффективности</b>											
24-ч сбор мочи <sup>c</sup>	X									X	Необходимы 2 валидных 24-часовых сбора во время скрининга и в течение 2 недель для визита на неделе 26



Предшествующие лекарственные препараты и процедуры	X										
Сопутствующие лекарственные препараты, нефармакологические виды терапии и процедуры	Непрерывный мониторинг										
Нежелательные явления	Непрерывный мониторинг										
Клинический биохимический анализ крови	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Общий анализ крови и анализ на свертываемость крови	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Анализ мочи и осадка мочи	X <sup>h</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Получение образца мочи при первом утреннем мочеиспускании перед введением дозы
Изучение карты безопасности пациента		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Подтверждение того, что участники все время носят карты безопасности

Фармакокинетические и фармакодинамические оценки											
Образцы крови для РК/PD <sup>i</sup>		V/P	X	T/P	X	T/P		T/P		T	При визите ED образцы можно брать в любое время.
Образцы крови для анализа на ADA		V			X	T				T	При визите ED образцы можно брать в любое время.
Исследовательские оценки											
EQ-5D-5L		X				X				X	
SF-36		X				X				X	
Образцы крови и мочи для анализа на биомаркеры	X	X		X		X		X		X	
Образцы крови и мочи для RTCA	X	X		X		X		X		X	Проводятся только в выбранных исследовательских центрах.
Период	Скрининг	Период первоначальной оценки									Примечания
Визит	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Проведение дополнительных визитов при необходимости. Визит ED необходим, если участники досрочно прекращают участие.
Неделя	До 6 W		W1 <sup>a</sup>	W2	W4	W10	W14	W18	W22	W26/ED <sup>b</sup>	
Дни и промежуток	D от -42 до -1	D1	D8 ± 2	D15 ± 3	D29 ± 3	D71 ± 3	D99 ± 3	D127 ± 3	D155 ± 3	D183 ± 3	

Биопсия почки (по показаниям исследователя) <sup>j</sup>		Непрерывный мониторинг								Предоставление гистопатологического заключения и микроскопических препаратов из исследовательского центра в Центральную лабораторию патологии	
<b>Осуществление исследуемого вмешательства</b>											
Рандомизация		X									
Фоновая терапия IgAN	X	Непрерывный мониторинг									
Равулизумаб или плацебо		X		X		X		X		-- <sup>k</sup>	Введение после осуществления всех остальных необходимых тестов/процедур

<sup>a</sup> Визит на неделе 1 не требуется для участников, включенных в исследования после выполнения анализа для подтверждения дозы.

<sup>b</sup> Для участников, которые прекратили участие в исследовании до завершения периода первоначальной оценки, визит ED следует провести как можно скорее. В дополнение, телефонный звонок в ходе последующего наблюдения проводят через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого лекарственного средства для сбора информации в отношении сопутствующих лекарственных препаратов, нефармакологических видов терапии и процедур и АЕ.

<sup>c</sup> 24-ч сбор мочи и образцы разовой порции мочи необходимо получить до введения вакцины(вакцин) и проведения процедур биопсии или через > 7 дней после этого.

<sup>b</sup> Значение веса следует получать при каждом визите и измерять перед введением дозы при визитах для введения дозы. Схема введения доз основывается на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Если исследуемое лекарственное средство получают накануне визита, используют данные о весе, полученные во время последнего визита в ходе исследования.

<sup>e</sup> Два образца разовой порции мочи получают одним и тем же утром в неделю 18.

<sup>f</sup> Измерения показателей жизненно важных функций предусматривают систолическое и диастолическое ВР, пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений,

частоту дыхания и температуру. В дни введения дозы снятие показателей жизненно важных функций осуществляют перед введением дозы.

<sup>g</sup> Данные однократной ЭКГ в 12 отведениях получают при скрининге и перед введением дозы в день 183 и в любое время в день визита ED. Участники лежат на спине в течение от примерно 5 до 10 минут перед записью ЭКГ и <sup>остаются</sup> лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ.

<sup>h</sup> В случае участников в когорте IgAN соответствие требованиям включения в исследование, касающимся уровня гематурии, может быть определено с участием местной лаборатории.

<sup>h</sup> Образцы для РКPD/PD получают перед введением дозы (в течение 0,5 часа до начала инфузии) и при EOI (в течение 0,5 часа после начала <sup>EOI</sup> из противоположной руки участника, не задействованной в инфузии). С целью минимизации для участника количества уколов иглой, отбираемый перед введением дозы образец может быть взят посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Как было отмечено, образец, отбираемый после введения дозы, должен быть получен из противоположной, не задействованной в инфузии руки. В случае указанных визитов, которые не выпадали в дни введения дозы, образцы могут быть собраны в любое время этого дня визита.

<sup>j</sup> В случае если у участника есть результаты биопсии почки (проведенной по усмотрению исследователя по клиническим причинам в качестве части стандартного лечения), полученное на месте гистопатологическое заключение и микроскопические препараты следует предоставить в Центральную лабораторию патологии как можно скорее. Поскольку исследование результатов гистопатологического анализа биоптата почки может потенциально демаскировать исследуемое средство лечения (равулизумабом или плацебо), исследователи и персонал исследовательского центра, проводящие исследование, не должны изучать результаты гистопатологического анализа биоптата в отношении иммуногистохимического исследования системы комплемента до недели 50.

<sup>k</sup> Оценку первичной конечной точки эффективности получают перед введением дозы в день 183. Введение дозы в день 183 является началом <sup>дополнительного</sup> периода.

Сокращения: ADA=антитело к лекарственному средству; AE=нежелательное явление; В=исходный уровень; ВР=кровяное давление; С3, С4=компоненты 3 и 4 системы комплемента; CH50=50% гемолитическая активность комплемента; D=день; ED=досрочное прекращение; eGFR=расчетная скорость клубочковой фильтрации; EOI=конец инфузии; EQ-5D-5L=Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; FACIT=функциональная оценка <sup>терапии</sup> хронических заболеваний; HBV=вирус гепатита В; HCV=вирус гепатита С; Hib=Haemophilus influenzae типа b; IgAN=иммуноглобулин-А-нефропатия; LN=волчаночный нефрит; MMF=микофенолата мофетил; P=после введения дозы; PD=фармакодинамика; PE=физическое обследование; РК=фармакокинетика; RTCA=активность комплемента в реальном времени; SLEDAI-2K=индекс активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по

результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA); SF-36=краткая форма (36) опросника состояния здоровья; SLE=системная красная волчанка; T=образец с минимальной концентрацией препарата (перед введением дозы); UPCR=соотношение белок:креатинин в моче; W=неделя; WOCBP=женщины, способные к деторождению.

Таблица 7. График мероприятий во время дополнительного периода: введение дозы в неделю 26, визиты от недели 34 до недели 50 (когорты LN)

Период	Дополнительный период				Оценка в отношении наличия обострения волчаночного нефрита и внепочечного обострения SLE	Примечания
	12	13	14	15		
Визит	12	13	14	15		Проведение дополнительных визитов при необходимости. Визит ED проводят, если участники досрочно прекращают участие.
Неделя	W26	W34	W42	W50/E D <sup>a</sup>		
Дни и промежуток	D183	D239 ± 7	D29 5 ± 7	D351 ± 7		
<b>Общие оценки/процедуры</b>						
Вес <sup>b</sup>		X	X	X		
Тест на беременность (только WOCBP)		X	X	X		Тест на беременность с использованием сыворотки крови необходим при визите ED; тест на беременность с использованием мочи для всех остальных визитов.
<b>Оценки эффективности</b>						
24-ч сбор мочи				X	X	Два 24-ч сбора мочи необходимы в течение 2 недель до визита в неделю 50. В случае обострения волчаночного нефрита требуется 24-ч сбор мочи для подтверждения <sup>c</sup>

Образец утренней разовой порции мочи		X	X	X	X	Получение перед введением дозы во время визитов для введения дозы
eGFR		X	X	X	X <sup>h</sup>	Один забор крови для eGFR (уровень креатинина в сыворотке крови) необходим в течение 2 недель до визита в неделю 50.
Мониторинг в отношении обострения волчаночного нефрита и/или внепочечного обострения SLE <sup>c</sup>	Непрерывный мониторинг				X	Документирование применения экстренной терапии и/или повторной биопсии <sup>f</sup> , если это применимо.
Образец крови для анализа C3, C4 и CH50		X	X	X	X	
<b>Оценки безопасности</b>						
Физическое обследование				X		
Сокращенное физическое обследование		X	X			
Показатели жизненно важных функций <sup>d</sup>		X	X	X		
ЭКГ <sup>e</sup>				X		
Сопутствующие лекарственные препараты, нефармакологические виды терапии и процедуры	Непрерывный мониторинг				X	

Нежелательные явления	Непрерывный мониторинг				X	
Клинический биохимический анализ крови		X	X	X	X <sup>h</sup>	
Общий анализ крови и анализ на свертываемость крови		X	X	X		
Анализ мочи и осадка мочи		X	X	X		Получение образца мочи при первом утреннем мочеиспускании перед введением дозы
Изучение карты безопасности пациента		X	X	X	X	Подтверждение того, что участники все время носят карты безопасности
<b>Фармакокинетические и фармакодинамические оценки</b>						
Образцы крови для РК/PD		T/P	T/P	X		Сбор образцов в любое время в течение недели 50/визита ED
Образцы крови для анализа на ADA		T	T	X		Сбор образцов в любое время в течение недели 50/визита ED
Период	Дополнительный период				Оценка в отношении наличия обострения волчаночного нефрита и внепочечного обострения SLE	Примечания
Визит	12	13	14	15		
Неделя	W26	W34	W42	W50/E D <sup>a</sup>		
Дни и промежуток	D183	D239 ± 7	D29 5 ± 7	D351 ± 7		
Могут быть проведены дополнительные визиты при необходимости. Визит для ED должен быть осуществлен, если участники досрочно прекращают участие.						

<b>Исследовательские оценки</b>						
SF-36				X		
EQ-5D-5L				X		
FACIT-утомляемость				X		
SLEDAI-2K				X	X	Проведение при необходимости для оценки внепочечного обострения SLE
Образцы крови для анализа антител к dsDNA и к C1q				X	X	
Образцы крови и мочи для анализа на биомаркеры		X	X	X	X	
Необязательная биопсия почки <sup>f</sup>				X <sup>g</sup>	X <sup>t</sup>	Предоставление полученного на месте гистопатологического заключения и микроскопических препаратов в Центральную лабораторию патологии
<b>Осуществление исследуемого вмешательства</b>						
Фоновая терапия LN	Непрерывный мониторинг				X	
Равулизумаб или плацебо	X	X	X			Введение после осуществления всех остальных необходимых тестов/процедур

Примечание: Во время дополнительного периода участники в когорте LN продолжают получать свое назначенное при рандомизации исследуемое лекарственное средство (равулизумаб или плацебо).

<sup>a</sup> Для участников, которые прекратили участие в исследовании до завершения

периода первоначальной оценки, визит ED выполняют как можно скорее. В <sup>дополнение</sup>, телефонный звонок в ходе последующего наблюдения проводят через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого лекарственного средства для сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим видам терапии и процедурам и АЕ.

<sup>b</sup> Значение веса получают при каждом визите и измеряют перед введением дозы при визитах для введения дозы. Схема введения доз основывается на <sup>значении</sup> веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Если исследуемое лекарственное средство получают накануне визита, используют данные о весе, полученные во время последнего визита в ходе исследования.

<sup>c</sup> Обострение волчаночного нефрита и/или тяжелое внепочечное обострение SLE могут возникнуть в любое время до недели 50. Для оценки обострения волчаночного нефрита необходимо значение UPCr, определенное с использованием разового образца мочи, которое подтверждается с использованием 24-ч сбора мочи, а также 2 образца для определения уровня креатинина в сыворотке крови, полученные в течение 2-недельного периода. Оценку почечного и внепочечного обострения SLE проводят как можно скорее после уведомления исследователя о возникновении симптомов. Если обострение волчаночного нефрита или внепочечное обострение SLE имеет место между запланированными визитами, необходимы лишь визиты для оценки в отношении обострения волчаночного нефрита/внепочечного обострения SLE. Если обострение волчаночного нефрита или внепочечное обострение SLE имеет место во время запланированного визита, проводят все запланированные оценки для этого визита, а также любые дополнительные процедуры оценивания, необходимые для оценки обострения.

<sup>d</sup> Измерения показателей жизненно важных функций предусматривают систолическое и диастолическое ВР, пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру. В дни введения дозы снятие показателей жизненно важных функций осуществляют перед введением дозы.

<sup>e</sup> Данные однократной ЭКГ в 12 отведениях получают в любое время в день 351 и при визите ED. Участники лежат на спине в течение от примерно 5 до 10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ.

<sup>i</sup> Участникам может быть назначена биопсия почки по клиническим причинам или для оценки обострения волчаночного нефрита по усмотрению исследователя. Полученное на месте гистопатологическое заключение и микроскопические препараты, полученные в результате процедур биопсии почки, которые были проведены в другие моменты времени в ходе исследования до недели 86, предоставляют в Центральную лабораторию патологии как можно быстрее. Поскольку исследование результатов гистопатологического анализа биоптата почки может потенциально демаскировать исследуемое средство лечения (равулизумабом или плацебо), исследователи и персонал исследовательского центра, проводящие исследование, не изучают результаты гистопатологического анализа биоптата в отношении иммуногистохимического исследования системы комплемента до недели 50.

<sup>g</sup> Участников просят пройти необязательную повторную биопсию почки после завершения дополнительного периода. Если участник соглашается пройти повторную биопсию почек, ее проводят во время визита в неделю 50 или в пределах 4 недель от него (до недели 54).

Сокращения: ADA=антитело к лекарственному средству; AE=нежелательное явление; В=исходный уровень; ВР=кровяное давление; С3, С4, С1q=компоненты 3, 4 и С1q системы комплемента; CH50=50% гемолитическая активность комплемента; D=день; dsDNA=двухнитевая ДНК; ED=досрочное прекращение; EQ-5D-5L=Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; eGFR=расчетная скорость клубочковой фильтрации; Eval.=оценка; FACIT=функциональная оценка терапии хронических заболеваний; IgAN=иммуноглобулин-А-нефропатия; LN=волчаночный нефрит; P=после введения дозы; PD=фармакодинамика; PE=физическое обследование; PK=фармакокинетика; SLE=системная красная волчанка; SLEDAI-2K=индекс активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA); SF-36=краткая форма (36) опросника состояния здоровья; T=образец с минимальной концентрацией препарата (перед введением дозы); UPCR=соотношение белок:креатинин в моче; W=неделя; WOCBP=женщины, способные к деторождению.

**Таблица 8. График мероприятий во время дополнительного периода: введение дозы в неделю 26, визиты от недели 28 до недели 50 (когорты IgAN)**

Период	Дополнительный период					Примечания
Визит	11	12	13	14	15	Проведение дополнительных визитов при необходимости. Визит ED проводят, если участники досрочно прекращают участие.
Неделя	W26	W28	W36	W44	W50/E D <sup>a</sup>	
Дни и промежуток	D183	D197 ± 7	D253 ± 7	D309 ± 7	D351 ± 7	
<b>Общие оценки/процедуры</b>						
Вес <sup>b</sup>		X	X	X	X	
Тест на беременность (только WOCBP)		X	X	X	X	Тест на беременность с использованием сыворотки крови необходим при визите ED; тест на беременность с использованием мочи для всех остальных визитов.
<b>Оценки эффективности</b>						

24-ч сбор мочи					X	Получение 2 валидных 24-часовых сборов мочи в течение 2 недель до визита в неделю 50.
Образец утренней порцовой порции мочи		X	X	X	X	Получение образцов перед введением дозы во время визитов для введения дозы
eGFR		X	X	X	X	
Образец крови для анализа C3, C4 и CH50		X	X	X	X	
<b>Оценки безопасности</b>						
Физическое обследование					X	
Сокращенное физическое обследование		X	X	X		
Показатели жизненно важных функций <sup>c</sup>		X	X	X	X	
ЭКГ <sup>d</sup>					X	
Сопутствующие лекарственные препараты, нефармакологические виды терапии и процедуры	Непрерывный мониторинг					
Нежелательные явления	Непрерывный мониторинг					
Клинический биохимический анализ крови		X	X	X	X	
Общий анализ крови и анализ на свертываемость крови		X	X	X	X	

Анализ мочи и осадка мочи		X	X	X	X	Получение образца мочи при первом утреннем мочеиспускании перед введением дозы
Изучение карты безопасности пациента		X	X	X	X	Подтверждение того, что участники все время носят карты безопасности
<b>Фармакокинетические и фармакодинамические оценки</b>						
Образцы крови для РК/PD		T/P	T/P	T/P	X	Сбор образцов в любое время в течение недели 50/визита ED
Образцы крови для анализа на ADA		T	T	T	X	Сбор образцов в любое время в течение недели 50/визита ED
<b>Исследовательские оценки</b>						
SF-36					X	
EQ-5D-5L					X	
Образцы крови и мочи для анализа на биомаркеры		X	X	X	X	
Биопсия почки (по показаниям исследователя) <sup>e</sup>	Непрерывный мониторинг					Предоставление гистопатологического заключения и микроскопических препаратов из исследовательского центра в Центральную лабораторию патологии
Период	Дополнительный период					Примечания
Визит	11	12	13	14	15	Могут быть проведены дополнительные визиты при необходимости. Визит для ED должен быть осуществлен, если участники досрочно прекращают участие.
Неделя	W26	W28	W36	W44	W50/E D <sup>a</sup>	
Дни и промежуток	D183	D197 ± 7	D253 ± 7	D309 ± 7	D351 ± 7	
<b>Осуществление исследуемого вмешательства</b>						
Фоновая терапия IgAN	Непрерывный мониторинг					

Равулизумаб <sup>f</sup>	X	X	X	X		Введение после осуществления всех остальных необходимых тестов/процедур
--------------------------	---	---	---	---	--	---

Примечание: Во время дополнительного периода группа IgAN плацебо начинает получать равулизумаб, в результате чего все участники с IgAN подвергаются лечению равулизумабом, когда исследование для группы IgAN становится немаскированным. Участники в группе равулизумаба получают замаскированную дозу равулизумаба 900 мг в неделю 26 и продолжают получать введение рассчитанных на вес доз в последующий период.

а Для участников, которые прекратили участие в исследовании до завершения периода первоначальной оценки, визит ED выполняют как можно скорее. В дополнение, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого лекарственного средства для сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим видам терапии и процедурам и АЕ.

б Значение веса получают при каждом визите и измеряют перед введением дозы при визитах для введения дозы. Схема введения доз основывается на значении веса тела, записанном во время последнего визита в ходе исследования. Если исследуемое лекарственное средство получают накануне визита, используют данные о весе, полученные во время последнего визита в ходе исследования.

с Измерения показателей жизненно важных функций предусматривают систолическое и диастолическое ВР, пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру. В дни введения дозы снятие показателей жизненно важных функций осуществляют перед введением дозы.

д Данные однократной ЭКГ в 12 отведениях получают в любое время в день 351 и при визите ED. Участники лежат на спине в течение от примерно 5 до 10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ.

е Участникам может быть назначена биопсия почки (проводимая по усмотрению исследователя по клиническим причинам в качестве части стандартного лечения). Полученное на месте гистопатологическое заключение и микроскопические препараты, полученные в результате процедур биопсии почки, которые были проведены в другие моменты времени в ходе исследования до недели 86, предоставляют в Центральную лабораторию патологии как можно быстрее. Поскольку исследование результатов гистопатологического анализа биоптата может потенциально демаскировать исследуемое лечение (равулизумабом или плацебо), исследователи и персонал исследовательского центра, проводящие исследование, не изучают результаты гистопатологического анализа биоптата в отношении иммуногистохимического исследования системы комплемента до недели 50.

f Участники в когорте IgAN получают рассчитанные на вес дозы равулизумаба q8w

до конца дополнительного периода.

Сокращения: ADA=антитело к лекарственному средству; АЕ=нежелательное явление; В=исходный уровень; ВР=кровяное давление; С3, С4, С1q=компоненты 53, 4 и С1q системы комплемента; CH50=50% гемолитическая активность комплемента; D=день; ЭКГ=электрокардиограмма; ED=досрочное прекращение; eGFR=расчетная скорость клубочковой фильтрации; EQ-5D-5L=Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; FACIT=функциональная оценка терапии хронических заболеваний; IgAN=иммуноглобулин-А-нефропатия; LN=волчаночный нефрит; P=после введения дозы; PD=фармакодинамика; PE=физическое обследование; PK=фармакокинетика; q8w=один раз в 8 недель; SF-36=краткая форма (36) опросника состояния здоровья; T=образец с минимальной концентрацией препарата (перед введением дозы); UPCR=соотношение белок:креатинин в моче; W=неделя; WOCBP=женщины, способные к деторождению.

Таблица 9. График мероприятий во время периода последующего наблюдения после лечения (обе когорты LN и IgAN)

Период	Период последующего наблюдения после лечения				Примечания
	15	16	17	18	
Визит					
Неделя	W52 <sup>a</sup> (только IgAN)	W62	W74	W86/E oS	
Дни и промежуток	D354 ± 7	D435	D519	D603	
<b>Оценки эффективности</b>					
Документирование результатов UPCR (местная лаборатория)		X	X	X	Документирование значений, полученных местной лабораторией при последнем тестировании участника, осуществленном до или во время визита в ходе исследования. Образцы разовой порции мочи являются достаточными; предпочтительными являются образцы мочи, полученные при первом утреннем мочеиспускании.

Документирование результатов анализа уровня креатинина в сыворотке крови (местная лаборатория)		X	X	X	Документирование значений, полученных местной лабораторией при последнем тестировании участника, осуществленном до или во время визита в ходе исследования.
Мониторинг в отношении обострения волчаночного нефрита и внепочечного обострения SLE (когорты LN)		X	X	X	Документирование в CRF участника в течение 12-недельного периода после предыдущего визита в ходе исследования.
Мониторинг в отношении прогрессирования заболевания почек (когорты IgAN)		X	X	X	
Фоновая терапия для LN или IgAN	Непрерывный мониторинг				
<b>Оценки безопасности</b>					
Сопутствующие лекарственные препараты, нефармакологические виды терапии и процедуры	X				Визит по телефону
Нежелательные явления	X				Визит по телефону

<sup>a</sup> Для участников в когорте IgAN телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого лекарственного средства для сбора информации в отношении сопутствующих лекарственных препаратов, нефармакологических видов терапии и процедур и АЕ.

Сокращения: D=день; EoS=окончание исследования; IgAN=иммуноглобулин-А-нефропатия; LN=волчаночный нефрит; SLE=системная красная волчанка; UPCR=соотношение белок:креатинин в моче; W=неделя.

### 3. Общий обзор целей для конечных точек

Первичной целью исследования для обеих когорт является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо для снижения протеинурии у взрослых участников с LN или IgAN. Для данной цели оценку осуществляют на основе процентного изменения уровня протеинурии относительно исходного уровня к неделе 26 (на основе 24-ч

сбора(сборов) мочи в каждый момент времени).

Вторичной целью для обеих когорт является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо для улучшения показателей функции почек у взрослых участников с LN или IgAN (например, с помощью (1) процентного изменения протеинурии относительно исходного уровня к неделе 50 (на основе 24-ч сбора(сборов) мочи в каждый момент времени), (2) процентной доли участников с уменьшением уровня протеинурии на  $> 30\%$  и  $> 50\%$  в неделю 26 и неделю 50 по сравнению с исходным уровнем (на основе 24-ч сбора(сборов) мочи в каждый момент времени), (3) изменения eGFR относительно исходного уровня в неделю 26 и неделю 50, и (4) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня концентраций C3 и C4 в сыворотке крови в неделю 26 и неделю 50).

Вторичной целью для когорты LN является только оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо для улучшения показателей функции почек у взрослых участников с LN (например, посредством (1) процентной доли участников, соответствующих критериям CRR, в неделю 26 и неделю 50, (2) процентной доли участников, соответствующих критериям PRR, в неделю 26 и неделю 50, (3) времени до достижения UPCR, составляющего более 0,5 г/г, измеренного в образце разовой порции мочи, (4) процентной доли участников, достигающих снижения дозы кортикостероидов до 7,5 мг/день в недели 14, 26 и 50, (5) процентной доли участников с обострением волчаночного нефрита до недели 50, (6) процентной доли участников с внепочечным обострением SLE до недели 50, (7) процентной доли участников с неэффективностью лечения до недели 50 и (8) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня содержания сывороточного альбумина в неделю 26 и неделю 50).

Вторичной целью для когорты IgAN является только оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо в отношении показателей функции почек у взрослых участников с IgAN (например, посредством процентной доли участников, соответствующих критериям частичной ремиссии в неделю 26 и неделю 50).

Цели в отношении РК/PD/иммуногенности для обеих когорт включают характеристику РК/PD равулизумаба у взрослых участников с LN или IgAN (например, посредством (1) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня концентраций общего C5 и свободного C5 с течением времени и (2) абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня концентраций равулизумаба с течением времени), а также характеристику потенциала иммуногенности равулизумаба у взрослых участников с LN или IgAN (например, частоту возникновения ADA с течением времени).

Целями в отношении безопасности для обеих когорт является характеристика безопасности и переносимости равулизумаба у взрослых участников с LN или IgAN (например, посредством частоты возникновения АЕ и SAE с течением времени).

Исследовательские цели для обеих когорт включают: (1) оценку эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо в отношении гематурии у взрослых участников с LN или IgAN (например, эффекта в отношении гематурии, измеренного с помощью

абсолютного значения и изменения относительно исходного уровня RBC в моче относительно исходного уровня для недели 26 и недели 50 и процентной доли участников с уровнем RBC, составляющим 10 или больше), (2) оценку качества жизни на основе сообщаемых участниками исходов у взрослых участников с LN или IgAN на основе лечения равулизумабом по сравнению с плацебо (например, изменения относительно исходного уровня SF-36 в неделю 26 и неделю 50 и изменения относительно исходного уровня EQ-5D-5L в неделю 26 и неделю 50), (3) оценку биомаркеров системы комплемента и аутоиммунных биомаркеров у взрослых участников с LN или IgAN (например, абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня уровней биомаркеров в крови, моче и ткани почки в неделю 26 и неделю 50).

Исследовательские цели для когорты LN включают только (1) оценку эффективности равулизумаба в исследовательских конечных точках эффективности (например, времени до достижения CRR и PRR (с применением UPCR разовой порции мочи), процентной доли участников с полным почечным ответом в неделю 26 и неделю 50 (CRR и PRR), и времени до снижения UPCR на > чем 50% относительно исходного уровня (с применением UPCR разовой порции мочи)), (2) оценку качества жизни на основе сообщаемых участниками исходов (изменение баллов относительно исходного уровня по шкале FACIT для показателя утомляемости в неделю 26 и неделю 50) и (3) оценку эффективности равулизумаба в других исследовательских конечных точках (абсолютных значений и изменения относительно исходного уровня содержания антител к dsDNA и к C1q в неделю 26 и неделю 50 и гистологических изменений относительно исходного уровня к неделе 50).

Исследовательские цели для когорты IgAN включают только оценку эффективности равулизумаба в исследовательских конечных точках эффективности (угол наклона для прямой, построенной по значениям eGFR, рассчитанным относительно исходного уровня для недели 26 и недели 50).

#### 4. Определения для конечных точек

##### а. Почечный (только когорта LN)

Обострение волчаночного нефрита определяется по усмотрению исследователя в дополнение к критериям, указанным ниже. Для участников, у которых достигается CRR, обострение волчаночного нефрита представляет собой воспроизводимый рецидив протеинурии с уровнем 1 г/г или больше.

Для всех других участников обострение волчаночного нефрита представляет собой любое из следующего:

воспроизводимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови с превышением исходного уровня на > чем 25% или выше верхнего предела нормального уровня, плюс любое из следующего: воспроизводимая протеинурия с превышением исходного уровня на 75% или больше, ухудшение признаков активного воспаления мочевыводящих путей по данным микроскопии осадка мочи по сравнению с исходным уровнем, определенное по повышению значения RBC/поле зрения микроскопа под

большим увеличением (hpf), составляющему 5 или больше, или появлению новых цилиндров из RBC (исходя из результатов местной лаборатории, полученных для по меньшей мере 2 образцов), или наличие LN с активностью класса III или IV, продемонстрированное при вновь проведенной биопсии почки после биопсии, применяемой для оценки соответствия критериям включения в исследование;

воспроизводимое двукратное увеличение значения UPCR, определенное при сравнении значения для 24-часового сбора мочи и наименьшего предыдущего значения, полученного после первой дозы исследуемого лекарственного препарата.

Для подтверждения воспроизводимости в случае протеинурии требуется, чтобы протеинурия, установленная на основе UPCR, полученного с использованием утреннего сбора разовой порции мочи, подтверждалась UPCR, рассчитанным с использованием 24-часового сбора мочи, полученного в течение 2-недельного периода.

Для подтверждения воспроизводимости в случае уровня креатинина в сыворотке крови требуются 2 теста крови в течение 2-недельного периода.

Участники, которые соответствуют критериям определенного протоколом обострения волчаночного нефрита, будут получать экстренную терапию (как определено в разделе 6.6). Медицинский наблюдатель должен быть уведомлен об обострении волчаночного нефрита исследователем или соисследователем. Любое обострение волчаночного нефрита, которое не соответствует критериям определенного протоколом обострения волчаночного нефрита, можно лечить с помощью повышенной дозы кортикостероидов для перорального применения на протяжении непродолжительного периода (< 14 дней) после обсуждения с медицинским наблюдателем. Такое лечение не будет считаться экстренной терапией и не будет рассматриваться как неэффективность лечения. Критерии обострения волчаночного нефрита будут задокументированы в индивидуальных регистрационных картах (CRF) для обострения волчаночного нефрита.

#### в. Внепочечное обострение системной красной волчанки (только когорты LN)

Внепочечное обострение SLE определяется как повышение индекса активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA) (SLEDAI-2K) на 4 балла или больше, которое происходит не по причине протеинурии, гематурии, наличия клеточных цилиндров в моче, гипокомплементемии или повышения уровня антитела к двухнитевой ДНК (антитела к dsDNA). Участники в когорте LN, которые соответствуют критериям внепочечного обострения SLE, могут получать экстренное лечение, если исследователь посчитает это клинически приемлемым. Если применяется экстренная терапия, то явление считается тяжелым внепочечным обострением SLE.

Участники могут получать повышенную дозу кортикостероидов для перорального применения на протяжении непродолжительного периода (< 14 дней) в случае внепочечного обострения SLE, не являющегося тяжелым, если это клинически целесообразно. Такое лечение не считается экстренной терапией и не рассматривается как

неэффективность лечения.

с. Неэффективность лечения (только когорты LN)

Неэффективность лечения определяют как наличие любого из следующих явлений: получение экстренной терапии в любое время до недели 50 при определенном протоколом обострении волчаночного нефрита или тяжелом внепочечном обострении SLE;

повышение дозы кортикостероидов в случае внепочечного обострения SLE, не соответствующего критериям определенного протоколом тяжелого внепочечного обострения SLE, обострения волчаночного нефрита, не соответствующего критериям определенного протоколом обострения волчаночного нефрита, других медицинских состояний или хирургического вмешательства, не включают в качестве неэффективности лечения; повышенную дозу кортикостероидов на протяжении ограниченного периода ( $\leq 14$  дней) не рассматривают как экстренную терапию;

участники, которые соответствуют критериям неэффективности лечения, могут продолжать получать исследуемое лекарственное средство.

d. Полный и частичный почечный ответ (только когорты LN)

Полный почечный ответ и частичный почечный ответ (PRR) будут оцениваться в неделю 26 и неделю 50. Для достижения CRR участники в когорте LN должны соответствовать всем 3 из следующих критериев:

(1) снижение среднего значения UPCR  $\leq$  до 0,5 г/г, определенное на основе двух 24-ч сборов мочи, полученных в течение 2 недель до визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50);

(2) расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющая  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; первое значение eGFR нужно получить в течение 2 недель до визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50), и второе значение eGFR будет получено во время визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50);

(3) отсутствие неэффективности лечения.

Для достижения PRR участники в когорте LN должны соответствовать всем 3 из следующих критериев:

(1) снижение UPCR на  $>$  чем 50% по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего двух 24-часовых сборов мочи, полученных в течение 2 недель до визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50);

(2) расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющая  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; первое значение eGFR нужно получить в течение 2 недель до визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50), и второе значение eGFR будет получено во время визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50);

(3) отсутствие неэффективности лечения.

е. Частичная ремиссия (только когорта IgAN)

Частичную ремиссию определяют как среднее значение протеинурии, составляющее  $< 1$  г/24-ч, определенное на основе 2 валидных 24-часовых сборов мочи, полученных в течение 2 недель до визита в ходе исследования (неделя 26 или неделя 50).

5. Критерии включения и исключения

Чтобы соответствовать требованиям для участия в исследовании, участники в обоих когортах должны соответствовать всем перечисленным ниже критериям:

1. участники должны быть возрастом от  $\geq 18$  до  $\leq 75$  во время подписания информированного согласия;

2. вес тела составляет  $\geq 40$  кг при скрининге;

3. мужчина или женщина; участники-женщины, способные к деторождению, участники-мужчины и участники-мужчины с партнерами-женщинами, способными к деторождению, должны следовать руководству по контрацепции, приведенному в протоколе;

4. способность предоставить информированное согласие;

5. с целью снижения риска менингококковой инфекции (*N. meningitidis*), все участники должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции из серогрупп А, С, W, Y и B в пределах 3 лет до или во время рандомизации в соответствии с национальными/местными руководствами; участники, которые не соответствуют данному требованию, вакцинируются против менингококковой инфекции до рандомизации в соответствии с национальными/местными руководствами и получают профилактические антибиотики в течение по меньшей мере 2 недель после менингококковой вакцинации, если рандомизация происходит через  $< 2$  недели после начальной вакцинации;

6. все участники также должны получить вакцинации от *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae* до рандомизации, если ранее не были вакцинированы, в соответствии с действующими в настоящее время национальными/местными руководствами по вакцинации;

7. полученное на месте гистопатологическое заключение по биопсии, которое использовали для постановки диагноза, должно быть доступными; и

8. участники, принимающие ингибиторы SGLT-2 (например, эмпаглифлозин), должны принимать стабильную дозу в течение  $\geq 3$  месяцев без планируемого изменения дозы во время исследования.

В дополнение, чтобы быть включенным в когорту LN, участник должен соответствовать следующим критериям:

1. клинический диагноз SLE согласно критериям Американской коллегии ревматологии (ACR) и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) от 2019 года;

2. диагноз согласно пересмотренной классификации ISN/RPS от 2018 года (активный фокальный или диффузный пролиферативный LN класса III или IV, подтвержденный с помощью биопсии, полученной за  $\leq 6$  месяцев до скрининга или во время периода скрининга; участники могут одновременное демонстрировать наличие

заболевания класса V; в исследование могут быть включены участники с заболеванием de novo или рецидивирующим заболеванием;

3. клинически активный LN, для которого при скрининге требовалось индукционное лечение иммунодепрессантами или таковое получалось, - по усмотрению исследователя; и

4. протеинурия с UPCr  $\geq 1$  г/г, полученным на основе одного 24-часового сбора мочи во время периода скрининга.

В дополнение, для включения в когорту IgAN участник должен соответствовать следующим критериям:

1. диагноз первичной IgAN, поставленный на основе данных биопсии почки, полученных в любое время до или во время периода скрининга;

2. среднее значение протеинурии  $\geq 1$  г/день, определенное по 2 полным и валидным 24-часовым сборам мочи во время периода скрининга;

3. наличие гематурии, определенной как наличие крови на уровне 1+ в анализе мочи с помощью тест-полоски или наличие  $\geq 10$  красных кровяных клеток (RBC)/hpf при микроскопии осадка мочи (проведенных местной лабораторией);

4. соответствие требованию о лечении с помощью стабильной и оптимальной дозы ингибиторов RAS, включая максимальную разрешенную или переносимую дозу ингибитора ACE и/или блокатора рецептора ангиотензина, в течение  $\geq 3$  месяцев до скрининга без ожидаемого изменения дозы во время исследования; и

5. контролируемое и стабильное кровяное давление на протяжении последних 3 месяцев, составляющее  $< 140/90$  мм рт. ст. Участники из обеих когорт исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из перечисленных ниже критериев:

1. расчетная GFR  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> во время скрининга, рассчитанная с помощью СКД-EPI;

2. интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия, гломерулярный склероз или серповидное образование в канальцах, степень которых составляет 50% или больше, при последней биопсии почки, полученной до или во время периода скрининга;

3. сопутствующее значимое заболевание почек, отличное от LN или IgAN, определенное при последней биопсии, осуществленной до или во время периода скрининга;

4. трансплантация почки в анамнезе или планируемая трансплантация почки во время периода лечения;

5. трансплантация цельного органа (сердца, легкого, тонкой кишки, поджелудочной железы или печени) или костного мозга в анамнезе; или планируемая трансплантация во время периода лечения;

6. спленэктомия или функциональная аспления;

7. медицинское(медицинские) или психологическое(психологические) состояние(состояния) или фактор риска, о наличии которых известно, которые по мнению исследователя могут препятствовать полноценному участию участника в исследовании,

создают какой-либо дополнительный риск для участника или искажают оценку участника или результат исследования;

8. злоупотребление наркотическими средствами или алкоголем или зависимость от них, о которых известно или которые предполагаются, в течение 1 года до начала периода скрининга;

9. злокачественные новообразования в анамнезе в пределах 5 лет до скрининга, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ*, которые были подвергнуты лечению без признаков рецидива;

10. вирусная инфекция, представляющая собой гепатит В или С, в анамнезе, о которой известно;

11. инфекция, обусловленная HIV (подтвержденная наличием антитела к HIV типа 1 или типа 2 [HIV 1, HIV 2]), в анамнезе, о которой известно;

12. недостаточность костного мозга с абсолютным количеством нейтрофилов  $< 1,3 \times 10^3$ /мкл; тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $< 50000/\text{мм}^3$ );

13. активная системная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в пределах 14 дней до рандомизации;

14. инфекция, обусловленная *N. meningitidis*, в анамнезе;

15. неспособность принимать или переносить средства фоновой терапии в соответствии со стандартным лечением;

16. получение биологического средства, включая без ограничения белимуаб или ритуксимаб, за  $\leq 6$  месяцев до скрининга;

17. получение когда-либо ранее ингибитора системы комплемента (например, экулизумаба);

18. участие в другом испытании исследуемого лекарственного средства или исследуемого устройства в пределах 30 дней до начала приема исследуемого лекарственного средства в день 1 в данном исследовании или в пределах 5 периодов полужизни данного исследуемого продукта, в зависимости от того, что больше; или

19. беременность, кормление грудью или намерение забеременеть в течение исследования.

В дополнение, участники из когорты LN исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из перечисленных ниже критериев:

1. участники, которые получили любое из следующих средств лечения после получения у них соответствующих критериям результатов биопсии почки, применяемой для оценки соответствия критериям включения в исследование: циклофосфамид за  $\leq 6$  месяцев до скрининга, ингибиторы кальциневрина за  $\leq 3$  месяцев до скрининга, кумулятивную IV дозу метилпреднизолона  $> 3$  г, микофенолата мофетил  $> 2$  г/день (или эквивалент) в течение  $\geq 4$  последовательных недель или кортикостероиды для перорального применения  $\geq 0,5$  мг/кг/день в течение  $\geq 4$  последовательных недель;

2. не поддающаяся контролю гипертензия (систолическое кровяное давление  $> 160$  или диастолическое кровяное давление  $> 110$  мм рт. ст.) при 2 или больше измерений во

время периода скрининга; или

3. клинически активные связанные с SLE энцефалит, судорожные приступы, перикардит, инсульт или инсультный синдром, требующие лечения.

В дополнение, участники из когорты IgAN исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из перечисленных ниже критериев:

1. диагноз быстрого прогрессирующего гломерулонефрита, как измерено посредством потери eGFR, составляющей  $\geq 30\%$  в течение периода 3 месяцев, до или во время периода скрининга;

2. варианты вторичной этиологии IgAN (например, SLE, цирроз, целиакия);

3. клинически активная пурпура Шенлейна-Геноха (IgA-васкулит), требующая лечения;

4. прием преднизона или эквивалента преднизона в количестве  $> 20$  мг в течение  $> 14$  последовательных дней или любого другого иммунодепрессанта в пределах 6 месяцев до скрининга;

5. кровяное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. во время периода скрининга, подтвержденное по 2 измерениям, осуществленным с интервалом  $> 30$  минут; или

6. индекс массы тела  $\geq 35$ .

#### 6. Исследуемое лекарственное средство

Равулизумаб составляют при pH 7,0 и поставляют во флаконах вместимостью 30 мл для однократного применения. Каждый флакон равулизумаба содержит 300 мг равулизумаба (10 мг/мл) в 10 mM фосфата натрия, 150 mM хлорида натрия, 0,02% полисорбате 80 и воде для инъекций. Продукт для сравнения (плацебо) составляют в виде соответствующего стерильного, прозрачного, бесцветного раствора с теми же буферными компонентами, но без активного ингредиента. Дополнительная подробная информация представлена в таблице 1.

Схема введения доз (таблица 2) предусматривает нагрузочную дозу, за которой следует поддерживающая доза, которая вводится q8w. Введение поддерживающей дозы начинают через 2 недели после введения нагрузочной дозы. Введение рассчитанных на вес доз основано на весе тела участника, зарегистрированном в день визита для инфузии. Если вес в день инфузии не может быть определен, можно использовать вес, зарегистрированный во время последнего визита в ходе предыдущего исследования.

Во время запланированных визитов для введения дозы исследуемое лекарственное средство вводят после завершения всех других тестов и процедур, за исключением сбора образцов, отбираемых после введения дозы (PK/PD/биомаркеры).

В течение периода первоначальной оценки (от дня 1 до недели 26) участников в каждой когорте рандомизируют в соотношении 2:1 для получения замаскированных доз равулизумаба или плацебо.

- Группа равулизумаба: участники получают замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба посредством IV инфузии в день 1, за которой следуют замаскированные поддерживающие дозы в неделю 2, затем q8w в последующий период до конца периода

первоначальной оценки.

- Участники в группе плацебо получают замаскированную дозу соответствующего плацебо посредством IV инфузии в день 1, за которой следует замаскированная доза соответствующего плацебо в неделю 2, затем q8w в последующий период до конца периода первоначальной оценки.

Во время дополнительного периода (от недели 26 до недели 50) участники в когорте LN продолжают соблюдать ту же поддерживающую схему. В когорте IgAN участники в группе плацебо начинают получать замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба в неделю 26, и участники в группе равулизумаба получают замаскированную дозу равулизумаба 900 мг в неделю 26. Начиная с недели 28, все участники в когорте IgAN получают немаскированные рассчитанные на вес дозы равулизумаба (таблица 3) q8w до конца дополнительного периода.

#### 7. Фоновая терапия для когорты LN

В течение хода исследования участники в когорте LN получают фоновую терапию в соответствии со стандартным лечением для индукционного и поддерживающего лечения LN.

В случае участников, у которых не было начато индукционное лечение кортикостероидами до скрининга, применимо следующее.

1. Участники получают кумулятивную дозу 1 грамм метилпреднизолона IV, вводимого в виде 1 или нескольких разделенных доз во время периода скрининга (до дня 1).

2. Во время периода скрининга и не позже дня 2 все участники получают кортикостероиды для перорального применения, при этом доза преднизона или эквивалента преднизона составляет 0,5 мг/кг/день. Исходные минимальная и максимальная допустимые дозы составляют 30 мг/день и 60 мг/день соответственно. Снижение дозы кортикостероидов начинается в неделю 2 (день 14), как указано в таблице 4.

3. Во время периода скрининга и не позже дня 1 участники получают кумулятивную дозу от 1 до 1,5 г/день ММФ в любое время после завершения приема IV метилпреднизолона во время периода скрининга и не позже дня 1. Дозу можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Участники продолжают получать от 1 до 1,5 г/день в течение 1 недели.

4. После получения от 1 до 1,5 г/день в течение 1 недели дозу повышают по усмотрению исследователя до достижения кумулятивной дозы от 2 до 2,5 г/день ММФ не позже чем к неделе 4 (день 28). Дозу можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Участники продолжают получать от 2 до 2,5 г/день ММФ на протяжении минимум 50 недель, после чего доза может быть снижена или прием прекращен по усмотрению исследователя и согласно клиническим практическим руководствам KDIGO (KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):140).

В случае участников, у которых было начато индукционное лечение кортикостероидами до скрининга и которые не соответствуют критериям исключения, руководствуются следующим.

1. Если участник уже получил метилпреднизолон IV в количестве 1 г или больше или эквивалент и получает ММФ в дозе 2 г/день или больше до скрининга, то метилпреднизолон IV не дают, а прием ММФ продолжают в указанной дозе на протяжении минимум 50 недель, после чего доза может быть снижена или прием прекращен по усмотрению исследователя и согласно клиническим практическим руководствам KDIGO.

2. Если участник уже получил метилпреднизолон IV в количестве 1 г или больше или эквивалент и получает ММФ в дозе 2 г/день или больше, то затем метилпреднизолон IV не дают, а дозу ММФ повышают во время периода скрининга (не позже дня 1) до достижения кумулятивной дозы от 1 до 1,5 г/день. Участники продолжают получать от 1 до 1,5 г/день в течение 1 недели, после чего дозу ММФ повышают по усмотрению исследователя до дозы от 2 до 2,5 г/день, которая должна быть достигнута не позже недели 4 (день 28). Такие дозы можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Участники продолжают получать от 2 до 2,5 г/день на протяжении минимум 50 недель, после чего доза может быть снижена или прием прекращен по усмотрению исследователя и согласно клиническим практическим руководствам KDIGO.

3. Если участник уже получает преднизон или эквивалент преднизона, дозу продолжают давать до дня 2, когда следует вводить 0,5 мг/кг/день (минимальная и максимальная допустимые дозы составляют 30 мг/день и 60 мг/день соответственно). Дозу преднизона снижают, начиная с недели 2 (день 14), в соответствии с графиком в таблице 4.

Другие аспекты, касающиеся дозировки ММФ

1. Вместо ММФ можно использовать эквивалентную дозу покрытой кишечнорастворимой оболочкой натриевой соли микофеноловой кислоты (MPS) (т. е. доза 360 мг MPS эквивалентна дозе 500 мг ММФ)

2. Исследователи могут регулировать дозировку ММФ в зависимости от переносимости или АЕ. После устранения симптомов исследователь может пытаться повышать уровень ММФ (или эквивалента) до целевого уровня. Если симптомы возвращаются, тогда участник продолжает получать наибольшую переносимую дозу.

3. Любые изменения дозы ММФ и обоснование документируют в CRF.

Другие аспекты, касающиеся снижения дозы кортикостероидов

5. Для всех участников запланированное снижение дозы кортикостероидов начинается со дня 14. Для участников снижают их дозу преднизона в соответствии с их весом тела на исходном уровне на протяжении 10 недель, пока доза не будет составлять 7,5 мг/день к неделе 12 (таблица 4).

6. Отклонения от запланированного снижения дозы кортикостероидов по любой причине, отличной от обострения волчаночного нефрита или внепочечного обострения

SLE, искажают интерпретацию, поэтому следует приложить все усилия для обеспечения соответствия графику снижения дозы.

7. Если заболевание, по мнению исследователя, является слишком клинически активным, чтобы начинать снижение дозы кортикостероидов после недели 2, тогда участник может продолжать получать его или ее исходную дозу кортикостероидов в течение дополнительного периода до 28 дней. Аналогично, участники, у которых было начато снижение дозы и у которых заболевание слишком клинически активно, чтобы продолжать снижение дозы, могут оставаться на одной и той же достигнутой дозе в течение дополнительного периода до 28 дней. Неэффективность в достижении снижения дозы кортикостероидов к неделе 12 не рассматривают как неэффективность лечения и регистрируют в виде вторичной конечной точки.

8. Однако дозу преднизона НЕЛЬЗЯ повышать за пределы достигнутого уровня снижения дозы, кроме случаев, когда участник соответствует определенным протоколом критериям обострения волчаночного нефрита и/или тяжелого внепочечного обострения SLE, в случае чего такие участники получают экстренную терапию и их включают в исследование как случаи неэффективности лечения.

#### 8. Фоновая терапия для когорты IgAN

Виды фоновой терапии для участников в когорте IgAN соответствуют стандартному лечению и предусматривают максимально переносимую дозу RAS-блокирующих средств, таких как ингибиторы ACE или ARB. Фоновое лечение поддерживают стабильным на протяжении периода лечения в ходе исследования.

#### 9. Экстренная терапия для когорты LN

Участники в когорте LN получают экстренную терапию в случае определенного протоколом обострения волчаночного нефрита или тяжелого внепочечного обострения SLE. Экстренную терапию определяют как интенсификацию имеющегося в настоящее время стандартного лечения или введение новых средств иммуносупрессивной терапии.

Конкретный выбор средства(средств) экстренной терапии в целом осуществляется по усмотрению исследователя. Однако следует принимать во внимание следующие рекомендации для дозирования кортикостероидов в случае определенного протоколом обострения волчаночного нефрита и тяжелого внепочечного обострения SLE с целью поддержания согласованности лечения.

1. Участников с определенным протоколом обострением волчаночного нефрита можно лечить с помощью дозы преднизона, составляющей не более 0,5 мг/кг/день (без превышения 60 мг/день), в течение не более 2 недель. Дозу преднизона затем можно снижать раз в неделю на протяжении 6 недель до 10 мг/день после первоначального повышения дозы преднизона. Дозу преднизона можно дополнительно снижать до 7,5 мг/день по усмотрению исследователя.

2. Участников с тяжелым внепочечным обострением SLE можно лечить с помощью дозы преднизона, составляющей не более 1 мг/кг/день (без превышения 60 мг/день), в течение не более 2 недель. Затем дозу преднизона можно снижать раз в 2 недели на

протяжении 12 недель до достижения 7,5 мг/день после первоначального повышения дозы преднизона.

3. Кортикостероиды для внутривенного применения в эквивалентных дозах могут быть допустимы, если поражение желудочно-кишечного тракта, носящее временный характер, препятствует пероральному применению кортикостероидов.

Применение  $\geq 10$  мг преднизона в течение  $\leq 14$  дней не считается экстренной терапией в следующих случаях: (1) случаи обострения волчаночного нефрита не соответствуют определенным протоколом критериям обострения волчаночного нефрита, (2) случаи внепочечного обострения SLE не требуют применения в течение  $> 14$  дней  $> 10$  мг преднизона или эквивалента или введения нового иммуносупрессивного лекарственного препарата по усмотрению исследователя; и (3) другие медицинские состояния или хирургическое вмешательство.

#### 10. Сопутствующая терапия

Любой лекарственный препарат или средство терапии (включая безрецептурные или рецептурные лекарства, вакцины, витамины и/или травяные добавки), которые считаются необходимыми для лечения участника во время исследования или для осуществления лечения в отношении любого АЕ, вместе с любыми другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в качестве запрещенных лекарственных препаратов, можно давать по усмотрению исследователя.

В случае если во время исследования не удается достичь надлежащего контроля кровяного давления, участники могут получать дополнительные антигипертензивные средства, за исключением средств, которые оказывают влияние на протеинурию во время исследования. Рекомендуются во время исследования не начинать применение NSAID по причине вероятности неблагоприятных эффектов в отношении функции почек. Однако, их можно применять при необходимости контроля симптомов.

Для участников в когорте LN: (1) допустимо профилактическое средство против пневмоцистной пневмонии по усмотрению исследователя, (2) допустимо лечение с помощью противомаларийных средств, таких как гидроксихлорохин, если отсутствуют противопоказания, и (3) во время исследования настоятельно рекомендованы меры для предупреждения и лечения остеопороза; такие меры могут включать любое или все из следующего: карбонат или цитрат кальция, витамин D и бисфосфонаты.

Участникам из обеих когорт запрещен прием любого из следующих лекарственных препаратов и видов терапии в течение всей продолжительности участия в исследовании: (1) экспериментальные вмешательства или средства терапии, (2) экулизумаб и (3) ингибиторы SGLT-2 и прямые антагонисты ренина.

В случае если участник получает запрещенный лекарственный препарат и/или вид терапии, участнику следует прекратить прием исследуемого лекарственного средства за исключением случая ингибиторов SGLT-2 и прямых антагонистов ренина (ингибиторы SGLT-2 и прямые антагонисты ренина запрещены, но могут не требовать прекращения приема исследуемого лекарственного средства на основе обсуждения и одобрения

исследователя и медицинского наблюдателя).

Участникам когорты IgAN также запрещен прием любого из следующих лекарственных препаратов и видов терапии в течение всей продолжительности участия в исследовании: (1) гидроксихлорохин, (2) иммуносупрессивные средства (например, ММФ) и (3) системные кортикостероиды в течение > 14 последовательных дней (разрешены кратковременный курс стероидов в течение ≤ 14 дней в случае медицинских состояний, не связанных с IgAN, или хирургическое вмешательство).

#### 11. Общие оценки и процедуры

Диагноз LN и IgAN основан на данных биопсии почки, полученных до или во время периода скрининга. Соответствие критериям включения в исследование определяют с использованием полученного на месте гистопатологического заключения в соответствии со стандартизированными признанными в мире руководствами, как следует ниже. Для участников в когорте LN данные биопсии почки должны быть получены за ≤ 6 месяцев до скрининга или во время периода скрининга; определение соответствия критериям включения в исследование основано на руководствах по классификации ISN/RPS. Для участников в когорте IgAN данные биопсии почки могут быть получены в любое время до дня 1 (см., например, Haas M., Am J Kidney Dis. 1997;29(6):829-842, и Trimarchi H, et al., Kidney Int. 2017;91(5):1014-1021).

Полученное на месте гистопатологическое заключение добавляют в CRF во время скрининга в соответствии с руководствами по заполнению CRF. В частности, степень IgG, IgA, иммуноглобулина М (IgM), C3 и C1q (обе когорты); балл/класс активности (только когорта LN); и балл по MEST-C (только когорта IgAN), получают из полученных на месте гистопатологических заключений, если они доступны, и документируют в CRF.

Процедуры биопсии почки можно проводить в любое время в ходе исследования по усмотрению исследователя при обострении волчаночного нефрита или других показателей.

Для участников в когорте LN повторная биопсия в конце дополнительного периода (неделя 50) является необязательной, и ее можно проводить до недели 54.

Центральную лабораторию патологии используют для подтверждения диагноза, поставленного по данным биопсии почки, используемым для оценки соответствия критериям включения в исследование, с целью минимизации межличностных различий в гистологической оценке в баллах. Для Центральной лаборатории патологии распределение для лечения является замаскированным. Центральная лаборатория патологии рассматривает: (а) все данные биопсии почки, используемые для оценки соответствия критериям включения в исследование, для участников в когорте LN, (2) данные биопсии почки при проведении в пределах 1 года до скрининга или во время скрининга для участников в когорте IgAN, и (3) все данные биопсии почки при проведении в ходе исследования в любое время до ED или завершения дополнительного периода (неделя 50).

Благодаря своему механизму действия, применение равулизумаба приводит к

повышению восприимчивости участника к менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis*. Для снижения риска инфекции все участники должны быть вакцинированы в пределах 3 лет до или во время первой инфузии исследуемого лекарственного средства. Участники, которые по какой-либо причине не были вакцинированы перед началом введения исследуемого лекарственного средства, должны получать подходящие профилактические антибиотики до вакцинации и в течение по меньшей мере 2 недель после нее. Вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В, при доступности, рекомендуются для предупреждения распространенных патогенных серотипов менингококка. Участники должны получать полные серии первичной вакцинации и быть ревакцинированными, если указано, в соответствии с действующими в настоящее время национальными руководствами по вакцинации. Вакцинации может быть недостаточно для предупреждения менингококковой инфекции.

Участникам вводят профилактические антибиотики от менингококковой инфекции до окончания по меньшей мере 2 недель после вакцинации, если рандомизация происходит через < 2 недель после исходной вакцинации. Учитывается официальное руководство и местная практика в отношении соответствующего применения профилактических антибактериальных средств. Все участники подлежат мониторингу в отношении ранних признаков менингококковой инфекции, при подозрении на инфекцию их незамедлительно оценивают и при необходимости лечат соответствующими антибиотиками.

Вакцинации против серогрупп ACWY и В менингококка в ходе скрининга необходимы для участников, которые не соответствуют критериям предшествующей вакцинации. Серии вакцинации выполняют во время исследования в соответствии с национальными и местными руководствами по графикам вакцинации.

Для участников с IgAN следует приложить все усилия, чтобы начать серии вакцинаций против менингококка за по меньшей мере 14 дней до рандомизации.

Все участники должны быть также вакцинированы против Hib и *S. pneumoniae* перед рандомизацией, если ранее не были вакцинированы, в соответствии с национальными/местными руководствами по вакцинации.

## 12. Оценки эффективности

Для определения наличия протеинурии получают 24-часовой сбор мочи во время скрининга, в неделю 26 и неделю 50, и анализируют в центральной лаборатории. Кроме уровня белка, также проводят количественное определение альбумина, натрия и креатинина в каждом 24-часовом сборе мочи. Также с использованием аликвоты 24-часового сбора мочи рассчитывают как соотношение белок:креатинин (UPCR), так и соотношение альбумин:креатинин (UACR).

Следует избегать интенсивной физической нагрузки и значительного изменения в диете (в частности, потребления соли) в течение 48 часов до сбора образцов 24-часовых сборов мочи, если это возможно.

Сбор получают до введения вакцины(вакцин) или проведения процедур биопсии

или через > 7 дней после этого и до введения равулизумаба или плацебо в дни введения дозы.

Для участников в когорте LN уровень протеинурии измеряют с помощью UPCR. Получают однократный 24-часовой сбор мочи при скрининге для оценки соответствия критериям включения в исследование. Получают два отдельных 24-часовых сбора мочи в течение 2 недель до визита в неделю 26 (для оценки первичной конечной точки) и визита в неделю 50 (для оценки вторичной конечной точки). Подтверждение определенного протоколом обострения волчаночного нефрита требует однократного 24-часового сбора мочи в пределах 2 недель от сбора образца разовой порции мочи.

Участникам в когорте IgAN требуется предоставить 2 отдельных полных и валидных 24-часовых сбора мочи во время периода скрининга (для оценки соответствия критериям включения в исследование) - в неделю 26 (для оценки первичной конечной точки) и в неделю 50 (для оценки вторичной конечной точки). Такие 2 валидных 24-часовых сбора мочи получают в пределах 2 недель перед визитами в неделю 26 и неделю 50.

Полноту 24-часового сбора мочи оценивают по уровню выделения креатинина. Нормальные значения выделения креатинина могут варьировать в зависимости от возраста и веса тела. Следовательно, 24-часовой сбор мочи считают валидным, если он соответствует всем следующим критериям, в противном случае требуется, чтобы сбор мочи был повторен. (1) длительность сбора составляет от 22 до 26 часов (т. е. время от первоначального отбрасываемого опорожнения до последнего опорожнения/попытки опорожнения), (2) между началом и окончанием сбора нельзя пропускать опорожнения, что отмечается в дневнике сбора мочи участника; (3) содержание креатинина в 24-часовом сборе находится в пределах 25% рассчитанного диапазона, оцениваемого по следующей формуле:  $[(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}] / 5000$ , где вес указан в килограммах. Данный результат умножают на 0,85 у женщин (см., Ix JH, et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):184-191); и (4) максимальное варьирование общего содержания креатинина в 24-часовом сборе мочи между 2 сборами мочи должно составлять  $\leq 25\%$ . Если какой-либо из сборов не соответствует критериям валидности, указанным выше, сбор необходимо повторить как можно скорее в пределах временных рамок, указанных в графике оценки, с целью обеспечения того, чтобы были получены 2 валидных сбора для каждого из моментов времени исследования.

Уровни белка, альбумина и креатинина в моче из образца утренней разовой порции мочи перед введением дозы также измеряют во время скрининга и во время исследования согласно графику оценок, чтобы оценить эффект равулизумаба в отношении UPCR и соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR). Два последовательных образца разовой порции мочи получают для участников в обеих когортах заболеваний во время визитов в неделю 18. Образец разовой порции мочи получают до введения вакцины(вакцин) или проведения процедур биопсии или через > 7 дней после этого и до введения равулизумаба или плацебо в дни введения дозы. Образцы разовой порции мочи, полученные в рамках

рутинного стандартного лечения, применяют для UPCR во время периода последующего наблюдения после лечения согласно графику оценок.

Мониторинг изменений функции почек осуществляют с применением измерений расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и клиренса креатинина в 24-часовом сборе мочи, как указано в графике оценок. Расчет eGFR основан на формуле Рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI) для всех участников с применением уровня креатинина в сыворотке крови, собранной до введения исследуемого лекарственного средства, если это применимо. Для определения CRR и PRR в неделю 26 и неделю 50 получали 2 образца для определения уровня креатинина в сыворотке крови в пределах 2 недель перед каждым из этих визитов в ходе исследования. Изменение eGFR относительно исходного уровня измеряют на протяжении исследования. В дополнение, для участников в когорте IgAN рассчитывают угол наклона для прямой, построенной по значениям eGFR, полученным в неделю 26 и неделю 50.

Для участников в обеих когортах заболеваний определяют степень гематурии в образцах разовой порции мочи для оценки эффекта равулизумаба в отношении протекания заболевания. Степень гематурии оценивают путем исследования полученного центрифугированием осадка мочи с применением микроскопии (RBC/hpf). Для оценки степени гематурии собирают отбираемые случайным образом образцы разовой порции мочи, полученные при однократном опорожнении. Если исследователь определяет, что гематурия носит временный характер вследствие менструации у женщин или физических упражнений, взятие образца нужно повторить. Отбираемые случайным образом образцы разовой порции мочи для измерения степени гематурии собирают в ходе исследования, как указано в графике оценок, и анализируют в центральной лаборатории. В дни введения дозы образцы собирают перед введением исследуемого лекарственного средства, если это применимо.

Осуществляемую на месте оценку степени гематурии с применением микроскопа или тест-полоски для мочи используют для определения соответствия критериям включения в исследование во время скрининга для участников с IgAN.

### 13. Биомаркеры

Образцы крови (цельную кровь, сыворотку и плазму крови) для исследования биомаркеров собирают у всех участников в моменты времени, указанные в графике оценок. Биомаркеры, в отношении которых осуществляют измерение, предусматривают без ограничения следующие оценки: нарушение регуляции пути системы комплемента (например, растворимый C5b-9 [sC5b-9], фактор Ba, фактор Bb, C5a и т. д.)

Образцы мочи для исследования биомаркеров собирают у всех участников в моменты времени, указанные в графике оценок. Биомаркеры, в отношении которых осуществляют измерение, предусматривают без ограничения следующие оценки: нарушение регуляции пути системы комплемента (например, sC5b-9, фактор Ba, фактор Bb, C5a и т. д.), биомаркеры повреждения почек (например, CD163, MCP-1, EGF и т. д.) и

креатинин.

Биоптаты почечной ткани окрашивают в отношении наличия биомаркеров, которые обеспечивают клиническое доказательство патофизиологии заболевания и ответа на лечение (например, C5b-9, C3c, C3, C4d, CD68, пропердин, компонент 9 системы комплемента [C9], C1q, C5aR и т. д.). Для участников в когорте LN, которые подверглись повторной процедуре(процедурам) биопсии почки во время исследования, оценивают классификацию LN.

Образцы крови, мочи и биоптатов, оставшиеся после исследования в отношении биомаркеров, РК, PD, иммуногенности, хранят для дополнительных путей развития способов анализов (например, прогностических и/или сопутствующих видов диагностики, связанных с мишенью исследуемого лекарственного средства, патологическим процессом, путями, ассоциированными с болезненным состоянием, другими комплемент-опосредованными заболеваниями и/или механизмом действия равулизумаба). Образцы сохраняют, чтобы продолжить дальнейший анализ равулизумаба, но не дольше 5 лет после завершения исследования или в течение иного периода согласно местным требованиям.

#### 14. Другие исследовательские оценки

Аутоантитела оценивают в когорте LN. Образцы крови для анализа на аутоантитела к dsDNA и к C1q собирают во время скрининга и в соответствии с графиком оценок до конца дополнительного периода (день 351).

SLEDAI-2K оценивают в когорте LN. Инструмент SLEDAI-2K позволяет оценивать активность заболевания по 24 параметрам заболевания. Значение общего балла находится в диапазоне от 0 до 105, при этом более высокие баллы представляют более значительные степени активности заболевания. Оценку SLEDAI-2K применяют для выявления внепочечного обострения SLE, которое определяется как повышение SLEDAI-2K на  $\geq 4$  баллов, которое происходит не по причине протеинурии, гематурии, наличия клеточных цилиндров в моче, гипокомplementемии, пиурии или повышения уровня антитела к dsDNA.

Образцы крови и мочи собирают (только в выбранных исследовательских центрах) для изучения активности комплемента в реальном времени (RTCA) во время скрининга и в соответствии с графиком оценок до конца периода первоначальной оценки (день 183). Анализ RTCA проводят в клинических исследовательских центрах с использованием образцов свежесобранной цельной крови с дикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K2EDTA) и образцов мочи. Образцы крови и мочи для RTCA собирают перед введением исследуемого лекарственного средства в дни введения дозы, если это применимо. Из результатов удаляют личную информацию с использованием номера ID участника исследования, и для всего персонала исследовательского центра результаты RTCA являются замаскированными.

Шкалы для оценки качества жизни будут применяться в электронном виде исследователем или квалифицированным персоналом исследовательского центра перед

другими процедурами для исследования при визитах, как указано в графике оценок. Для участников в обеих когортах используют следующие валидированные шкалы для оценки качества жизни.

Для оценки качества жизни участника применяют краткую форму (36) опросника состояния здоровья (SF-36v2). При использовании опросника SF-36v2 участников инструктируют осуществить оценку их здоровья и способности выполнять активности в повседневной жизни в 8 доменах, включая физическое функционирование, ролевые ограничения вследствие физических проблем со здоровьем, боль в теле, общее состояние здоровья, жизненную активность, социальное функционирование, ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем и психическое здоровье в течение последних 4 недель. Получают необработанные баллы по доменам и трансформируют их в шкалу от 0 до 100, как описано в инструкции SF-36v2. Доменам присваивают оценки в баллах от 0 до 100, при этом более низкие баллы свидетельствуют о более высоком уровне инвалидизации.

EuroQoL с 5 измерениями по 5 уровням (EQ-5D-5L) представляет собой стандартизированный инструмент самооценки для измерения качества жизни, связанного со здоровьем, и его использовали в широком диапазоне состояний здоровья. EQ 5D 5L представляет собой состоящий из 5 шкал инструмент для самостоятельного сообщения исходов участником, предназначенный для измерения боли/дискомфорта, подвижности, самообслуживания, способности осуществлять обычные виды деятельности и тревожности/депрессии.

Для участников в когорте LN также применяют следующую валидированную шкалу для оценки качества жизни: функциональная оценка терапии хронических заболеваний (FACIT) - шкала утомляемости, версия 4.0 представляет собой опросник с 13 пунктами, который позволяет оценить утомляемость согласно самооценке и ее влияние на способность осуществлять ежедневные виды деятельности и функционирование в течение 7 предыдущих дней.

Антитела к лекарственному средству, представляющему собой равулизумаб (т. е. антитело к лекарственному средству), оценивают в образцах сыворотки крови, собранных у всех участников в соответствии с графиком оценок. Кроме того, образцы сыворотки крови также собирают во время последнего визита у участников, которые досрочно прекратили прием исследуемого лекарственного средства или вышли из исследования.

Образцы сыворотки крови подвергают скринингу в отношении антител, связывающихся с равулизумабом, и регистрируют титр подтвержденных положительных образцов. Для дополнительного определения характеристик иммуногенности равулизумаба можно выполнять другие анализы.

Выявление и определение характеристик антител к равулизумабу выполняют с применением валидированного метода анализа. Образцы, собранные для выявления антител к равулизумабу, также оценивают в отношении концентрации равулизумаба в сыворотке крови, чтобы можно было интерпретировать данные по антителам. Образцы,

подтвержденные как положительные по антителам, могут быть дополнительно оценены в отношении титра антител и присутствия нейтрализующих антител.

#### 15. Статистические аспекты

Первичная гипотеза для данного исследования заключается в том, что равулизумаб превосходит плацебо в уменьшении протеинурии. Проверка гипотез будет односторонней и будет проводиться при уровне значимости, составляющем 0,05.

В данное исследование включено 60 участников в обеих когортах IgAN и LN в группы равулизумаба и плацебо в соотношении 2:1, всего 120 участников. Расчеты размера выборки основаны на одностороннем t-тесте с двумя выборками для логарифмически преобразованных значений протеинурии.

Для данного исследования определены следующие популяции, представленные в таблице 10.

**Таблица 10. Популяции для анализа**

Популяция	Описание
Группа рандомизированных пациентов	Все рандомизированные участники. Все участники анализируются после рандомизации для обеспечения регистрации предрасположения, демографических данных и характеристик на исходном уровне.
Полная группа для анализа (FAS)	Все рандомизированные участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства. Все участники анализируются после рандомизации для обеспечения регистрации данных по эффективности.
Модифицированная полная группа для анализа (mFAS)	mFAS представляет собой подгруппу FAS, за исключением участников, которые по причинам, связанным с экстренной ситуацией (например, карантин, ограничения передвижения), получали дозу равулизумаба через $\geq 28$ дней после запланированного момента времени для введения дозы или вообще пропускали дозу.
Группа пациентов для анализа безопасности	Все участники, которые получают по

	меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства. Участники анализируются в соответствии с исследуемым лекарственным средством, которое они фактически получали, для обеспечения регистрации данных по воздействию и данных по безопасности.
Группа пациентов без нарушений протокола	Все рандомизированные участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства и у которых не происходило серьезных отклонений от протокола.
Группа пациентов для фармакокинетического/фармакодинамического (PK/PD) анализа	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства и для которых имеются данные PK/PD, пригодные для оценки.

Обобщенную статистику рассчитывают и отображают по группам лечения и визиту, где это применимо. Описательная статистика для непрерывных переменных предусматривает как минимум количество участников, среднее значение, SD, минимальное значение, медиану и максимальное значение. Для категориальных переменных представляют частоты и проценты. При необходимости предоставляют графические отображения. Анализы выполняют с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше.

Анализы для участников в когорте LN и участников в когорте IgAN проводят и регистрируют по отдельности. Участники в каждой когорте, выделенной исходя из заболевания, анализируются согласно рандомизации, независимо от того, какое фактическое лечение они получали.

Первичный анализ первичной конечной точки эффективности основан на полной группе для анализа (FAS).

Для когорты LN уровень протеинурии измеряют с помощью UPCr в г/г, полученного с использованием одного 24-часового сбора мочи при скрининге, и среднего значения, определенного по 2 отдельным 24-часовым сборам мочи в неделю 26.

Для когорты IgAN уровень протеинурии измеряют с помощью абсолютного содержания белка в г/день, полученного с использованием среднего значения, определенного по 2 валидным 24-часовым сборам мочи.

Для снижения асимметрии применяют натуральный логарифм для преобразования значений протеинурии перед анализом. Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) применяют для первичной конечной точки эффективности с использованием всех доступных данных продольного исследования (либо полных, либо частичных). Модель включает изменение логарифмически преобразованных значений протеинурии относительно исходного уровня в качестве переменной ответа и фиксированные категориальные эффекты для группы лечения, взаимодействия между группой лечения и визитом, а также фиксированный непрерывный эффект  $\log$ -значения протеинурии на исходном уровне в качестве ковариаты. Для моделирования корреляций между повторяющимися измерениями у каждого участника применяют неструктурированную ковариационную матрицу. Если при данном анализе не происходит схождение, применяют авторегрессивную ковариационную матрицу первого порядка. Для оценки степеней свободы в знаменателе применяют аппроксимацию Кенварда-Роджера. Эффект лечения оценивают с применением контраста для эффекта группа лечения-визит в неделю 26. Точечную оценку и двухсторонний 90% доверительный интервал (CI) для разности средних логарифмически преобразованных значений протеинурии обратно преобразуют (посредством возведения в степень) с получением GMR и соответствующего двухстороннего 90% CI. Затем значения выражают в виде процентного изменения скорректированного геометрического среднего значения протеинурии в неделю 26 относительно исходного уровня.

Участники в когорте LN, которые получали экстренную терапию при определенном протоколом обострении волчаночного нефрита, оцениваются до момента применения экстренной терапии только в отношении первичного анализа эффективности с целью оценки только эффекта назначенного лечения. Проводят дополнительные анализы чувствительности для оценки влияния отсутствующих данных и предположений.

В случае когорты IgAN участники, изначально рандомизированные в группу плацебо, в дополнительный период получали равулизумаб. Следовательно, анализ вторичных конечных точек во время дополнительного периода подытоживают по отдельности для каждой группы лечения, и исходный уровень для группы плацебо повторно определяют как последнее измерение, полученное перед введением первой дозы равулизумаба во время дополнительного периода (т. е. измерение в неделю 26). Анализ первичной конечной точки эффективности также выполняют в группе пациентов без нарушений протокола.

Вторичные анализы эффективности носят описательный характер и основаны на FAS. Для анализа вторичных конечных точек включают только данные до получения экстренной терапии у участников в когорте LN, которые получали экстренную терапию при определенном протоколом обострения волчаночного нефрита. Проводят дополнительные анализы чувствительности для оценки устойчивости в отношении отсутствующих данных и предположений.

Вторичные анализы эффективности как для когорты LN, так и для когорты IgAN

проводят следующим образом. Процентное изменение уровня протеинурии относительно исходного уровня в неделю 50 анализируют аналогично первичной конечной точке, за исключением того, что контраст, применяемый в анализе MMRM, будет касаться эффекта группа лечения-визит в неделю 50. Процентную долю участников с уменьшением уровня протеинурии на  $> 30\%$  и  $> 50\%$  в неделю 26 и неделю 50 обобщают по группе лечения путем расчета точечной оценки и двухстороннего  $90\%$  CI на основе точных доверительных границ с применением метода Клоппера-Пирсона. Следующие конечные точки обобщают на исходном уровне и в каждый момент времени после исходного уровня относительно группы лечения с применением описательной статистики для наблюдаемого значения, а также изменения относительно исходного уровня: расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) и концентрации C3 и C4 в сыворотке крови.

Следующие конечные точки обобщают по группе лечения путем расчета точечной оценки и двухстороннего  $90\%$  CI на основе точных доверительных границ с применением метода Клоппера-Пирсона: (1) процентная доля участников, соответствующих критериям CRR, а также отдельным составляющим CRR в неделю 26 и неделю 50, (2) процентная доля участников, соответствующих критериям PRR в неделю 26 и неделю 50, (3) процентная доля участников с успешным снижением дозы кортикостероидов в неделю 14, неделю 26 и неделю 50, (4) процентная доля участников с определенным протоколом обострением волчаночного нефрита до недели 50, (5) процентная доля участников с определенным протоколом тяжелым внепочечным обострением SLE до недели 50 и (6) процентная доля участников с неэффективностью лечения до недели 50.

Время до достижения UPCR, составляющего  $\leq 0,5$  г/г, обобщено на основе образцов разовой порции мочи. Кумулятивную кривую распределения Каплана-Мейера получают для каждой группы лечения и проводят лог-ранговый тест для сравнения кривых. В соответствующей сводной таблице представлены с распределением по группам лечения следующие параметры: оценка кумулятивной функции распределения (CDF), количество участников, подверженных риску, количество участников, отвечающих на лечение, и количество цензурированных участников в каждый момент времени после исходного уровня в зависимости от группы лечения. В таблице также представлены первый квартиль, медиана и третий квартиль, а также соответствующий двусторонний  $90\%$  CI времени до достижения UPCR, составляющего  $\leq 0,5$  г/г. Уровень альбумина в сыворотке крови обобщают на исходном уровне и в каждый момент времени после исходного уровня по группам лечения с применением описательной статистики для наблюдаемого значения, а также изменения относительно исходного уровня.

Вторичные анализы эффективности в когорте IgAN: процентную долю участников, соответствующих критериям частичной ремиссии в неделю 26 и неделю 50, обобщают по группе лечения путем расчета точечной оценки и двухстороннего  $90\%$  CI на основе точных доверительных границ с применением метода Клоппера-Пирсона.

Вторичные анализы эффективности носят описательный характер, и внесение поправки на множественность сравнений проводиться не будет.

Все анализы безопасности выполняют в группе для анализа безопасности, и они основаны на фактически полученном лечении.

Возникающее при лечении нежелательное явление (TEAE) представляет собой любое нежелательное явление, которое начинается во время введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или после него. Нежелательные явления, которые возникают через 56 дней или позже после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, не будут считаться возникающими при лечении. Возникающее при лечении SAE (TESAE) представляет собой TEAE, которое является тяжелым. Частоту TEAE, TEAE, приводящих к прекращению участия в исследовании, TEAE, приводящих к прекращению исследуемого лечения, TEAE, связанных с лекарственным средством и TESAE обобщают по группе лечения отдельно для каждой когорты заболевания. Все нежелательные явления кодируют с использованием MedDRA версии 23.0 или выше и обобщают по классу систем органов (SOC) и предпочтительному термину в целом, по степени тяжести и по отношению к исследуемому лекарственному средству.

Неблагоприятные изменения результатов физического обследования по сравнению с исходным уровнем классифицируют как АЕ и анализируют соответствующим образом. Данные по показателям жизненно важных функций представляют с помощью описательной статистики с группировкой по группам лечения на исходном уровне и в моменты времени после определения исходного уровня, и для изменений по сравнению с исходным уровнем - отдельно для каждой когорты заболевания.

Наблюдаемые значения и изменения по сравнению с исходным уровнем в клиническом биохимическом анализе крови, гематологическом анализе и анализе мочи описательно обобщают по группам лечения на исходном уровне, и в каждый момент времени после исходного уровня - отдельно для каждой когорты заболевания. Для результатов лабораторных исследований, которые могут быть классифицированы как нормальные, низкие или высокие на основе диапазона нормальных значений, отклонения от исходного уровня в классификации обобщают для всех визитов в ходе исследования.

Для каждого участника предоставляют перечни данных по параметрам электрокардиограммы (ЭКГ) отдельно для каждой когорты заболевания. Электрокардиограммы оценивают и обобщают как нормальные, отклоняющиеся от нормы клинически незначимые или отклоняющиеся от нормы клинически значимые. Для результатов ЭКГ представляют сдвиг от исходного уровня к наихудшей во всем исследовании таблице с результатами ЭКГ. Наблюдаемые значения и изменение по сравнению с исходным уровнем интервалов ЭКГ (PR, RR, QT и QTc) описательно обобщают на исходном уровне и в каждый момент времени после исходного уровня. Интервал QT корректируют по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фридеричиа (QTcF).

Для анализов фармакокинетики (PK) /фармакодинамики (PD) строят графики зависимости средней концентрации равулизумаба в сыворотке крови от времени. Также могут быть представлены графики зависимости концентрации в сыворотке крови от

времени для отдельных участников. Фактическое введение дозы и время отбора образцов используют для всех расчетов. Описательную статистику рассчитывают для данных о концентрации в сыворотке крови в каждый момент отбора образцов, при необходимости. PD эффекты равулизумаба оценивают посредством оценки абсолютных значений и изменений и процентных изменений относительно исходного уровня концентраций свободного C5 в сыворотке крови с течением времени, при необходимости. Описательную статистику рассчитывают для PD данных в каждый момент отбора образцов, при необходимости.

Частоту и титры ADA к равулизумабу представляют в каждый момент времени после исходного уровня в табличном формате отдельно для каждой когорты заболевания. Кроме того, любые образцы, подтвержденные как положительные по ADA, тестируют в отношении присутствия нейтрализующих антител к равулизумабу.

Исследовательские анализы эффективности носят описательный характер и основаны на FAS. Для непрерывных конечных точек данные обобщают на исходном уровне и в каждый момент времени после исходного уровня по группе лечения с применением описательной статистики для наблюдаемого значения, а также изменения относительно исходного уровня. Для категориальных конечных точек данные обобщают по группе лечения путем расчета точечной оценки и двухстороннего 90% CI на основе точных доверительных границ с применением метода Клоппера-Пирсона:

Для когорты LN время до достижения CRR, время до достижения PRR и время до достижения снижения UPCR на  $> 50\%$  относительно исходного уровня обобщают с применением образцов разовой порции мочи. Участники считаются пациентами, отвечающими на лечение, во время достижения ими CRR, PRR или снижения UPCR на  $> 50\%$  относительно исходного уровня соответственно, или подвергаются цензурированию в наиболее ранний момент времени во время прекращения их участия в исследовании, получения экстренной терапии или в неделю 50, если у них к этому времени не достигнут ответ на лечение или они получали экстренную терапию. Кумулятивные кривые распределения Каплана-Мейера получают для каждой группы лечения и проводят лог-ранговый тест для сравнения кривых. В соответствующей сводной таблице представлены с распределением по группам лечения следующие параметры: оценка CDF, количество участников, подверженных риску, количество участников, отвечающих на лечение, и количество цензурированных участников в каждый момент времени после исходного уровня. В таблице также представлена первая квартиль, медиана и третья квартиль, а также соответствующий 2-сторонний 90% CI времени до достижения ответа.

Угол наклона для прямой, построенной по значениям eGFR для когорты IgAN, рассчитывают с применением всех доступных оценок до недели 26 или недели 50. Угол наклона для прямой, построенной по значениям eGFR, рассчитывают с применением простой линейной регрессии для каждого участника с eGFR в качестве зависимой переменной и временем в качестве независимой переменной, и средний наклон (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) будет описательно обобщен в зависимости от группы лечения.

Следующие оценки качества жизни обобщают по группе лечения на исходном уровне и в каждый момент времени после исходного уровня с использованием описательной статистики для непрерывных переменных для наблюдаемого значения, а также изменения по сравнению с исходным уровнем: EQ-5D-5L, общий балл SF-36 и FACIT-утомляемость (предпочтительно для когорты LN).

Чтобы удостовериться в соответствии схемы введения доз, независимый клинический фармацевт проводит промежуточный анализ PK/PD для подтверждения доз. Промежуточный анализ PK для подтверждения проводят с применением маскированных данных PK/PD от первых 10 участников, которых лечили равулизумабом (минимум 3 участника в каждой когорте, выделенной исходя из заболевания), с применением среза данных, когда у десятого участника наступает 2 недели после введения первой дозы (т. е. в день 15). Набор PK данных для обзора включает: (1)  $C_{max}$  в день 1,  $C_{trough}$  в день 15 и  $C_{max}$  для всех 10 участников, (2) другие фармакокинетические данные, кроме  $C_{max}$  в момент времени день 15 (например, PK день 29), могут быть включены в набор данных (доступность в зависимости от уровня участия), и (3) данные по свободному и общему C5, ассоциированные с указанными выше моментами времени, и данные по ADA включены в набор данных в качестве вспомогательных результатов. Если наблюдаемые значения  $C_{max}$  в день 1,  $C_{max}$  в день 15 и  $C_{trough}$  и другие доступные данные PK/PD находятся в пределах ожидаемого диапазона, исследование продолжают без изменений. Если необходима регулировка схемы введения дозы, участие приостанавливают до определения новой схемы. В случае регулировок дозы участников, которых лечили с применением предыдущей дозы, переводили на новую дозу и продолжали лечение в рамках исследования, но исключали из первичного анализа эффективности. Участники для замены могут быть включены в испытание для сохранения силы исследования.

Первичный анализ эффективности проводят для каждой когорты, выделенной исходя из заболевания, в конце 26-недельного периода первоначальной оценки, после того, как все участники в когорте, выделенной исходя из заболевания, завершат 26-недельный период первоначальной оценки или будут исключены из него. Данный анализ обеспечивает оценку первичной конечной точки и планирование фазы 3 и не оказывает эффекта в отношении развития данного исследования.

В дополнение, ранний промежуточный анализ может быть проведен для когорты заболевания IgAN (исходя из осуществимости), когда по меньшей мере 50% участников произвольным образом было назначено исследуемое лечение и они получили возможность завершить 26-недельный период первоначальной оценки. Данный промежуточный анализ, если осуществляется, проводит отдельная команда, для которой не осуществляется маскировки данных, и он служит лишь для целей планирования фазы 3 без влияния на развитие исследования.

Промежуточный анализ эффективности проводят для каждой когорты, выделенной исходя из заболевания, в конце 50-недельного дополнительного периода, после того, как все участники в когорте, выделенной исходя из заболевания, завершат 50-недельный

дополнительный период или будут исключены из него.

Окончательный анализ в ходе исследования проводят в конце исследования.

#### 16. Нежелательные явления

Нежелательное явление (АЕ) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у участника, временно ассоциированное с применением исследуемого вмешательства, независимо от того, считается ли оно связанным с исследуемым вмешательством. Таким образом, АЕ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание (новое или обострившееся), временно ассоциированное с использованием исследуемого вмешательства.

Следующие явления соответствуют определению АЕ.

1. Любые результаты лабораторных анализов, не соответствующие норме (гематологические показатели, клинический биохимический анализ крови или анализ мочи) или другие оценки безопасности (например, ЭКГ, процедуры радиографического сканирования, измерения основных показателей жизненно важных функций), в том числе те, которые ухудшаются по сравнению с исходным уровнем, считаются клинически значимыми согласно медицинскому и научному мнению исследователя (т. е. не связанными с прогрессированием основного заболевания).

2. Обострение хронического или перемежающегося уже имеющегося состояния, включая также повышение частоты и/или интенсивности состояния.

3. Новые состояния, выявленные или диагностированные после осуществления исследуемого вмешательства, даже если они могли присутствовать до начала исследования.

4. Признаки, симптомы или клинические последствия предполагаемого лекарственного взаимодействия.

5. Признаки, симптомы или клинические последствия предполагаемой передозировки либо исследуемого вмешательства, либо сопутствующего лекарственного препарата. Передозировка как таковая не будет регистрироваться как АЕ/SAE, за исключением случаев преднамеренной передозировки с возможным суицидальным намерением/намерением причинения себе вреда. Такие передозировки следует регистрировать независимо от последствий.

6. "Отсутствие эффективности" или "отсутствие ожидаемого фармакологического действия" как таковые не регистрируются как АЕ или SAE. Такие случаи фиксируются при оценках эффективности. Однако признаки, симптомы и/или клинические последствия, возникающие в результате отсутствия эффективности, регистрируются как АЕ или SAE, если они соответствуют определению АЕ или SAE.

Следующие явления не соответствуют определению АЕ.

1. Медицинская или хирургическая процедура (например, эндоскопия, аппендэктомия): состояние, которое приводит к процедуре, является АЕ. Ситуации, в которых не возникло неблагоприятного медицинского явления (например, госпитализации

для планового хирургического вмешательства, если она была запланирована до подписания ICF, поступления в стационар по социальным причинам или для удобства).

2. Ожидаемые ежедневные колебания ранее существовавшего(существовавших) заболевания(заболеваний) или состояния(состояний), присутствующие или выявленные в начале исследования, которые не ухудшаются.

3. Ошибка при приеме лекарственного препарата (включая преднамеренное неправильное применение, злоупотребление и передозировку продукта) или применение, отличное от того, что определено в протоколе, не считается АЕ, за исключением случаев возникновения неблагоприятного медицинского явления в результате ошибки при приеме лекарственного препарата.

4. Случаи беременности, которые возникают во время воздействия исследуемого лекарственного средства на мать или отца, следует регистрировать в течение 24 часов с момента уведомления исследователя/исследовательского центра. Данные об исходе для плода и кормлении грудью собирают для нормативной отчетности и оценки безопасности.

5. Любые клинически значимые результаты лабораторных исследований, не соответствующие норме, или другие оценки безопасности, не соответствующие норме, которые ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

6. Изучаемое заболевание/нарушение или ожидаемое прогрессирование, признаки или симптомы изучаемого заболевания/нарушения, если только они не являются более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

7. Ситуации, в которых не происходило неблагоприятное медицинское явление (поступление в госпиталь по социальным причинам/по соображениям удобства).

Если явление не представляет собой АЕ в соответствии с приведенным выше определением, то оно не может представлять собой серьезное нежелательное явление (SAE), даже если соответствует критериям серьезных состояний (например, госпитализация вследствие признаков/симптомов исследуемого заболевания, смерть вследствие прогрессирования заболевания). Определение SAE представлено в таблице 11.

**Таблица 11. Определение SAE**

SAE определяют как любое неблагоприятное медицинское событие, которое при любой дозе:
<b>Приводит к смерти</b>
<b>Опасно для жизни</b>
Термин "опасное для жизни" в определении "серьезный" относится к явлению, при котором участник был подвержен риску смерти во время явления. Он не относится к явлению, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.
<b>Требует госпитализации пациента в стационар или продления текущей</b>

SAE определяют как любое неблагоприятное медицинское событие, которое при любой дозе:

**госпитализации**

Как правило, госпитализация означает, что участник был задержан (обычно с пребыванием по меньшей мере одну ночь) в больнице или отделении экстренной медицинской помощи для наблюдения и/или лечения, которые не были бы уместны в кабинете врача или в амбулаторных условиях. Осложнения, которые возникают во время госпитализации, представляют собой АЕ. Если осложнение приводит к продлению госпитализации или соответствует любым другим серьезным критериям, то явление является серьезным. При наличии сомнений относительно того, имела ли место "госпитализация" или была ли она необходима, АЕ считают серьезным.

Госпитализация для планового лечения ранее существовавшего состояния, которое не ухудшилось по сравнению с исходным уровнем, не считается АЕ.

**Приводит к постоянной инвалидизации/недееспособности**

Термин "инвалидизация" означает существенное нарушение способности человека выполнять нормальные жизненные функции.

Это определение не предназначено для включения событий относительно небольшого медицинского значения, таких как неосложненная головная боль, тошнота, рвота, диарея, грипп и случайная травма (например, растяжение связок лодыжки), которые могут мешать или препятствовать повседневным жизненным функциям, но не представляют собой существенного нарушения.

**Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект**

**Другие ситуации:**

Следует руководствоваться медицинским или научным суждением при принятии решения о необходимости сообщения о SAE в других ситуациях, таких как важные медицинские явления, которые не могут быть непосредственно опасными для жизни или приводить к смерти или госпитализации, но могут подвергать участника опасности или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предупреждения одного из других исходов, перечисленных в определении выше. Эти явления обычно следует считать серьезными.

Примеры таких явлений включают инвазивные или злокачественные виды рака, интенсивное лечение в отделении неотложной медицинской помощи или дома при аллергическом бронхоспазме, дискразии крови или судороги, которые не приводят к госпитализации, или развитие зависимости от лекарственного средства или злоупотребление лекарственным средством.

Предполагаемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (SUSAR) определяется как серьезное

явление, которое не приведено в брошюре исследователя и которое исследователь определяет как связанное с исследуемым продуктом или процедурой. Раздел 21 Свода федеральных правил США (CFR) 312.32 и Директива Европейского Союза о клинических испытаниях 2001/20/ЕС, а также соответствующие подробные руководства или национальные нормативные требования в странах-участницах требуют предоставления отчетов о SUSAR. О предполагаемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях сообщается в национальный компетентный орган и IRB/IEC, при необходимости.

Исследователь осуществляет оценку интенсивности каждого АЕ и SAE, о которых сообщалось во время исследования, и относит их к одной из следующих категорий согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) версии 5.0 Национального института рака, опубликованным 27 ноября 2017 г.:

1. Степень 1: легкая (осведомленность о признаке или симптоме, но легкая его переносимость)
2. Степень 2: умеренная (дискомфорт, достаточный для нарушения выполнения обычных видов деятельности)
3. Степень 3: тяжелая (ограничение способностей с неспособностью выполнять обычные виды деятельности)
4. Степень 4: угрожающая жизни
5. Степень 5: смертельная

Явление определяется как "тяжелое", если оно соответствует по меньшей мере одному из предварительно определенных исходов, как описано в определении SAE, а не тогда, когда оно оценивается как серьезное.

#### 17. Клинические лабораторные тесты

Наблюдаемые значения и изменения по сравнению с исходным уровнем в клиническом биохимическом анализе крови, гематологическом анализе и анализе мочи описательно обобщают по группам лечения на исходном уровне, и в каждый момент времени после исходного уровня - отдельно для каждой когорты заболевания. Для результатов лабораторных исследований, которые могут быть классифицированы как нормальные, низкие или высокие на основе диапазона нормальных значений, отклонения от исходного уровня в классификации обобщают для всех визитов в ходе исследования.

Тесты, представленные в таблице 12, проводят в центральной исследовательской лаборатории. Результаты местной лаборатории необходимы лишь в случае, если результаты из центральной лаборатории недоступны во время осуществления исследуемого вмешательства и/или оценки ответа. Если необходим местный образец, важно, чтобы образец для анализа в центральной лаборатории получали в то же время.

Женщины, способные к деторождению, должны быть включены в исследование только после получения отрицательного результата в тесте на беременность с

использованием сыворотки крови при скрининге. Дополнительное тестирование на беременность с использованием мочи является стандартным согласно протоколу, если только политикой учреждения, местными регуляторными органами или IRB/IEC не требуется тестирование с использованием сыворотки крови, и его проводят в моменты времени, указанные в графике мероприятий.

Таблица 12. Лабораторные оценки, требуемые согласно протоколу

Лабораторные оценки	Параметры
Гематологические показатели	<input type="checkbox"/> Количество красных кровяных клеток <input type="checkbox"/> Гемоглобин <input type="checkbox"/> Гематокрит <input type="checkbox"/> Эритроциты <input type="checkbox"/> Показатели RBC <input type="checkbox"/> Средний объем эритроцита <input type="checkbox"/> Среднее содержание гемоглобина в эритроците <input type="checkbox"/> Процентная доля ретикулоцитов <input type="checkbox"/> Содержание гемоглобина в эритроцитах <input type="checkbox"/> Количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой (включая ранние клетки-предшественники) <input type="checkbox"/> Нейтрофилы, сегментированные <input type="checkbox"/> Лимфоциты <input type="checkbox"/> Моноциты <input type="checkbox"/> Эозинофилы <input type="checkbox"/> Базофилы <input type="checkbox"/> Количество тромбоцитов <input type="checkbox"/> Средний объем тромбоцита
Панель свертывания крови	<input type="checkbox"/> INR <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> APTT <input type="checkbox"/> D-димер <input type="checkbox"/> Фибриноген

Клинический биохимический анализ крови	<input type="checkbox"/> Функциональные печеночные пробы: <input type="checkbox"/> ALT <input type="checkbox"/> AST <input type="checkbox"/> ALP <input type="checkbox"/> Альбумин <input type="checkbox"/> Общий белок <input type="checkbox"/> Билирубин (общий, прямой и непрямой) <input type="checkbox"/> GGT <input type="checkbox"/> Глюкоза (натощак) <input type="checkbox"/> Функция почек: <input type="checkbox"/> Азот мочевины крови <input type="checkbox"/> Кальций <input type="checkbox"/> Хлорид <input type="checkbox"/> Креатинин и eGFR, рассчитанная с применением формулы СКД-EP1 <input type="checkbox"/> Магний <input type="checkbox"/> Фосфат <input type="checkbox"/> Калий <input type="checkbox"/> Натрий <input type="checkbox"/> Общее содержание диоксида углерода <input type="checkbox"/> Мочевина
24-ч моча	<input type="checkbox"/> Общий белок, общий креатинин, общий альбумин, общий натрий, клиренс креатинина и соотношение белок:креатинин, соотношение альбумин:креатинин.
Исследования образцов разовой порции мочи	<input type="checkbox"/> Белок, альбумин, креатинин и соотношение белок:креатинин и альбумин/креатинин
Обычный анализ мочи и осадка мочи	<input type="checkbox"/> Альбумин <input type="checkbox"/> Билирубин <input type="checkbox"/> Кровь <input type="checkbox"/> Эритроциты <input type="checkbox"/> Глюкоза <input type="checkbox"/> Кетоны <input type="checkbox"/> Лейкоцитарная эстераза <input type="checkbox"/> Нитрит

	<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> Белок <input type="checkbox"/> Удельный вес <input type="checkbox"/> Уробилиноген <input type="checkbox"/> Осадок мочи: число RBC/поле зрения микроскопа под большим увеличением и число цилиндров из RBC
PK/PD и иммуногенность	<input type="checkbox"/> PK в сыворотке крови <input type="checkbox"/> PD в сыворотке крови (свободный и общий C5) <input type="checkbox"/> Иммуногенность (ADA)
Другие тесты, специфические для исследования	<input type="checkbox"/> Вирусная нагрузка HCV и HBV по данным ПЦР <input type="checkbox"/> Антитело к HIV-1 и HIV-2 <input type="checkbox"/> Фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол в сыворотке крови (при необходимости, только у женщин без детородного потенциала) <input type="checkbox"/> Анализ сыворотки крови или мочи на беременность по уровню хорионического гонадотропина человека (при необходимости для WOCBP) <sup>a</sup> <input type="checkbox"/> Система комплемента: C3, C4 и CH50 <input type="checkbox"/> Профиль аутоантител: ANA, антитело к dsDNA, антитело к Sm, антитело к RNP, антитело к Ro, антитело к La, антитело к C1q, антитело к фосфолипидам (только когорты LN) <input type="checkbox"/> Антитело к ds-DNA: подлежит измерению с помощью ELISA при всех визитах в качестве части оценки SLEDAI (только когорты LN)

<sup>a</sup> Тест на беременность с использованием сыворотки крови - при визите в ходе скрининга и визите при окончании исследования/визите при досрочном прекращении участия в исследовании, а осуществляемый на месте тест на беременность с использованием мочи - в любые другие моменты времени, как указано в графике оценок.

Сокращения: ADA=антитело к лекарственному средству; ALP =щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; ANA=антитело к ядерным антигенам; антитело к C1q=антитело к компоненту C1q системы комплемента; антитело к La=антитело к связывающему малую РНК фактору защиты <sup>от</sup> экзонуклеаз La; антитело к Ro=антитело к антигену А, связанному с синдромом Шегрена; антитело к Sm= антитело к Smith-антигену; АРТТ =активированное частичное тромбопластиновое время; AST=аспартаттрансаминаза; C3, C4 и C5=компоненты 3, 4 и 5 системы комплемента; CH50=50% гемолитическая активность комплемента; CKD-EPI=Рабочая группа по

исследованию эпидемиологии хронической болезни почек; dsDNA=двухнитевая ДНК; eGFR=расчетная скорость клубочковой фильтрации; ELISA=твердофазный иммуноферментный анализ; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; HBV=вирус гепатита В; HCV=вирус гепатита С; INR=международное нормализованное отношение; LN=волчаночный нефрит; RNP=рибонуклеопротеин; ПЦР=полимеразная цепная реакция; PD=фармакодинамика; PK=фармакокинетика; PT=протромбиновое время; RBC=красная кровяная клетка; SLEDAI=Индекс активности заболевания системной красной волчанки; WOCBP=женщины, способные к деторождению.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<b>SEQ ID NO:1</b> GYIFSNYWIQ
<b>SEQ ID NO:2</b> EILPGSGSTEYTFNKD
<b>SEQ ID NO:3</b> YFFGSSPNWYFDV
<b>SEQ ID NO:4</b> GASENIYGALN
<b>SEQ ID NO:5</b> GATNLAD
<b>SEQ ID NO:6</b> QNVLNTPLT
<b>SEQ ID NO:7</b> QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
<b>SEQ ID NO:8</b> DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNHWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK
<b>SEQ ID NO:9</b> ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPEP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN

VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGK

**SEQ ID NO:10**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT  
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPC CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD  
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST  
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY  
 TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL  
 DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

**SEQ ID NO:11**

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNWIYQQK GKAPKLLIYG  
 ATNLADGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ  
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWVK  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 LSSPVTKSFN RGEK

**SEQ ID NO:12**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS

**SEQ ID NO:13**

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR  
 KCCVECPCPC APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP  
 EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC  
 KVSNNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG  
 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN  
 VFSCSVLHEA LSHYHTQKSL SLSLGK

**SEQ ID NO:14**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT  
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPC CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST  
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIKTISKA KGQPREPQVY  
 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD  
 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSLGK

**SEQ ID NO:15**

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR  
 KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP  
 EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC  
 KVSNNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG  
 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN  
 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

**SEQ ID NO:16**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT  
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VLFPPKPKD  
 TLYITREPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST  
 FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKT KGQPREPQVY  
 TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD  
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

**SEQ ID NO:17**

GASENIYHALN

**SEQ ID NO:18**

EILPGSGHTEYTENFKD

**SEQ ID NO:19**

GHIFSNYWIQ

**SEQ ID NO:20**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT  
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VLFPPKPKD  
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST

YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIKTISKA KGQPREPVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGG
<b>SEQ ID NO:21</b> SYAIS
<b>SEQ ID NO:22</b> GIGPFFGTANYAQKFQG
<b>SEQ ID NO:23</b> DTPYFDY
<b>SEQ ID NO:24</b> SGDSIPNYYVY
<b>SEQ ID NO:25</b> DDSNRPS
<b>SEQ ID NO:26</b> QSFDSLNAEV
<b>SEQ ID NO:27</b> QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGQGT LTVVSS
<b>SEQ ID NO:28</b> DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL
<b>SEQ ID NO:29</b> NYIS
<b>SEQ ID NO:30</b> IIDPDDSYTEYSPSFQG
<b>SEQ ID NO:31</b> YEYGGFDI
<b>SEQ ID NO:32</b> SGDNIGNSYVH
<b>SEQ ID NO:33</b> KDNRPS
<b>SEQ ID NO:34</b>

GTYDIESYV
<b>SEQ ID NO:35</b> EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQGQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARYEY GGFDIWGQGT LVTVSS
<b>SEQ ID NO:36</b> SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL
<b>SEQ ID NO:37</b> SSYYVA
<b>SEQ ID NO:38</b> AIYTGSGATYKASWAKG
<b>SEQ ID NO:39</b> DGGYDYPHAMHY
<b>SEQ ID NO:40</b> QASQNIGSSLA
<b>SEQ ID NO:41</b> GASKTHS
<b>SEQ ID NO:42</b> QSTKVGSSYGNH
<b>SEQ ID NO:43</b> QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DATYYCASD GGYDYPHAM HYWGQGT LVT VSS
<b>SEQ ID NO:44</b> DVVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGTKVEIK
<b>SEQ ID NO:45</b> QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DATYYCASD AGYDYPHAM HYWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG

TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP  
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE  
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR  
 EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT  
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS  
 P

**SEQ ID NO:46**

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG  
 ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT  
 FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ  
 WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT  
 HQGLSSPVTK SFNRGEC

**SEQ ID NO:47**

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSN  
 YNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGT  
 L  
 V  
 TVSS

**SEQ ID NO:48**

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV  
 P  
 SRFAGRGSQDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO:49**

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSN  
 Y  
 NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGT  
 LV  
 TV  
 SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG  
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQ  
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 S  
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV  
 D  
 KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

**SEQ ID NO:50**

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV

P

SRFAGRGSSTDFLTISLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF

PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL

SS

TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения пациента-человека с С5-опосредованным гломерулярным нефритом (GN), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(a) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(c) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

3. Способ лечения пациента-человека с волчаночным нефритом (LN), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к С5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к С5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

4. Способ лечения пациента-человека с иммуноглобулин-А-нефропатией (IgAN), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(а) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 содержит переменную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, представленную под SEQ ID NO:8.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 дополнительно содержит константную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:13.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (KD), значение которой находится в диапазоне  $0,1 \text{ нМ} \leq \text{KD} \leq 1 \text{ нМ}$  (например, составляет приблизительно 0,5 нМ).

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с KD, составляющей 10 нМ или больше (например, приблизительно 22 нМ).

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше, однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

15. Способ по любому из пп. 1-2 и пп. 4-11, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(б) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

16. Способ по любому из пп. 1-2 и пп. 4-11, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

(а) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(б) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период.

17. Способ по любому из пп. 1-2 и пп. 4-11, где антитело к C5 вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

(а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период; и

(б) однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и

один раз в восемь недель в последующий период.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 составлено для внутривенного введения.

21. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где пациента с LN ранее лечили средством фоновой терапии, предусматривающим иммунодепрессант, например кортикостероиды и микофенолата мофетил, и/или способ по любому из пп. 4-11 и пп. 15-20, где пациента с IgAN ранее лечили средством фоновой терапии, предусматривающим лекарственный препарат, ингибирующий ренин-ангиотензиновую систему (RAS).

22. Способ по п. 21, где RAS представляет собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина II (ARB).

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров повреждения почек, выбранных из группы, состоящей из CD163, MCP-1 и EGF.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней одного или нескольких биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из sC5b-9, фактора Va, фактора Vb, C5a, C3c, C3, C4d, CD68, пропердина, компонента 9 системы комплемента [C9], C1q, C5aR и креатинина.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к изменению расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) по сравнению с исходным уровнем.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к изменению уровня сывороточного альбумина по сравнению с исходным уровнем.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к уменьшению уровня протеинурии по сравнению с исходным уровнем.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до лечения у пациента наблюдается расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющая 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или больше, и протеинурия.

29. Способ по любому из пп. 27-28, где протеинурия характеризуется соотношением белок:креатинин в моче (UPCR), составляющим 1 г/г или больше, определенным на основе одного 24-ч сбора мочи.

30. Способ по любому из пп. 27-28, где протеинурия характеризуется средним содержанием белка, составляющим 1 г/24 ч или больше, определенным по 2 валидным 24-часовым сборам.

31. Способ по любому из пп. 27-30, где после лечения наблюдается уменьшение

уровня протеинурии на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% по сравнению с исходным уровнем.

32. Способ по любому из пп. 27-31, где уменьшение уровня протеинурии по сравнению с исходным уровнем происходит через 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 14 недель, 16 недель, 18 недель, 20 недель, 22 недели, 24 недели, 26 недель, 28 недель или 30 недель после лечения.

33. Способ по любому из пп. 27-32, где уровень протеинурии измеряют с использованием полного 24-часового сбора мочи.

34. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где по сравнению с исходным уровнем лечение приводит к уменьшению или устранению одного или нескольких из следующих симптомов: пенистой мочи, протеинурии, отека, высокого кровяного давления, воспаления почки, патологии почки, боли в суставах, опухания суставов, мышечной боли, лихорадки неизвестного происхождения, высоких уровней креатинина в крови и/или красной сыпи.

35. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где у пациента с LN имеется активное воспаление до лечения.

36. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где лечение приводит к полному почечному ответу (CRR).

37. Способ по п. 36, где CRR предусматривает:

(a) снижение среднего значения соотношения белок:креатинин в моче (UPCR) до 0,5 г/г или меньше, определенное на основе двух 24-часовых сборов мочи;

(b) расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; и

(c) отсутствие неэффективности лечения.

38. Способ по любому из п. 13, пп. 6-14 и пп. 18-20, где лечение приводит к частичному почечному ответу (PRR).

39. Способ по п. 38, где PRR предусматривает:

(a) снижение UPCR на более чем 50% по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего двух 24-часовых сборов мочи;

(b) расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или отсутствие снижения eGFR на 20% или больше по сравнению со значением на исходном уровне, определенное на основе среднего 2 значений; и

(c) отсутствие неэффективности лечения.

40. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где лечение обеспечивает предупреждение обострения волчаночного нефрита, где:

(a) обострение волчаночного нефрита у пациента, у которого был достигнут CRR, представляет собой воспроизводимый рецидив протеинурии с уровнем 1 г/г или больше; и

(b) обострение волчаночного нефрита у пациента, у которого не был достигнут CRR, представляет собой:

(i) воспроизводимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови с превышением исходного уровня на более чем 25% или выше верхнего предела нормального уровня, включая любое из следующего:

a. воспроизводимая протеинурия с превышением исходного уровня на 75% или больше;

b. ухудшение признаков активного воспаления мочевыводящих путей по данным микроскопии осадка мочи по сравнению с исходным уровнем, определенное по повышению значения RBC/поле зрения микроскопа под большим увеличением (hpf), составляющему 5 или больше, или появлению новых цилиндров из RBC (исходя из результатов местной лаборатории, полученных для по меньшей мере 2 образцов); и/или

c. наличие LN с активностью класса III или IV, продемонстрированное при вновь проведенной биопсии почки после биопсии, применяемой для оценки соответствия критериям включения в исследование;

(ii) воспроизводимое двукратное увеличение значения UPCr, определенное при сравнении значения для 24-часового сбора мочи и наименьшего предыдущего значения, полученного после первой дозы антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

41. Способ по любому из п. 13, пп. 6-14 и пп. 18-20, где лечение обеспечивает предупреждение внепочечного обострения SLE, при этом внепочечное обострение SLE предусматривает повышение индекса активности заболевания системной красной волчанки с модификацией по результатам национального исследования безопасности применения эстрогена при красной волчанке (SELENA) (SLEDAI-2K) на 4 балла или больше, которое происходит не по причине протеинурии, гематурии, наличия клеточных цилиндров в моче, гипокомплементемии или повышения уровня антитела к двухнитевой ДНК (антитела к dsDNA).

42. Способ по любому из пп. 4-11 и пп. 15-20, где лечение приводит к частичной ремиссии (PR).

43. Способ по п. 42, где PR предусматривает среднее значение протеинурии, составляющее менее 1 г/24 часа, определенное на основе 2 валидных 24-часовых сборов мочи.

44. Способ по любому из пп. 4-11 и пп. 15-20, где по сравнению с исходным уровнем лечение приводит к

уменьшению или устранению одного или нескольких из следующих симптомов:

гематурии, темно-коричневой мочи или мочи цвета колы, отека, боли в боку, гипертензии, пенистой мочи

и/или протеинурии.

45. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению качества жизни пациента, определенному согласно Европейскому опроснику качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L) и/или общей шкале краткой формы (36) опросника состояния здоровья (SF-36).

46. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где лечение приводит к

улучшению качества жизни пациента, определенному по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости.

47. Способ по любому из п. 3, пп. 6-14 и пп. 18-20, где лечение дополнительно предусматривает введение одного или нескольких из следующего:

- (a) профилактического средства против пневмоцистной пневмонии;
- (b) противомаларийного средства и/или
- (c) средства для лечения остеопороза.

48. Способ по п. 47, где противомаларийное средство представляет собой гидроксихлорохин.

49. Способ по п. 47, где средство для лечения остеопороза выбрано из группы, состоящей из карбоната или цитрата кальция, витамина D и бисфосфонатов.

50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к уменьшению нежелательных явлений.

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент-человек представляет собой взрослого пациента.

53. Набор для лечения волчаночного нефрита (LN) у пациента-человека, при этом набор содержит:

(a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и

(b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из п. 1, пп. 4-12, пп. 16-18 и пп. 21-27.

54. Набор для лечения иммуноглобулин-А-нефропатии (IgAN) у пациента-человека, при этом набор содержит:

(a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и

(b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из пп. 2-27.

55. Антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8; где антитело к C5 или его антигенсвязывающий

фрагмент необязательно вводятся вместе со средством фоновой терапии для лечения C5-опосредованного гломерулонефрита (GN):

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

56. Антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8; где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент необязательно вводятся вместе со средством фоновой терапии для лечения C5-опосредованного гломерулонефрита (GN):

(а) однократно в день 1 в дозе 2400 мг, после чего в дозе 3000 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3000 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг;

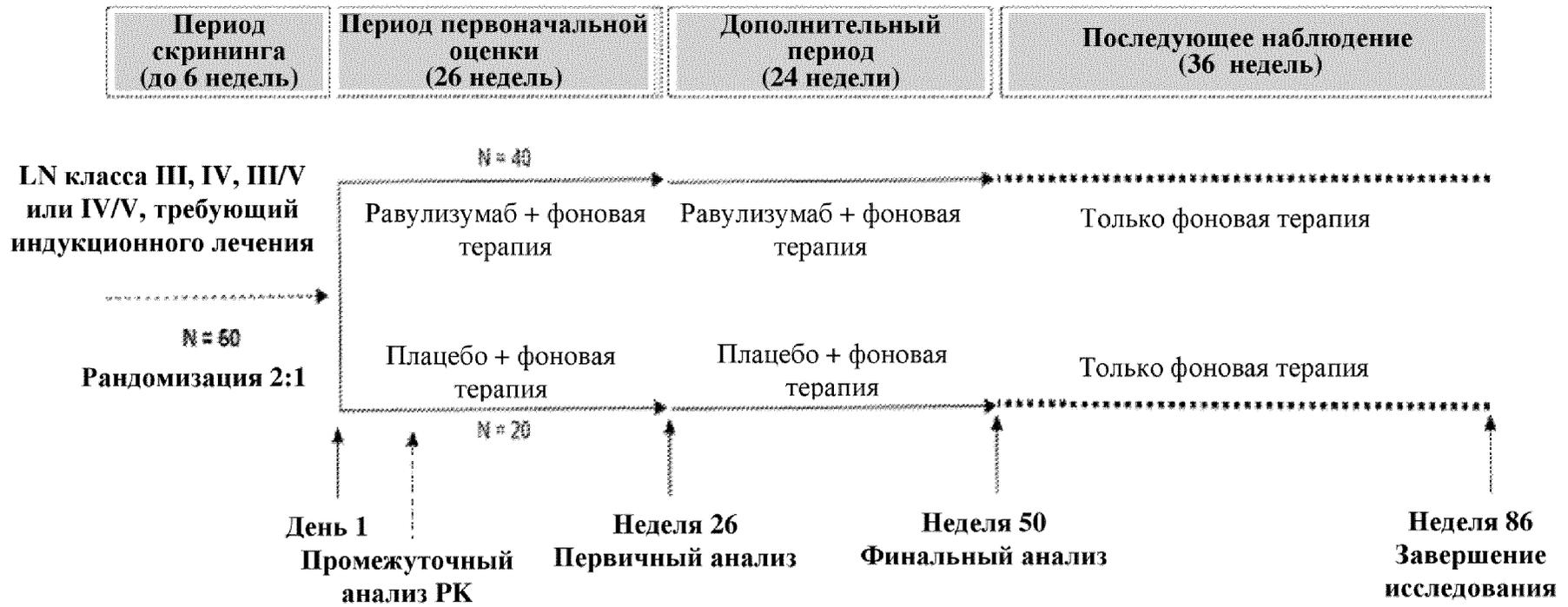
(b) однократно в день 1 в дозе 2700 мг, после чего в дозе 3900 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 3900 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг; или

(с) однократно в день 1 в дозе 3000 мг, после чего в дозе 5400 мг в неделю 2 и один раз в восемь недель в последующий период и однократно в день 183 в дозе 900 мг, после чего в дозе 5400 мг в день 197 и один раз в восемь недель в последующий период пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

57. Антитело по п. 55 или п. 56, где определено, что антитело является безопасным, переносимым, эффективным и в достаточной мере лишенным иммуногенности при IV введении множества доз пациентам-людям, и где необязательная фоновая терапия предусматривает (а) средство фоновой терапии для лечения волчаночного нефрита (LN), предусматривающее иммунодепрессант, например кортикостероид и/или микофенолата мофетил, или (b) средство фоновой терапии для лечения IgA-нефропатии (IgAN), предусматривающее лекарственный препарат, ингибирующий ренин-ангиотензиновую систему (RAS).

По доверенности

**ФИГ. 1**



**ФИГ. 2**

