

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393138** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(51) Int. Cl. *A61P 37/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.06

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТЕЛА К CD19 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ ГРАВИС**

(31) 63/185,613; 63/303,655

(72) Изобретатель:

(32) 2021.05.07; 2022.01.27

**Катц Элизер, Рэчфорд Джон Н.,
Абусира Лирон (US)**

(33) US

(86) PCT/US2022/028063

(74) Представитель:

(87) WO 2022/236047 2022.11.10

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ВИЕЛА БАЙО, ИНК. (US)

(57) В данном документе раскрыты способы применения антитела к CD19 для лечения аутоиммунного заболевания. В частности, в настоящем изобретении предусмотрено применение инебилизумаба, гуманизированного, оптимизированного в отношении аффинности, афукозилированного моноклонального антитела IgG1-каппа для лечения миастении гравис.



AChR-Ab+ = positive for anticholinergic receptor;
MuSK-Ab+ = positive for anticholinergic receptor to muscle-specific kinase. N = number of subjects represents the upper limit of calculation and it can be reduced depending on the inclusion of subjects in Japan.

A1

202393138

202393138

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579521RU/23

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТЕЛА К CD19 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ ГРАВИС ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/185613, поданной 7 мая 2021 г., и предварительной заявки США № 63/303655, поданной 27 января 2022 г., каждая из которых в полном объеме включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПОДАННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[2] Содержание текстового файла, поданного в электронном виде, настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: копия перечня последовательностей в машиночитаемом формате (имя файла: НОРА-032_02WO_SeqList_ST25, дата записи 5 мая 2022 г., размер файла 12288 байта).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[3] Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения миастении гравис, включающим введение антитела к CD19 нуждающемуся в этом субъекту.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] Миастения гравис (MG) представляет собой редкое аутоиммунное нарушение, обусловленное связыванием антител с ацетилхолиновым рецептором (AChR) или функционально связанными с ним молекулами на постсинаптическом нейромышечном синапсе. Заболеваемость находится в диапазоне 0,3-2,8 на 100 000 человек, и, согласно оценкам, более 700 000 человек во всем мире страдают MG (Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary. Neurology 2016; 87:419-25). Существуют сообщения о росте заболеваемости MG, что отчасти может быть обусловлено усовершенствованием диагностики, но также может указывать на роль факторов окружающей среды (Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5:30; Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2018; 57:172-84).

[5] Приблизительно 85% пациентов с MG относят к категории пациентов с генерализованной формой заболевания, общие симптомы которого включают птоз, диплопию, одышку и генерализованную мышечную слабость. И наоборот, приблизительно у 15% субъектов с MG симптомы ограничиваются глазодвигательными мышцами (Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5:30).

[6] В нескольких сериях случаев сообщается, что истощение В-клеток с помощью моноклонального антитела (mAb) к CD20 может снизить тяжесть заболевания при лечении рефрактерной формы генерализованной миастении гравис (MG) (Iorio R, Damato

V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015; 262:1115-9). Однако не все исследования выявили пользу терапии против CD20 при MG. Инебилизумаб представляет собой гуманизированное mAb, которое обеспечивает истощение CD19+ В-клеток. Экспрессия CD19 сохраняется на В-клетках поздних стадий дифференцировки, секретирующих антитела (плазмобластах и некоторых плазматических клетках), после утраты экспрессии CD20, что может быть важно при заболеваниях, вызванных патогенными аутоантителами.

[7] Антихолинэстеразные и иммуносупрессивные средства терапии (IST) являются стандартом медицинского лечения, и с их помощью удалось значительно снизить смертность и повысить качество жизни (QOL) субъектов с MG. Приблизительно 85-90% пациентов с MG отвечают на стандартные средства терапии (Urban PP, Jacobi C, Jander S. treatment standards and individualized therapy of myasthenia gravis. *Neurology International Open* 2018;2: E84-92). Однако начало проявления эффективности может быть медленным, стойкость эффективности может быть ограниченной, а при длительном применении некоторых IST могут возникать побочные эффекты. Кроме того, подгруппа (~10-20%) пациентов с MG не отвечает на многочисленные комбинации лекарственных средств и называется «рефрактерными субъектами». Таким образом, существует потребность в разработке новых средств терапии для лечения MG, которые характеризуются быстрым началом действия, хорошей стойкостью лечения и которые способны оказывать помощь рефрактерным субъектам. Пероральные кортикостероиды также широко используются для лечения MG и ассоциированы со значительными побочными эффектами; следовательно, снижение потребности в пероральных кортикостероидах является еще одной важной целью лечения MG.

[8] VIB551 представляет собой гуманизированное, оптимизированное в отношении аффинности, афукозилированное моноклональное антитело IgG1-каппа, которое связывается с поверхностным антигеном В-клеток CD19. В отличие от моноклональных антител к CD20, которые распознают и уничтожают субпопуляцию CD20-экспрессирующих Т-лимфоцитов (в дополнение к В-лимфоцитам; Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis subjects. *J Immunol* 2014; 193: 580-6.), антитела к CD19 распознают и уничтожают лимфоциты исключительно В-клеточной линии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[9] Предусмотрены способы лечения миастении гравис (MG). Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении MG, антитела, которое содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, где антитело вводят внутривенно в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг каждые 6 месяцев, тем самым обеспечивая лечение MG. В некоторых аспектах за две недели до введения субъекту вводят начальную дозу антитела, где начальная доза составляет от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг. В некоторых аспектах

через две недели после введения вводят вторую дозу антитела в количестве приблизительно 300 мг. В некоторых аспектах введение эффективно (i) истощает по меньшей мере приблизительно 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев; (ii) не повышает частоту возникновения инфекции у субъекта; или (iii) (i) и (ii). В некоторых аспектах введение обеспечивает снижение уровня CD20- плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови в течение приблизительно 8 дней после введения. В некоторых аспектах доза предусмотренной композиции составляет приблизительно 300 мг. В некоторых аспектах введение предусмотренной композиции эффективно снижает степень инвалидизации, связанной с MG. В некоторых аспектах введение предусмотренной композиции эффективно снижает частоту обострений MG. В некоторых аспектах субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+). В некоторых аспектах субъект является положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+). В некоторых аспектах субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+) и положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+). В некоторых аспектах частота обострений MG снижается по меньшей мере в 1 раз по сравнению с таковой у в остальном сопоставимого субъекта, в отношении которого введение не осуществляли. В некоторых аспектах введение эффективно снижает утомляемость у субъекта, как определено по шкале утомляемости Neuro-QoL. Субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии. В некоторых аспектах одно или более дополнительных средств терапии включают одно или более стандартных средств терапии. В некоторых аспектах одно или более стандартных средств терапии включает кортикостероид, нестероидное иммунодепрессивное средство терапии или и то и другое. В некоторых аспектах одно или более стандартных средств терапии включает кортикостероид, причем кортикостероид включает преднизон. В некоторых аспектах одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса. В некоторых аспектах антитело представляет собой инебилизумаб. В некоторых аспектах антитело вводят в дозе приблизительно 300 мг. В некоторых аспектах введение обеспечивает лечение MG, как определено по: а) снижению показателя по шкале оценки повседневной активности при MG; б) снижению показателя MG; в) увеличению показателя по шкале оценки качества жизни; и/или д) снижению частоты обострений. В некоторых аспектах MG представляет собой рефрактерную форму MG. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по одному или более из: а) классификации II, III или IV, установленной Американским фондом MG; б) показателя по шкале оценки повседневной активности при MG (MG-ADL), составляющего 6 или больше, причем более 50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами; или в) количественному показателю MG (QMG), составляющему 11 или больше. В некоторых

аспектах, если субъект, нуждающийся в лечении MG, получает дозу преднизона более 5 мг/сутки или эквивалентную ей, то проводят постепенное снижение дозы преднизона, предназначенной для субъекта, до 5 мг/сутки. В некоторых аспектах максимальная доза: а) такролимуса, составляющая 3 мг/сутки или меньше; б) азатиоприна, составляющая 3 мг/кг/сутки или меньше; в) микофенолата мофетила, составляющая 3 г/сутки или меньше; и/или г) микофеноловой кислоты, составляющая 1440 мг/сутки или меньше. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по показателю MG-ADL, составляющему 6 или меньше, причем более 50% показателя приходится на пункты, не связанные с глазами, и где показатель MG-ADL снижается после введения. В некоторых аспектах снижение составляет по меньшей мере приблизительно 2 балла. В некоторых аспектах способ включает определение: а) фенотипа субпопуляции В-клеток; б) репертуара В-клеточных рецепторов; с) профиля экспрессии генов В-клеток; или d) любой их комбинации. В некоторых аспектах введение эффективно снижает количество зрелых плазматических клеток или устраняет их у субъекта. В некоторых аспектах введение приводит в результате к более продолжительному снижению количества или устранению В-клеток по сравнению с таковым при в остальном сопоставимом способе, включающем введение средства терапии против CD20.

[10] Предусмотрены способы лечения миастении гравис (MG), которые включают: (а) введение стандартного средства терапии в количестве, достаточном для лечения MG у субъекта, нуждающегося в этом; (b) введение фармацевтической композиции, которая содержит антитело, которое содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг. В некоторых аспектах стандартное средство терапии включает кортикостероид. В некоторых аспектах стандартное средство терапии включает нестероидное иммунодепрессивное средство терапии. В некоторых аспектах стандартное средство терапии включает кортикостероид и нестероидное иммунодепрессивное средство терапии. В некоторых аспектах кортикостероид включает преднизон. В некоторых аспектах антитело представляет собой инебилизумаб. В некоторых аспектах доза составляет от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 310 мг или от 205 мг до приблизительно 305 мг. В некоторых аспектах доза составляет приблизительно 300 мг. В некоторых аспектах до введения антитела количество CD19+ В-клеток у пациента составляет 40 клеток/мкл или больше. В некоторых аспектах субъект характеризуется клинической классификацией, установленной Американским фондом миастении гравис (MGFA), выбранной из II класса, III класса или IV класса. В некоторых аспектах у субъекта присутствуют антитела к AChR или антитела к MuSK или и те и другие. В некоторых аспектах у субъекта отсутствует иммунодефицитное нарушение.

[11] Предусмотрены способы лечения миастении гравис (MG), при этом способы включают: введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг каждые 6 месяцев. В некоторых аспектах за две недели до начала введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг. В некоторых аспектах способ может включать: введение инебилизумаба субъекту с диагнозом MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в первой дозе, составляющей 300 мг, второй дозе, составляющей 300 мг, через две недели после первой дозы и последующих дозах, составляющих 300 мг, каждые 6 месяцев после первой дозы.

[12] Предусмотрены способы лечения субъекта с диагнозом MG, включающие: введение инебилизумаба субъекту с диагнозом MG, где инебилизумаб вводят в дозе, которая: (i) обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев; и (ii) не увеличивает частоту возникновения инфекции у субъекта. В некоторых аспектах инебилизумаб обеспечивает дополнительное истощение CD20- плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови в течение приблизительно 8 дней после введения. В некоторых аспектах доза составляет 300 мг.

[13] Предусмотрены способы снижения степени инвалидизации, связанной с MG, которые включают: введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в первой дозе, составляющей 300 мг, второй дозе, составляющей 300 мг, через две недели после первой дозы и последующих дозах, составляющих 300 мг, каждые 6 месяцев после первой начальной дозы.

[14] Предусмотрены способы снижения частоты обострений MG, которые включают: введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в первой дозе, составляющей 300 мг, второй дозе, составляющей 300 мг, через две недели после первой дозы и последующих дозах, составляющих 300 мг, каждые 6 месяцев после первой дозы.

[15] В некоторых аспектах любого из способов субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+). В некоторых аспектах субъект является положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+). В некоторых аспектах субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+) и положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+). В некоторых аспектах введение инебилизумаба обеспечивает снижение частоты обострений MG. В некоторых аспектах введение инебилизумаба обеспечивает снижение утомляемости, как определено по показателю шкалы утомляемости Neuro-QoL. В некоторых аспектах субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии. В некоторых аспектах одно или более дополнительных средств терапии включают одно или более стандартных средств терапии. В некоторых аспектах стандартное средство терапии включает кортикостероид, нестероидное иммунодепрессивное средство терапии или и то

и другое. В некоторых аспектах кортикостероид представляет собой преднизон. В некоторых аспектах одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса. В некоторых аспектах инебилизумаб содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах инебилизумаб вводят внутривенно. В некоторых аспектах введение инебилизумаба обеспечивает лечение MG, как определено по: а) снижению показателя по шкале оценки повседневной активности при MG; б) снижению показателя MG; в) увеличению показателя по шкале оценки качества жизни; и/или д) снижению частоты обострений. В некоторых аспектах MG представляет собой рефрактерную форму MG. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по одному или более из: а) классификации II, III или IV, установленной Американским фондом MG; б) показателя по шкале оценки повседневной активности при MG (MG-ADL), составляющего 6 или больше, причем более 50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами; или в) показателя по шкале количественной оценки тяжести MG (QMG), составляющего 11 или больше. В некоторых аспектах, если субъект, нуждающийся в лечении MG, получает дозу преднизона более 5 мг/сутки или эквивалентную ей, то проводят постепенное снижение дозы преднизона, предназначенной для субъекта, до 5 мг/сутки. В некоторых аспектах максимальная доза: а) такролимуса составляет приблизительно 3 мг/сутки или меньше; б) азатиоприна составляет приблизительно 3 мг/кг/сутки или меньше; в) микофенолата мофетила составляет приблизительно 3 г/сутки или меньше; и/или г) микофеноловой кислоты составляет приблизительно 1440 мг/сутки или меньше. В некоторых аспектах после введения инебилизумаба показатель MG-ADK снижается. В некоторых аспектах снижение составляет по меньшей мере приблизительно 2 балла. В некоторых аспектах способ включает определение: а) фенотипа субпопуляции В-клеток; б) репертуара В-клеточных рецепторов; в) профиля экспрессии генов В-клеток; или д) любой их комбинации. В некоторых аспектах введение композиции, представленной в данном документе, эффективно снижает количество зрелых плазматических клеток или устраняет их у субъекта. В некоторых аспектах введение приводит к более продолжительному снижению количества или устранению В-клеток по сравнению с таковым при в остальном сопоставимом способе, включающем введение средства терапии против CD20.

[16] В описании предусмотрены способы лечения MG у субъекта, нуждающегося в лечении MG, лечения субъекта с диагнозом MG, снижения степени инвалидизации, связанной с MG, у субъекта, нуждающегося в лечении MG, и снижения частоты обострений MG у субъекта, нуждающегося в лечении MG.

[17] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения MG. В этом способе VIB551 вводят субъекту, нуждающемуся в лечении MG. VIB551

вводят внутривенно в дозе 300 мг каждые 6 месяцев. В некоторых аспектах способа начальную дозу VIB551, составляющую 300 мг, вводят за две недели до дозы VIB551, составляющей 300 мг, которую вводят каждые 6 месяцев.

[18] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта с диагнозом MG. В одном из таких способов VIB551 вводят субъекту с диагнозом MG. VIB551 вводят внутривенно с первой начальной дозой, составляющей 300 мг, второй начальной дозой, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы и последующими дозами, составляющими 300 мг, каждые 6 месяцев после введения первой начальной дозы. В другом способе лечения субъекта с диагнозом MG, в котором VIB551 вводят субъекту с диагнозом MG, VIB551 вводят в дозе, которая: (i) обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев и (ii) не повышает риск возникновения инфекции у субъекта. В некоторых аспектах способов лечения субъекта с диагнозом MG VIB551 дополнительно обеспечивает истощение CD20 плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови в течение 8 дней после введения. В других аспектах доза VIB551 составляет 300 мг. В дополнительных аспектах VIB551 вводят внутривенно.

[19] В некоторых аспектах предусмотрен способ снижения степени инвалидизации, связанной с MG. В этом способе VIB551 вводят субъекту, нуждающемуся в лечении MG. VIB551 вводят внутривенно с первой начальной дозой, составляющей 300 мг, второй начальной дозой, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы и последующими дозами, составляющими 300 мг, каждые 6 месяцев после введения первой начальной дозы.

[20] В некоторых аспектах предусмотрен способ снижения частоты обострений MG. В этом способе VIB551 вводят субъекту, нуждающемуся в лечении MG. VIB551 вводят внутривенно с первой начальной дозой, составляющей 300 мг, второй начальной дозой, составляющей 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы и последующими дозами, составляющими 300 мг, каждые 6 месяцев после введения первой начальной дозы

[21] В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+). В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, субъект является положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+). В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+) и положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+). В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, введение VIB551 обеспечивает снижение частоты обострений MG. В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, введение VIB551 обеспечивает снижение утомляемости.

[22] В некоторых аспектах субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии. В тех аспектах, где субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии, одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более стандартных средств терапии. В тех аспектах, аспектах, где одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более стандартных средств терапии, дополнительным средством терапии является кортикостероид, который может представлять собой преднизон. В тех аспектах, где субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии, одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса.

[23] В аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, VIB551 содержит переменную область тяжелой цепи, которая включает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, которая включает аминокислоту под SEQ ID NO:2. В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, введение VIB551 обеспечивает лечение MG. В некоторых аспектах любого из способов, предусмотренных в данном документе, MG представляет собой рефрактерную форму MG.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[24] Новые признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигнуто со ссылкой на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемые графические материалы, на которых:

[25] На ФИГ. 1 изображена иллюстративная блок-схема исследования.

[26] На ФИГ. 2 изображена схема дизайна исследования для популяции AChR-Ab+. AChR-Ab+=популяция субъектов, которые являются положительными в отношении антител к ацетилхолиновому рецептору; CS=кортикостероид; D=день; IV=внутривенный(внутривенно); MG=миастения гравис; MG-ADL=показатель по шкале оценки повседневной активности при миастении гравис; MGFA=Американский фонд миастении гравис; OLP=период открытого исследования; QMG=шкала количественной оценки тяжести миастении гравис; RCP=рандомизированный контролируемый период; SoC=стандарт лечения.

[27] На ФИГ. 3 изображена схема дизайна исследования для популяции MuSK-Ab+. CS=кортикостероид; D=день; IV=внутривенный(внутривенно); MG=миастения Гравис; MG-ADL=показатель по шкале оценки повседневной активности при миастении гравис; MGFA=Американский фонд миастении гравис; MuSK-Ab+=популяция субъектов, которые являются положительными в отношении антител к мышечно-специфической киназе; OLP=период открытого исследования; QMG=шкала количественной оценки тяжести миастении гравис; RCP=рандомизированный контролируемый период; SoC=стандарт лечения.

[28] На ФИГ. 4 предусмотрены аминокислотные последовательности VH (SEQ ID NO:1) и VL (SEQ ID NO:2) антитела VIB551.

[29] ФИГ. 5А-ФИГ. 5С представляют собой графики, иллюстрирующие возможный механизм действия инебилизумаба при МГ. На ФИГ. 5А показано, что инебилизумаб воздействует на рецептор CD19, как следствие, ингибируя выработку аутоантител и обеспечивая истощение циркулирующих В-клеток. На ФИГ. 5В показано, что аутоантитела нарушают нормальную архитектуру и функционирование нейромышечного синапса при МГ. На ФИГ. 5С показано, что аутоантитела к АСhR обуславливают МГ путем: 1) активации комплемента и повреждения мышечной мембраны; 2) сшивки и интернализации АСhR; 3) прямой блокады рецепторов. Аутоантитела к MuSK обуславливают МГ посредством нарушения взаимодействия MuSK/LRP4, что препятствует кластеризации АСhR. АСh, ацетилхолин; АСhR, ацетилхолиновый рецептор, Ab к АСhR, антитело к ацетилхолиновому рецептору; LRP4, белок 4, родственник рецептору LDL; MuSK, мышечно-специфическая тирозинкиназа; NMJ, нейромышечный синапс.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[30] В данном документе описаны композиции, содержащие VIB551 (также называемое HZN551, MEDI551, UPLIZNA™ или инебилизумаб), и их применимость в способах лечения миастении гравис (МГ), в способах снижения степени инвалидизации, связанной с МГ, в способах снижения частоты обострений МГ и в способах улучшения качества жизни при МГ. В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения миастении гравис, который включает: введение VIB551 субъекту, нуждающемуся в лечении МГ, где VIB551 вводят внутривенно в дозе 300 мг каждые 6 месяцев. Кроме того, предусмотрен способ применения VIB551 для лечения МГ у субъектов с недостаточным контролем заболевания, получающих одно или более стандартных средств терапии.

Определения

[31] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое общеизвестно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится объект изобретения. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие источники, упомянутые в данном документе, в явной форме включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случаях конфликта преимущественную силу будет иметь настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры, описанные в данном документе, являются лишь иллюстративными и не рассматриваются как ограничивающие.

[32] Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[33] Диапазоны могут быть выражены в данном документе в виде от «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого

конкретного значения. Если указан такой диапазон, аспекты включают от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Подобным образом, если значения выражены в виде приблизительных величин посредством применения предшествующего «приблизительно», будет понятно, что конкретное значение составляет аспекты. Кроме того, будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов имеют значение как во взаимосвязи с другой конечной точкой, так и независимо от другой конечной точки. Используемый в данном документе термин «приблизительно» относится к диапазону, который составляет плюс или минус 15% от заявленного числового значения в рамках конкретного применения. Например, приблизительно 10 будет включать диапазон от 8,5 до 11,5. Термин «приблизительно» также предусматривает типичную ошибку или неточность при измерении значений.

[34] Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому индивидууму, например, человеку или отличному от человека млекопитающему, для которого требуется постановка диагноза, прогноза или проведение терапии. Термин «субъект» может означать человека или отличного от человека млекопитающего, пораженного заболеванием, вероятно пораженного заболеванием, или же поражение заболеванием подозревается. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо. В некоторых аспектах субъект является млекопитающим. Млекопитающее включает приматов, таких как люди, обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, а также отличных от приматов животных, таких как домашние животные, включая лабораторных животных (таких как кролики и грызуны, например, морскую свинку, крысу или мышь), а также домашних питомцев и сельскохозяйственных животных (например, кошек, собак, свиней, крупный рогатый скот, овец, коз, лошадей, кроликов) и животных, отличных от домашних, таких как дикие животные, птицы, рептилии; рыбы и т. п.

[35] Используемый в данном документе термин «субъект, нуждающийся в этом» включает субъектов, которые могли бы или получили бы пользу от способов, описанных в данном документе. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают без ограничения тех, у кого уже имеется состояние или нарушение, тех, кто предрасположен к такому состоянию или нарушению, тех, у кого имеется подозрение на наличие состояния или нарушения, а также тех, у кого это состояние или нарушение подлежит предупреждению, снижению интенсивности или устранению.

[36] Используемый в данном документе термин «субъект в норме» относится к любому здоровому индивидууму, например, человеку или отличному от человека млекопитающему, не пораженному каким-либо заболеванием или без подозрения на поражение заболеванием или состоянием.

[37] Используемые в данном документе термины «лечение» или «лечить» описывают контроль и уход за субъектом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включают введение VIB551, применяемого в способах, описанных в данном документе, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния

или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Таким образом, термины «лечить» или «лечение» относятся как к терапевтическим мерам, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предупреждение, замедление (ослабление) или снижение интенсивности прогрессирования заболевания (например, MG). Благоприятные или требуемые клинические результаты включают без ограничения облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, снижение интенсивности или временное ослабление болезненного состояния и устранение болезни (будь то частичное или полное). Термин «лечить» может также включать обработку клетки *in vitro* или животной модели.

[38] Если приводится ссылка на последовательность нуклеиновой кислоты или последовательность белка, термин «идентичность» используют для обозначения сходства между двумя последовательностями. Если не указано иное, значения процентной идентичности, описанные в данном документе, определяют с применением алгоритма BLAST, доступного во всемирной сети Интернет по адресу: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi, с применением параметров по умолчанию.

[39] Генерализованная миастения гравис (MG) представляет собой хроническое аутоиммунное нарушение, характеризующееся, по меньшей мере, глазной, бульбарной, дыхательной слабостью и слабостью мышц конечностей. Заболевание частично обусловлено аутоантителами, реактивными в отношении компонентов нейромышечного синапса (NMJ). Стандартные средства терапии, которые включают тимэктомию, терапию моноклональными антителами, антихолинэстеразную терапию, иммунодепрессанты, плазмаферез и иммуноглобулин для внутривенного введения, могут являться неэффективными для контроля заболевания и ассоциированы с различными токсическими эффектами. Чаще всего MG подвергают лечению комбинацией ингибиторов холинэстеразы и иммунодепрессантов. Терапия ингибиторами холинэстеразы ограничена и даже может являться вредной при лечении субъектов с MG, связанной с присутствием антител к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK), скорее всего, из-за низкой концентрации ацетилхолинэстеразы в нейромышечном синапсе (NMJ). Кроме того, в схемы лечения могут быть добавлены кортикостероид-сберегающие иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, микофенолат, циклоспорин, такролимус и другие, однако клинический ответ варьируется, поскольку они характеризуются более медленным началом действия по сравнению с кортикостероидами и несут риск развития таких неблагоприятных явлений, как миелосупрессия и гепатотоксичность. Соответственно, сохраняется потребность в эффективном лечении, которое устраняет ограничения существующих стандартных средств терапии.

Инебилизумаб

[40] Патопатология MG частично обусловлена В-клеточным иммунитетом и выработкой специфических антител. Соответственно, в данном документе предусмотрены композиции, содержащие инебилизумаб, и способы их применения для лечения MG. В

некоторых аспектах у субъекта присутствуют антитела к ацетилхолиновым рецепторам (AChR) или к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK), AChR-Ab⁺ или MuSK-Ab⁺ соответственно.

[41] Приблизительно у 85% субъектов с MG присутствуют выявляемые антитела к AChR и приблизительно у 7% присутствуют выявляемые антитела к мышечно-специфической киназе (MuSK) (Hehir and Silvestri, 2018). Антитела, присутствующие при MG, положительной в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab⁺), относятся к изотипам IgG1 и IgG3 и, следовательно, способны активировать комплемент. Клинические симптомы обусловлены (1) прямой блокадой сайтов связывания ацетилхолина, (2) перекрестным связыванием AChR бивалентными антителами, что усиливает эндоцитоз и разрушение рецепторов, и (3) опосредованным комплементом повреждением всей мышечной концевой пластинки. Антитела, присутствующие при MG, положительной в отношении антител к MuSK (MuSK-Ab⁺), преимущественно относятся к изотипу IgG4 и, следовательно, не способны связывать фактор C1q и не способны вызывать активацию комплемента. Существуют сходство между AChR Ab⁺ MG и MuSK-Ab⁺ MG, хотя при MuSK-Ab⁺ заболевании чаще поражаются мышцы шеи, плеч, лица и бульбарные мышцы (Ha and Richman, 2015). Ответная реакция на лечение в этих подгруппах различна: MuSK Ab⁺ субъекты менее восприимчивы к антихолинэстеразным средствам и с большей вероятностью остаются стероидозависимыми по сравнению с AChR Ab⁺ субъектами.

[42] VIB551 и способы его получения описаны в международной заявке на патент согласно PCT № PCT/US2007/077916, опубликованной как WO 2008/031056, которая настоящим включена посредством ссылки (в PCT/US2007/077916 ссылаются на VIB551 как «16C4»). В некоторых аспектах VIB551 (также называемый HZN551, MEDI551, UPLIZNA™ или инебилизумаб; раскрытый в заявке США № 11/852106 и международной заявке № PCT/US20/29613, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте) вводят любым из способов, раскрытых в данном документе.

[43] В некоторых аспектах VIB551 может содержать аминокислотную последовательность VH и аминокислотную последовательность VL, как показано на ФИГ. 4. В некоторых аспектах VIB551 может содержать переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. VIB551, вводимое в этих способах, может содержать аминокислотную последовательность VH и аминокислотную последовательность VL, как показано на ФИГ. 4, за исключением одной или более замен аминокислотных остатков, которые не изменяют функцию аминокислотной последовательности VIB551. Количество аминокислотных замен может составлять 1 замену аминокислотного остатка, 2 замены аминокислотных остатков, 3 замены аминокислотных остатков, 4 замены аминокислотных остатков или 5 замен аминокислотных остатков. В некоторых аспектах VIB551, применяемое в способах,

раскрытых в данном документе, на по меньшей мере приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% идентично последовательностям VH и VL, раскрытым на ФИГ. 4. VIB551, вводимое в этих способах, может содержать аминокислотные последовательности CDR последовательностей VH и VL, которые показаны на ФИГ. 4, но может содержать одно или более изменений в каркасных областях последовательностей VH и VL, показанных на ФИГ. 4. Аминокислотная последовательность каждой CDR VIB551 представлена ниже: VH CDR1 (SEQ ID NO:3), VH CDR2 (SEQ ID NO:4), VH CDR3 (SEQ ID NO:5), VL CDR1 (SEQ ID NO:6), VL CDR2 (SEQ ID NO:7) и VL CDR3 (SEQ ID NO:8). В некоторых аспектах VIB551 может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:9, и легкую цепь, содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:10. VIB551, вводимое согласно указанным способам, может содержать аминокислотную последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO:9 и аминокислотную последовательность легкой цепи под SEQ ID NO:10, за исключением одной или более замен в аминокислотных остатках, которые не изменяют функцию VIB551. Количество аминокислотных замен может составлять 1 замену аминокислотного остатка, 2 замены аминокислотных остатков, 3 замены аминокислотных остатков, 4 замены аминокислотных остатков или 5 замен аминокислотных остатков.

[44] В некоторых аспектах другое антитело к CD19 можно заменять субъекту в любом из способов, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах другое антитело к CD19, если оно отлично от VIB551, может быть любым из, например, таких антител к CD19, как MOR00208 (также называемое Xmab 5574 или тафазитамаб; раскрытый в патентной заявке США № 20170137516), антитело к CD20, например, ритуксимаб (антитело C2B8 в WO94/11026), окрелизумаб (также известный как Ocrevus® или PRO70769; раскрытый в Vugmeyster, Y., et al., J. Immunother. 28(2005):212-219, WO 2004/056312 и WO 2006/084264), офатумумаб (также называемый HuMax-CD20 или Azerra®; раскрытый как антитело 2F2 в WO04/35607) или обинутузумаб (также называемый Gazyva®; раскрытый в WO2017/148880); антитело к CD22, например, эпрутузумаб (антитело hLL2 в US 5 789 554); или ингибитор BLYS, например белимумаб (также называемый лимфостат-B; раскрытый в WO 02/02641), BR3-Fc (раскрытый в WO 05/00351), AMG-623 (также называемый близибимод; PubChem SID: 163312341) или атацицепт (публикация патентной заявки США № 20060034852).

[45] VIB551, вводимое в способах, раскрытых в данном документе, может быть упаковано во флакон объемом 10 мл, заполненный номинальным объемом в 10 мл раствора VIB551 с концентрацией 10 мг/мл, содержащим 20 мМ гистидин/гистидин гидрохлорида, 70 мМ NaCl, 106 мМ (4% [мас./об.]) дегидрата трегалозы и 0,01% (мас./об.) полисорбата 80, pH 6,0. Кроме того, предусмотрены наборы или контейнеры, которые включают VIB551 по настоящему изобретению и инструкции по его применению.

Способ лечения

[46] В данном документе предусмотрены способы применения инебилизумаба для лечения MG. Инебилизумаб можно вводить в любой дозе. В некоторых аспектах субъект может также получать предварительное лечение перед началом лечения инебилизумабом. В некоторых аспектах субъект может также подвергаться постепенному снижению дозы лекарственного препарата перед началом лечения инебилизумабом. Соответственно, предусмотрены различные терапевтические схемы, включающие инебилизумаб.

[47] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, применяют для лечения субъектов с MG, которые являются AChR Ab+. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, применяют для лечения субъектов с MG, которые являются MuSK-Ab+. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, применяют для лечения субъектов с MG, которые являются AChR Ab+ и MuSK-Ab+. В некоторых аспектах способ включает определение серологического статуса субъекта. Серологический статус можно оценивать до, во время или после лечения инебилизумабом.

[48] В некоторых аспектах предусмотрены способы лечения субъекта с недостаточным контролем заболевания, получающего стандартное лечение. Иллюстративные стандартные средства терапии описаны в данном документе и включают, без ограничения, кортикостероиды и нестероидные иммунодепрессивные средства терапии. В некоторых аспектах лечение субъекта осуществляют с недостаточным контролем симптомов при достаточно тяжелом течении заболевания, что обуславливает необходимость в дополнительном лечении по усмотрению лечащего врача. Недостаточный контроль симптомов также может быть определен как наличие одного или более из следующих признаков: (a) классификации II, III или IV, установленной Американским фондом MG; (b) показатель по шкале оценки повседневной активности при MG (MG-ADL), составляющий 6 или больше, причем более 50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами; или (c) показатель по шкале количественной оценки тяжести MG (QMG), составляющий 11 или больше.

[49] В некоторых аспектах предусмотрены способы, включающие постепенное снижение дозы лекарственного препарата. Дозу лекарственного препарата можно постепенно снижать до начала введения инебилизумаба, одновременно с введением инебилизумаба или после окончания лечения инебилизумабом. В некоторых аспектах субъект, которого можно подвергать лечению композициями по настоящему изобретению, проходит лечение преднизолом в дозе приблизительно 40 мг/сутки или 80 мг через день. В некоторых аспектах субъекта, которого подвергают лечению преднизолом в дозе более 5 мг/сутки или эквивалентной, могут подвергать постепенному снижению получаемой дозы стероидов до достижения 5 мг/сутки. Постепенное снижение дозы может начинаться в любой момент до, одновременно или после введения инебилизумаба.

[50] Введение композиций, которые содержат инебилизумаб, в описанных в данном документе способах можно осуществлять один раз в 6 месяцев или

приблизительно 6 месяцев. Например, введение инебилизумаба или его производного можно осуществлять один раз в 6 месяцев, один раз в 180 дней, от приблизительно одного раза в 170 дней до приблизительно одного раза в 190 дней, от приблизительно одного раза в 175 дней до приблизительно одного раза в 185 дней, от приблизительно одного раза в 175 дней до приблизительно одного раза в 190 дней или от приблизительно одного раза в 170 дней до приблизительно одного раза в 185 дней. Введение инебилизумаба можно осуществлять приблизительно один раз в 26 недель, приблизительно один раз в 25 недель, приблизительно один раз в 27 недель, от приблизительно одного раза в 25 недель до приблизительно одного раза в 27 недель, от приблизительно одного раза в 25 недель до приблизительно одного раза в 26 недель или от приблизительно одного раза в 26 недель до приблизительно одного раза в 27 недель. Перед введением инебилизумаба или его производного один раз в шесть месяцев в способах, описанных в данном документе, субъекту можно вводить начальную дозу инебилизумаба или производного инебилизумаба. Если вводят начальную дозу, то начальную дозу можно вводить приблизительно за 2 недели до введения дозы, вводимой приблизительно один раз в 6 месяцев. Введение начальной дозы приблизительно за 2 недели до введения дозы приблизительно один раз в 6 месяцев может представлять собой введение начальной дозы за 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней или 16 дней до введения дозы, вводимой приблизительно один раз в 6 месяцев. Начальную дозу можно вводить одновременно с кортикостероидами для перорального применения или отдельно.

[51] Доза инебилизумаба, вводимого внутривенно в описанных в данном документе способах, может составлять 300 мг или приблизительно 300 мг. Доза, составляющая приблизительно 300 мг, может представлять собой дозу от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг, она может представлять собой дозу от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг, она может представлять собой дозу от приблизительно 290 мг до приблизительно 310 мг, она может представлять собой дозу от приблизительно 205 мг до приблизительно 305 мг, или она может представлять собой дозу, составляющую 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг или 325 мг.

[52] В некоторых аспектах субъекту, характеризующемуся AChR-Ab+ серологическим статусом, вводят инебилизумаб в дозе приблизительно 300 мг в день 1 и день 15 с последующей инфузией 300 мг через 6 месяцев (день 183). В некоторых аспектах субъекту, характеризующемуся MuSK-Ab+ серологическим статусом, можно вводить инебилизумаб в дни 1 и 15 рандомизированного контрольного периода. После этого периода лечения субъекты могут получать инфузии инебилизумаба в дни 1 и 15, а также через 6 месяцев (день 183) после начала периода открытого исследования. В день 15 участники, получавшие инебилизумаб в рандомизированном контрольном периоде, могут получать плацебо, а участники, получавшие плацебо в рандомизированном контрольном периоде, будут получать инебилизумаб.

[53] В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на способ снижения степень инвалидизации, связанной с MG, причем способ включает: введение VIB551

субъекту, нуждающемуся в лечении MG. В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на способ снижения частоты обострений MG, причем способ включает введение VIB551 субъекту, нуждающемуся в лечении MG. В некоторых аспектах VIB551 обеспечивает лечение MG за счет снижения частоты обострений MG. В некоторых аспектах частота обострений MG снижается на по меньшей мере приблизительно: 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200% или приблизительно 400%. В некоторых аспектах частота обострений MG снижается в, по меньшей мере, приблизительно: 1 раз, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз, 120 раз, 200 раз, 250 раз, 300 раз или 500 раз.

[54] В некоторых аспектах VIB551 обеспечивает лечение MG за счет снижения утомляемости. В некоторых аспектах утомляемость измеряют с помощью показателя шкалы утомляемости Neuro-QoL. В некоторых случаях лечение с помощью VIB551 приводит к улучшению показателя по шкале утомляемости Neuro-QoL на по меньшей мере приблизительно 1 балл, по меньшей мере приблизительно 2 балла, по меньшей мере приблизительно 3 балла, по меньшей мере приблизительно 4 балла, по меньшей мере приблизительно 5 баллов, по меньшей мере приблизительно 6 баллов, по меньшей мере приблизительно 7 баллов, по меньшей мере приблизительно 8 баллов, по меньшей мере приблизительно 9 баллов, по меньшей мере приблизительно 10 баллов или более.

[55] VIB551 также можно применять в способе лечения субъекта, нуждающегося в лечении MG, при котором VIB551 вводят в дозе, которая (i) обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев и (ii) не повышает риск возникновения инфекций у субъекта. Доза, которая обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение, по меньшей мере, шести месяцев, также может обеспечивать истощение CD20-плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови. Доза, которая обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток, может обеспечивать истощение циркулирующих CD20+ В-клеток в течение более шести месяцев. Она может обеспечить истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 1 года.

[56] Доза VIB551, которая обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев в способе лечения, также не повышает риск возникновения инфекций у субъекта с MG. Риск возникновения инфекции может не повышаться у субъекта с MG по сравнению с риском возникновения инфекций у него или у нее до введения VIB551. Риск возникновения инфекции может не повышаться у субъекта с MG по сравнению с субъектом, которого не подвергали лечению с помощью VIB551. В некоторых аспектах риск возникновения инфекции может представлять собой риск инфицирования или возникновения типичной пневмонии, бета-гемолитической стрептококковой инфекции, бронхита, конъюнктивита, вирусного конъюнктивита, грибковой инфекции кожи, вирусного гастроэнтерита, желудочно-кишечной инфекции, гингивита, цистита, опоясывающего герпеса, гриппа,

ларингита, вирусного менингита, абсцесса мышц, герпеса ротовой полости, наружного отита, периодонтита, пневмонии, ринита, ретинита, пиелостомы, ретинита, синусита, инфекции мочевыводящих путей, пахового дерматомикоза, септического шока или инфекции верхних дыхательных путей.

[57] Доза VIB551, которую можно применять в способе лечения субъекта, нуждающегося в лечении MG, где доза VIB551 обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение, по меньшей мере, шести месяцев и не повышает риск возникновения инфекций у субъекта, может представлять собой дозу, составляющую приблизительно 300 мг. Приблизительно 300 мг может представлять собой дозу 250-350 мг, может представлять собой дозу 275-325 мг, может представлять собой дозу 290-310 мг, может представлять собой дозу 205-305 мг или может представлять собой дозу, составляющую 300 мг.

[58] В некоторых аспектах лечение MG с помощью VIB551 приводит в результате к изменению показателя пересмотренной шкалы оценки качества жизни при миастении гравис-15 (MGQOL-15r). В некоторых случаях лечение с помощью VIB551 приводит к улучшению показателя MGQOL-15r на по меньшей мере приблизительно 1 балл, по меньшей мере приблизительно 2 балла, по меньшей мере приблизительно 3 балла, по меньшей мере приблизительно 4 балла, по меньшей мере приблизительно 5 баллов, по меньшей мере приблизительно 6 баллов, по меньшей мере приблизительно 7 баллов, по меньшей мере приблизительно 8 баллов, по меньшей мере приблизительно 9 баллов, по меньшей мере приблизительно 10 баллов или более.

[59] В некоторых аспектах VIB551 обеспечивает лечение MG, что приводит в результате к изменению показателя по шкале количественной оценки тяжести миастении гравис (QMG). QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) представляет собой валидированный показатель, включающий оценку по 13 пунктам, связанным с: глазными симптомами (2 пункта), лицевыми симптомами (1 пункт), бульбарными симптомами (2 пункта), симптомами крупной моторики (6 пункта), аксиальными симптомами (1 пункт) и дыхательными симптомами (1 пункт). Каждый пункт имеет возможную оценку от 0 до 3 баллов. Общий диапазон показателей составляет 0-39 баллов, при этом более высокий показатель свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Клинически значимым считается улучшение оценки QMG на 3 балла (Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:769-72; Zinman L, Baryshnik D, Brill V. Surrogate therapeutic outcome measures in subjects with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37:172-6). В некоторых случаях лечение с помощью VIB551 приводит к изменению показателя QMG на по меньшей мере приблизительно 1 балл, по меньшей мере приблизительно 2 балла, по меньшей мере приблизительно 3 балла, по меньшей мере приблизительно 4 балла, по меньшей мере приблизительно 5 баллов, по меньшей мере приблизительно 6 баллов, по меньшей мере приблизительно 7 баллов, по меньшей мере приблизительно 8 баллов, по

меньшей мере приблизительно 9 баллов, по меньшей мере приблизительно 10 баллов или более.

[60] В некоторых аспектах VIB551 обеспечивает лечение MG, что приводит в результате к улучшению показателя по шкале оценки повседневной активности при миастении гравис (MG-ADL). MG ADL представляет собой валидированный показатель, который не требует использования оборудования и может быть проведен за 10 минут (Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26:549-52). В некоторых случаях лечение с помощью VIB551 приводит к улучшению MG-ADL на по меньшей мере приблизительно 1 балл, по меньшей мере приблизительно 2 балла, по меньшей мере приблизительно 3 балла, по меньшей мере приблизительно 4 балла, по меньшей мере приблизительно 5 баллов, по меньшей мере приблизительно 6 баллов, по меньшей мере приблизительно 7 баллов, по меньшей мере приблизительно 8 баллов, по меньшей мере приблизительно 9 баллов, по меньшей мере приблизительно 10 баллов или более. В некоторых аспектах лечение с помощью VIB551 приводит к улучшению MG-ADL по меньшей мере на 3 балла.

[61] В некоторых аспектах VIB551 обеспечивает лечение MG, что приводит в результате к улучшению комплексного показателя при миастении гравис (MG-ADL). MGC состоит из тестовых пунктов из MG-ADL и QMG, которые измеряют симптомы и признаки MG, с взвешенными вариантами ответов (Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010; 74:1434-40). В некоторых случаях лечение с помощью VIB551 приводит к улучшению показателя MGC на по меньшей мере приблизительно 1 балл, по меньшей мере приблизительно 2 балла, по меньшей мере приблизительно 3 балла, по меньшей мере приблизительно 4 балла, по меньшей мере приблизительно 5 баллов, по меньшей мере приблизительно 6 баллов, по меньшей мере приблизительно 7 баллов, по меньшей мере приблизительно 8 баллов, по меньшей мере приблизительно 9 баллов, по меньшей мере приблизительно 10 баллов или более.

[62] Доза VIB551, которую можно применять в способе лечения субъекта, нуждающегося в лечении MG, может представлять собой дозу, вводимую внутривенно с интервалом приблизительно один раз в 6 месяцев, или один раз в 7 месяцев, или один раз в 8 месяцев, или один раз в 9 месяцев, или один раз в 10 месяцев, или один раз в 11 месяцев, или один раз в год. В некоторых аспектах VIB551, введенное в рамках раскрытых в данном документе способов, можно осуществлять с интервалом приблизительно раз в 6 месяцев. Приблизительно один раз в 6 месяцев может представлять собой введение один раз в 6 месяцев, один раз в 180 дней, один раз в 170-190 дней, один раз в 175-185 дней, один раз в 175-190 дней или один раз в 170-185 дней. Приблизительно один раз в 6 месяцев может представлять собой введение один раз в 26 недель, один раз в 25 недель, один раз в 27 недель, один раз в 25-27 недель, один раз в 25-26 недель или один раз в 26-27 недель. Перед введением VIB551 приблизительно один раз

в 6 месяцев в рамках раскрытых в данном документе способов субъекту с MG можно вводить начальную дозу VIB551. Начальную дозу VIB551 можно вводить за приблизительно 2 недели до введения дозы VIB551, вводимой приблизительно один раз в 6 месяцев. Введение начальной дозы VIB551 за приблизительно 2 недели до введения дозы VIB551, вводимой приблизительно один раз в 6 месяцев, может представлять собой введение начальной дозы VIB551 за 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней или 16 дней до введения дозы VIB551, вводимой приблизительно один раз в 6 месяцев. Начальную дозу VIB551 можно вводить одновременно или отдельно с кортикостероидами для перорального введения или любыми стандартными дозами лечения. В некоторых аспектах VIB551 вводят внутривенно.

[63] В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на способ лечения миастении гравис (MG), причем способ включает: введение VIB551 субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где VIB551 вводят внутривенно в дозе 300 мг каждые 6 месяцев. В ряде аспектов за две недели до введения 300 мг VIB551 один раз в 6 месяцев субъекту вводят начальную дозу VIB551, составляющую 300 мг. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта с диагнозом MG, причем способ включает: введение VIB551 субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где VIB551 вводят внутривенно с первой начальной дозой, составляющей 300 мг, второй начальной дозой, составляющей 300 мг, через две недели после первой начальной дозы и последующими дозами, составляющими 300 мг, каждые 6 месяцев после первой начальной дозы.

[64] В некоторых аспектах VIB551 можно вводить в дозе приблизительно 300 мг. В некоторых аспектах VIB551 можно вводить в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 310 мг, от приблизительно 205 мг до приблизительно 305 мг, или это может быть доза, составляющая 300 мг. В некоторых аспектах субъект может получать одну или более начальных доз VIB551. В некоторых аспектах субъект может получать одну, две, три или более начальных доз. В некоторых аспектах начальная доза может составлять приблизительно 300 мг. В некоторых аспектах VIB551 можно вводить в начальной дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 310 мг, от приблизительно 205 мг до приблизительно 305 мг или в начальной дозе, составляющей 300 мг. В некоторых аспектах VIB551 вводят внутривенно с первой начальной дозой, составляющей приблизительно 300 мг, второй начальной дозой, составляющей приблизительно 300 мг, через две недели после введения первой начальной дозы и последующими дозами, составляющими приблизительно 300 мг, один раз в 6 месяцев после введения первой начальной дозы.

Дополнительные средства терапии

[65] В некоторых аспектах VIB551 вводят совместно с одним или более дополнительными средствами терапии. В некоторых аспектах одно или более

дополнительных средств терапии представляют собой одно или более стандартных средств терапии. В некоторых аспектах дополнительное средство терапии выбрано из группы, состоящей из: иммунодепрессанта, антихолинэстеразы, хирургического вмешательства (например, тимэктомии), плазмафереза и их комбинаций.

[66] В некоторых случаях дополнительное средство терапии включает иммунодепрессант. Иммунодепрессанты помогают снизить уровень антител, вызывающих слабость при MG, или устранить их. В то же время они могут снижать выработку организмом антител, что может привести к восприимчивости подвергаемого лечению субъекта к инфекциям и другим заболеваниям.

[67] В некоторых аспектах дополнительное средство терапии представляет собой кортикостероид. В некоторых аспектах кортикостероид представляет собой преднизон. Хотя преднизон может быть очень эффективным средством лечения миастении, он несет в себе риск развития серьезных побочных эффектов; их выраженность зависит от дозы и длительности применения преднизона. К ним относятся бессонница, изменение настроения, увеличение массы тела, задержка жидкости в организме, снижение сопротивляемости инфекциям, повышенная восприимчивость к диабету, высокое кровяное давление, остеопороз, глаукома, катаракта, язва желудка, а также множество других, менее распространенных побочных эффектов. Соответственно, в некоторых аспектах субъект испытывает снижение побочных эффектов, связанных с преднизоном, при введении инебилизумаба.

[68] В некоторых аспектах одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса. В некоторых аспектах доза одного или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса составляет не более, чем приблизительно: азатиоприна 3 мг/кг/сутки или меньше, микофенолата мофетила 3 г/сутки или меньше, микофеноловой кислоты 1440 мг/сутки или меньше и/или такролимуса 3 мг/сутки или меньше.

[69] В некоторых аспектах дополнительное средство терапии включает антихолинэстеразу. Хотя антихолинэстеразные препараты не оказывают прямого противодействия аномальной атаке иммунной системы при MG, они могут частично или полностью контролировать симптомы MG у некоторых субъектов. В некоторых аспектах антихолинэстераза включает пиридостигмина бромид.

[70] В некоторых аспектах дополнительное средство терапии включает антитело к CD20, не являющееся ритуксимабом. В некоторых случаях субъектам, страдающим хронической MG, ритуксимаб не вводят, поскольку ритуксимаб в первую очередь направлен против короткоживущих CD20-положительных плазматических клеток-предшественников и/или сокращает количество клеток памяти. Напротив, при хронической MG у субъекта может сохраняться пул CD20-отрицательных плазматических клеток, которые вносят свой вклад в патологию заболевания и не истощаются под действием ритуксимаба. Соответственно, инебилизумаб может вызывать более

длительное истощение В-клеток по сравнению со средствами против CD20 (например, ритуксимабом) за счет потенциальной направленности на большую долю В-клеток, являющихся движущей силой иммунопатогенеза, включая некоторые зрелые плазматические клетки. В некоторых аспектах введение инебилизумаба приводит к более длительному истощению В-клеток по сравнению со средством против CD20. В некоторых аспектах субъект, которому вводят инебилизумаб, испытывает истощение В-клеток в течение по меньшей мере приблизительно или не более чем приблизительно: 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 25 дней или по меньшей мере 30 дней. В некоторых аспектах истощение В-клеток может сохраняться в течение по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель или по меньшей мере 10 недель. В некоторых аспектах истощение В-клеток может сохраняться в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или 12 месяцев.

Оценки

Показатель утомляемости по шкале качества жизни при неврологических нарушениях

[71] В некоторых аспектах данный документ включает определение показателя утомляемости по шкале качества жизни при неврологических расстройствах. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель утомляемости по шкале качества жизни при неврологических расстройствах снижается по сравнению с таковым у в остальном сопоставимого субъекта, в отношении которого введение инебилизумаба не осуществляли. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель снижается по меньшей мере на 0-2, 1-3, 2-5 или 3-5 баллов. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель снижается по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5 или 6 баллов.

Общее впечатление пациента об изменениях (PGIC)

[72] В некоторых аспектах данный документ включает определение уровня общего впечатления пациента об изменениях (PGIC). Показатель самоотчета PGIC отражает мнение субъекта об эффективности лечения. PGIC представляет собой 7-балльную шкалу, отражающую оценку субъектом общего улучшения состояния. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом PGIC снижается по сравнению с таковым у в остальном сопоставимого субъекта, в отношении которого введение инебилизумаба не осуществляли. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель

снижается по меньшей мере на 0-2, 1-3, 2-5 или 3-5 баллов. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель снижается по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5 или 6 баллов.

Суммарный показатель составной шкалы MG (MGC)

[73] В некоторых аспектах данный документ включает определение суммарного показателя составной шкалы MG (MGC). Показатель составной шкалы миастении гравис был валидирован в качестве меры оценки признаков и симптомов у субъектов с миастенией гравис. Впервые этот показатель был описан Burns et al. (2008) и был воспроизведен для применения в MGC в разделе «Критерии» по Burns et al. (2010). В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель MGC снижается по сравнению с таковым у в остальном сопоставимого субъекта, в отношении которого введение инебилизумаба не осуществляли. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель снижается по меньшей мере на 0-2, 0-5, 5-10, 10-15, 20-30 или 25-35 баллов. В некоторых аспектах после лечения инебилизумабом показатель снижается по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30 или 40 баллов.

Биологическая оценка

[74] В некоторых аспектах способ, предусмотренный в данном документе, может включать биологическую оценку. В некоторых аспектах оценка включает определение титров антител к AChR и MuSK. В некоторых аспектах титры антител могут коррелировать с клиническими результатами после лечения инебилизумабом. Титры антител можно определять с помощью анализа крови для оценки антител в сыворотке крови.

[75] В некоторых аспектах оценка включает фенотипирование субпопуляции В-клеток. В некоторых аспектах способ включает определение наличия или уровня одной или более В-клеток, выбранных из группы, состоящей из: переходных, наивных, плазматических и В-клеток памяти. В некоторых аспектах способ включает идентификацию В-клеток путем определения CD20, CD27 и CD19 в образце сыворотки крови субъекта. Способ, предусмотренный в данном документе, может являться эффективным для снижения уровня одного или более подтипов В-клеток или их устранения. В некоторых аспектах после введения уровень В-клеток в организме субъекта снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 40%, 60%, 80% или 100%. В некоторых аспектах после введения уровень В-клеток в организме субъекта снижается по меньшей мере в 1 раз, 5 раз, 10 раз, 40 раз, 60 раз, 80 раз, 100 раз, 200 раз, 500 раз или 1000 раз.

[76] В некоторых аспектах оценка включает определение репертуара В-клеточных рецепторов. Каждая В-клетка экспрессирует один В-клеточный рецептор (BCR), а разнообразный набор BCR, экспрессируемых всей популяцией В-клеток субъекта, в данном документе именуется «репертуаром BCR». В некоторых аспектах репертуар BCR определяется до, одновременно или после лечения инебилизумабом. Репертуар BCR можно оценивать с помощью секвенирования.

[77] В некоторых аспектах оценка включает определение профиля экспрессии генов иммунных клеток (например, В-клеток). Анализ профиля экспрессии генов может представлять собой определение структуры экспрессированных генов на уровне транскрипции при определенных условиях или в конкретной клетке, например, В-клетке, для получения общей картины клеточной функции. Анализ профиля экспрессии генов позволяет измерить уровни мРНК, что указывает на структуру генов, экспрессируемых клеткой на уровне транскрипции. В некоторых аспектах способ включает измерение относительного количества мРНК в двух или более экспериментальных условиях (например, плацебо или инебилизумаб и/или AChR-Ab+ или MuSK-Ab+), а затем оценку того, какие условия привели в результате к экспрессии конкретных генов.

[78] Специалисты в данной области определяют или смогут установить, используя не более чем обычное экспериментирование, большое количество эквивалентов ряда аспектов, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Примеры неограничивающих вариантов осуществления по настоящему изобретению

[79] Варианты осуществления раскрытого в данном документе объекта настоящего изобретения могут являться полезными как отдельно, так и в комбинации с одним или более другими вариантами осуществления. Не ограничивая вышеизложенное описание, ниже приведены некоторые не ограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения. Как станет очевидно специалистам в данной области техники после прочтения настоящего раскрытия, каждый из независимо пронумерованных вариантов осуществления можно использовать или объединять с любым из предыдущих или последующих независимо пронумерованных вариантов осуществления. Это предназначено для того, чтобы обеспечить поддержку всех таких комбинаций вариантов осуществления и не ограничивается комбинациями вариантов осуществления, явно представленными ниже.

[80] Варианты осуществления

Набор вариантов осуществления 1

[81] 1. Способ лечения миастении гравис (MG), причем способ включает: введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг каждые 6 месяцев.

[82] 2. Способ по варианту осуществления 1, где за две недели до введения 300 мг инебилизумаба каждые 6 месяцев субъекту вводят начальную дозу инебилизумаба, составляющую 300 мг.

[83] 3. Способ лечения субъекта с диагнозом MG, причем способ включает: введение инебилизумаба субъекту с диагнозом MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в первой дозе, составляющей 300 мг, второй дозе, составляющей 300 мг, через две недели после первой дозы и последующих дозах, составляющих 300 мг, каждые 6 месяцев после первой дозы.

[84] 4. Способ лечения субъекта с диагнозом MG, причем способ включает: введение инебилизумаба субъекту с диагнозом MG, где инебилизумаб вводят в дозе, которая: (i) обеспечивает истощение по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев; и (ii) не повышает риск возникновения инфекции у субъекта.

[85] 5. Способ по варианту осуществления 4, где инебилизумаб дополнительно обеспечивает истощение CD20- плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови в течение приблизительно 8 дней после введения.

[86] 6. Способ по варианту осуществления 4 или варианту осуществления 5, где доза составляет 300 мг.

[87] 7. Способ снижения степень инвалидизации, связанной с MG, причем способ включает: введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в первой дозе, составляющей 300 мг, второй дозе, составляющей 300 мг, через две недели после первой дозы и последующих дозах, составляющих 300 мг, каждые 6 месяцев после первой начальной дозы.

[88] 8. Способ снижения частоты обострений MG, причем способ включает: введение инебилизумаба субъекту, нуждающемуся в лечении MG, где инебилизумаб вводят внутривенно в первой дозе, составляющей 300 мг, второй дозе, составляющей 300 мг, через две недели после первой дозы и последующих дозах, составляющих 300 мг, каждые 6 месяцев после первой дозы.

[89] 9. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+).

[90] 10. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект является положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+).

[91] 11. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+) и положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+).

[92] 12. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение инебилизумаба обеспечивает снижение частоты обострений MG.

[93] 13. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение инебилизумаба обеспечивает снижение утомляемости у субъекта, как определено по шкале утомляемости Neuro-QoL.

[94] 14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии.

[95] 15. Способ по варианту осуществления 14, где одно или более дополнительных средств терапии включают одно или более стандартных средств терапии.

[96] 16. Способ по варианту осуществления 15, где стандартное средство терапии включает кортикостероид, нестероидное иммунодепрессивное средство терапии или и то и другое.

[97] 17. Способ по варианту осуществления 16, включающий кортикостероид, где кортикостероид представляет собой преднизон.

[98] 18. Способ по варианту осуществления 14, где одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса.

[99] 19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где инебилизумаб содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

[100] 20. Способ по любому из вариантов осуществления 4-6, где инебилизумаб вводят внутривенно.

[101] 21. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение инебилизумаба обеспечивает лечение MG, как определено по: а) снижению показателя по шкале оценки повседневной активности при MG; б) снижению показателя MG; в) увеличению показателя по шкале оценки качества жизни; и/или д) снижению частоты обострений.

[102] 22. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где MG представляет собой рефрактерную форму MG.

[103] 23. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по одному или более из: а) классификации II, III или IV, установленной Американским фондом MG; б) показателя по шкале оценки повседневной активности при MG (MG-ADL), составляющего 6 или больше, причем более 50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами; или в) показателя по шкале количественной оценки тяжести MG (QMG), составляющего 11 или больше.

[104] 24. Способ по варианту осуществления 17, где если субъект, нуждающийся в лечении MG, получает дозу преднизона более 5 мг/сутки или эквивалентную ей, то проводят постепенное снижение дозы преднизона, предназначенной для субъекта, до 5 мг/сутки.

[105] 25. Способ по варианту осуществления 18, включающий максимальную дозу: а) такролимуса, составляющую 3 мг/сутки или меньше; б) азатиоприна, составляющую 3 мг/кг/сутки или меньше; в) микофенолата мофетила, составляющую 3 г/сутки или меньше; и/или г) микофеноловой кислоты, составляющую 1440 мг/сутки или меньше.

[106] 26. Способ по варианту осуществления 23, включающий б), где после введения инебилизумаба показатель MG-ADK снижается.

[107] 27. Способ по варианту осуществления 26, где снижение составляет по меньшей мере приблизительно 2 балла.

[108] 28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий определение: а) фенотипа субпопуляции В-клеток; б) репертуара В-клеточных рецепторов; с) профиля экспрессии генов В-клеток; или d) любой их комбинации.

[109] 29. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение эффективно снижает количество зрелых плазматических клеток или устраняет их у субъекта.

[110] 30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение приводит к более продолжительному снижению количества или устранению В-клеток по сравнению с таковым при в остальном сопоставимом способе, включающем введение средства терапии против CD20.

Набор вариантов осуществления 2

[111] 1. Способ лечения миастении гравис (MG), причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении MG, антитела, которое содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, где антитело вводят внутривенно в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг каждые 6 месяцев, тем самым обеспечивая лечение MG.

[112] 2. Способ по варианту осуществления 1, где за две недели до введения субъекту вводят начальную дозу антитела, и где начальная доза составляет от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг.

[113] 3. Способ по любому из вариантов осуществления 1-2, где через две недели после введения вводят вторую дозу антитела в количестве приблизительно 300 мг.

[114] 4. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение эффективно (i) истощает по меньшей мере приблизительно 90% циркулирующих CD20+ В-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев; (ii) не повышает частоту возникновения инфекции у субъекта; или (iii) (i) и (ii).

[115] 5. Способ по варианту осуществления 4, где введение обеспечивает снижение уровня CD20- плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови в течение приблизительно 8 дней после введения.

[116] 6. Способ по варианту осуществления 4 или варианту осуществления 5, где доза составляет приблизительно 300 мг.

[117] 7. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение эффективно снижает степень инвалидизации, связанной с MG.

[118] 8. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение эффективно снижает частоту обострений MG.

[119] 9. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+).

[120] 10. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект является положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+).

[121] 11. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+) и положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+).

[122] 12. Способ по варианту осуществления 8, где частота обострений MG снижается по меньшей мере в 1 раз по сравнению с таковой у в остальном сопоставимого субъекта, введение в отношении которого не осуществляли.

[123] 13. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение эффективно снижает утомляемость у субъекта, как определено по шкале утомляемости Neuro-QoL.

[124] 14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии.

[125] 15. Способ по варианту осуществления 14, где одно или более дополнительных средств терапии включают одно или более стандартных средств терапии.

[126] 16. Способ по варианту осуществления 15, где одно или более стандартных средств терапии включают кортикостероид, нестероидное иммунодепрессивное средство терапии или и то и другое.

[127] 17. Способ по варианту осуществления 16, где одно или более стандартных средств терапии включают кортикостероид, и где кортикостероид включает преднизон.

[128] 18. Способ по варианту осуществления 14, где одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса.

[129] 19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело представляет собой инебилизумаб.

[130] 20. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело вводят в дозе приблизительно 300 мг.

[131] 21. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение обеспечивает лечение MG, как определено по: а) снижению показателя по шкале оценки повседневной активности при MG; б) снижению показателя MG; в) увеличению показателя по шкале оценки качества жизни; и/или д) снижению частоты обострений.

[132] 22. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где MG представляет собой рефрактерную форму MG.

[133] 23. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по одному или более из: а) классификации II, III или IV, установленной Американским фондом MG; б) показателя по шкале оценки повседневной активности при MG (MG-ADL), составляющего 6 или больше, причем более

50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами; или с) показателя по шкале количественной оценки тяжести MG (QMG), составляющего 11 или больше.

[134] 24. Способ по варианту осуществления 17, где если субъект, нуждающийся в лечении MG, получает дозу преднизона более 5 мг/сутки или эквивалентную ей, то проводят постепенное снижение дозы преднизона, предназначенной для субъекта, до 5 мг/сутки.

[135] 25. Способ по варианту осуществления 18, включающий максимальную дозу: а) такролимуса, составляющую 3 мг/сутки или меньше; б) азатиоприна, составляющую 3 мг/кг/сутки или меньше; в) микофенолата мофетила, составляющую 3 г/сутки или меньше; и/или г) микофеноловой кислоты, составляющую 1440 мг/сутки или меньше.

[136] 26. Способ по варианту осуществления 23, где субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по показателю MG-ADL, составляющему 6 или больше, причем более 50% показателя приходится на пункты, не связанные с глазами, и где показатель MG-ADK снижается после введения.

[137] 27. Способ по варианту осуществления 26, где снижение составляет по меньшей мере приблизительно 2 балла.

[138] 28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий определение: а) фенотипа субпопуляции В-клеток; б) репертуара В-клеточных рецепторов; с) профиля экспрессии генов В-клеток; или д) любой их комбинации.

[139] 29. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение эффективно снижает количество зрелых плазматических клеток или устраняет их у субъекта.

[140] 30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где введение приводит к более продолжительному снижению количества или устранению В-клеток по сравнению с таковым при в остальном сопоставимом способе, включающем введение средства терапии против CD20.

[141] 31. Способ лечения миастении гравис (MG), причем способ включает: (а) введение стандартного средства терапии в количестве, достаточном для лечения MG у субъекта, нуждающегося в этом; (б) введение фармацевтической композиции, которая содержит антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг.

[142] 32. Способ по варианту осуществления 31, где стандартное средство терапии включает кортикостероид.

[143] 33. Способ по варианту осуществления 31, где стандартное средство терапии включает нестероидное иммунодепрессивное средство терапии.

[144] 34. Способ по варианту осуществления 31, где стандартное средство терапии включает кортикостероид и нестероидное иммунодепрессивное средство терапии.

[145] 35. Способ по варианту осуществления 32, где кортикостероид включает преднизон.

[146] 36. Способ по варианту осуществления 31, где антитело представляет собой инебилизумаб.

[147] 37. Способ по варианту осуществления 31, где доза составляет от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 310 мг или от 205 мг до приблизительно 305 мг.

[148] 38. Способ по варианту осуществления 37, где доза составляет приблизительно 300 мг.

[149] 39. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где до введения антитела количество CD19⁺ В-клеток у субъекта составляет 40 клеток/мкл или больше.

[150] 40. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где субъект характеризуется клинической классификацией, установленной Американским фондом миастении гравис (MGFA), выбранной из II класса, III класса или IV класса.

[151] 41. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у субъекта присутствуют антитела к AChR или антитела к MuSK или и те и другие.

[152] 42. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у субъекта отсутствует иммунодефицитное нарушение.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 с периодом открытого исследования для оценки эффективности и безопасности инебилизумаба у взрослых пациентов с миастенией гравис

[153] Данное исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3. Целевая популяция представляет собой взрослых субъектов в возрасте ≥ 18 лет с генерализованной MG, положительной в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab⁺) или положительной в отношении мышечно-специфической киназы (MuSK-Ab⁺). В исследование включают приблизительно 270 взрослых субъектов (188 AChR-Ab⁺ и 82 MuSK-Ab⁺).

[154] Первичная цель: Оценить, может ли инебилизумаб снизить степень инвалидизации, связанной с MG.

[155] Четыре вторичных цели: 1. Оценить, может ли инебилизумаб снизить частоту обострений MG. 2. Оценить, может ли инебилизумаб улучшить качество жизни при MG. 3. Оценить безопасность и переносимость инебилизумаба при MG. 4. Охарактеризовать фармакокинетический (PK) профиль и иммуногенность инебилизумаба у субъектов с MG.

[156] Поискные цели: 1. Оценить, может ли инебилизумаб снизить утомляемость при MG. 2. Оценить способность инебилизумаба вызывать минимальную выраженность

симптомов. 3. Оценить влияние инебилизумаба на использование кортикостероидов. 4. Оценить, может ли инебилизумаб снизить использование ресурсов здравоохранения. 5. Оценить фармакодинамический (PD) профиль инебилизумаба при MG. 6. Оценить влияние инебилизумаба на биомаркеры заболевания.

[157] Первичная конечная точка: Изменение по сравнению с исходным уровнем показателя по шкале оценки повседневной активности при миастении гравис (MG ADL) по окончании RCP (неделя 52 для группы AChR Ab+ и неделя 26 для группы MuSK-Ab+).

[158] Ключевые вторичные конечные точки: 1. Изменение показателей по шкале количественной оценки тяжести миастении гравис (QMG) по окончании RCP. 2. Доля субъектов, у которых наблюдалось (1) улучшение показателей MG-ADL на ≥ 3 баллов по окончании RCP и (2) у которых не проводили экстренную терапию во время RCP. 3. Изменение MG-ADL на неделе 26 в AChR-Ab+ популяции. В качестве вторичного результата сравнивают долю пациентов с улучшением MG-ADL на ≥ 3 балла по окончании RCP без необходимости проведения экстренной терапии между группой, получавшей активный препарат и группой, получавшей плацебо.

[159] Дополнительные вторичные конечные точки: 4. Время до первого обострения. 5. Изменение показателя составной шкалы миастении гравис (MGC) по окончании RCP. 6. Изменение показателя пересмотренной шкалы оценки качества жизни при миастении гравис-15 (MGQOL-15r) по окончании RCP. 7. Изменение показателя общего впечатления пациента об изменениях по окончании RCP. 8. Безопасность и переносимость инебилизумаба измеряли по частоте случаев нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI), и серьезных нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TESAE). Оценивают результаты лабораторных измерений. 9. PK профиль инебилизумаба. 10. Статус и титр антител к лекарственному средству (ADA).

[160] Исследовательские конечные точки: 1. Изменение показателя утомляемости по шкале качества жизни при неврологических расстройствах (Neuro-QOL) по окончании RCP. 2. Доля пациентов, достигших минимальной выраженности симптомов, определяемой как MG-ADL=0 или 1, по окончании RCP. 3. Статус после вмешательства в соответствии с Американским фондом миастении гравис по окончании RCP. 4. Использование кортикостероидов. 5. Использование ресурсов здравоохранения. 6. PD профиль, как определено по количеству CD20+ В-клеток. 7. Изменение титров антител к ацетилхолиновым рецепторам (антител к AChR) и мышечно-специфической киназе (антител к MuSK) и их корреляция с клиническими результатами (в Китае не проводилось) 8. Проточная цитометрия субпопуляции В-клеток. 9. Определение профиля репертуара В-клеток (подисследование в отдельных странах).

[161] Субъектов с MG, положительных в отношении антител к AChR или MuSK, включают в исследование и анализируют отдельно в виде 2 популяций: (1) AChR-Ab+ и (2) MuSK-Ab+. Субъектов, у которых отсутствуют антитела к AChR или антитела к MuSK, в исследование не включают. В исследование включены субъекты с заболеванием

по классификации II, III или IV, установленной MGFA, показателем MG ADL ≥ 6 , показателем QMG > 11 , а также использующие кортикостероиды и/или нестероидные иммунодепрессанты. Эти критерии определяют популяцию субъектов с генерализованной MG и недостаточным контролем симптомов.

[162] В каждой популяции субъектов сначала стратифицируют по регионам (Япония в сравнении с другими странами). В неапонской популяции субъектов дополнительно стратифицируют в соответствии с исходной тяжестью заболевания («исходный показатель QMG=11-15» против «исходный показатель QMG ≥ 16 ») и исходным использованием кортикостероидов («преднизон > 5 мг/сутки» против «преднизон ≤ 5 мг/сутки») и рандомизируют 1:1 в отношении получения инебилизумаба, вводимого IV, либо плацебо в каждой страте (ФИГ. 1). Для количественной оценки тяжести заболевания в целях стратификации выбирали QMG, а не MG-ADL, поскольку результаты с большей вероятностью будут согласованными между индивидуумами, так как шкала QMG основана на объективном обследовании, а MG-ADL основана на субъективной оценке.

[163] В японской популяции из-за небольшого размера выборки дальнейшую стратификацию не проводят, а субъектов рандомизируют 1:1 в отношении получения инебилизумаба, вводимого IV, или плацебо. Субъектам, получающим лечение по стандартной схеме, включая ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI), кортикостероиды и/или азатиоприн, микофенолата мофетил и микофеноловую кислоту, разрешается принимать участие в исследовании. В Японии субъектам разрешается принимать участие в исследовании при приеме такролимуса. Продолжительность RCP составляет 52 недели для популяции AChR-Ab+ (ФИГ. 2) и 26 недель для популяции MuSK-Ab+ (ФИГ. 3); разные сроки обусловлены ожидаемыми различиями в кинетике ответа на лечение.

[164] Субъектам, которые вступают в исследование при приеме преднизона > 5 мг/сутки (или другого эквивалентного кортикостероида), постепенно снижали дозу кортикостероида в соответствии с протоколом, начиная с недели 4 RCP. Постепенное снижение дозы стероидов продолжают до достижения субъектом дозы преднизона 5 мг/сутки; прием преднизона в дозе 5 мг/сутки продолжают до окончания RCP. Прием кортикостероидов не начинают, если субъект не получает их на момент рандомизации.

[165] Дозу азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты и AChEI не изменяют на протяжении всего курса RCP. Для субъектов, принимающих такролимус (разрешен только в Японии), дозу препарата не следует увеличивать во время RCP, но можно снизить в соответствии с решением исследователя по соображениям безопасности.

[166] У всех субъектов, завершивших RCP, имеется возможность быть включенными в 1,5-годичную программу OLP. В рамках OLP рекомендуется дальнейшее постепенное снижение дозы азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты, такролимуса (если применимо) и кортикостероидов.

Обоснование дозы и схемы лечения

[167] В данном исследовании безопасность и эффективность применения инебилизумаба при МГ исследуют с помощью режима дозирования 300 мг, вводимого IV в день 1 и день 15, а затем однократной инфузии 300 мг приблизительно раз в 6 месяцев. См. ФИГ. 2 и ФИГ. 3.

Группа лечения 1: Популяция AChR-Ab⁺ (активный препарат) - 300 мг инебилизумаба, вводимого внутривенно (IV) в дни 1, 15 и 183 RCP.

Группа лечения 2: Популяция AChR-Ab⁺ (плацебо) - плацебо, вводимое IV в дни 1, 15 и 183 RCP.

Группа лечения 3: Популяция MuSK-Ab⁺ (активный препарат) - 300 мг инебилизумаба, вводимого IV в дни 1 и 15 26-недельного RCP.

Группа лечения 4: Популяция MuSK-Ab⁺ (плацебо) - плацебо, вводимое IV в день 1 и 15 26-недельного RCP.

[168] После RCP субъекты из группы лечения с активным препаратом, решившие принять участие в OLP, получают 300 мг инебилизумаба, вводимого IV, в день OLP 1, плацебо, вводимое IV, в день OLP 15 (чтобы избежать потенциального раскрытия информации) и 300 мг инебилизумаба, вводимого IV, в день 183 OLP. После RCP субъекты из группы плацебо, решившие принять участие в OLP, получают 300 мг инебилизумаба, вводимого IV, в дни 1, 15 и 183 OLP.

Обоснование выборки исследуемой популяции

[169] В исследование включают субъектов мужского и женского пола в возрасте \geq 18 лет с AChR-Ab⁺ или MuSK-Ab⁺ генерализованной формой МГ. Популяции AChR-Ab⁺ и MuSK-Ab⁺ анализируют отдельно в связи с различными иммунопатогенетическими особенностями. Поскольку также существуют явные различия между клиническими проявлениями и реакцией на лечение, эти популяции могут по-разному отвечать на инебилизумаб, в связи с чем их лучше изучать независимо друг от друга.

[170] Критерии включения разработаны таким образом, чтобы включать в исследование субъектов с достаточной активностью заболевания, чтобы оправдать применение биологического лекарственного средства, модифицирующего заболевание. Для участия в исследовании подходят только те субъекты, которые относятся ко II (легкая слабость, затрагивающая мышцы, не относящиеся к глазным), III (умеренная слабость, затрагивающая мышцы, не относящиеся к глазным) или IV (тяжелая слабость, затрагивающая мышцы, не относящиеся к глазным) классу по классификации MGFA. Субъекты с классом ниже II по классификации MGFA характеризуются только признаками и симптомами, связанными с глазами, и их заболевание является слишком легким для включения в исследование. Субъекты с классом выше IV по классификации MGFA нуждаются в механической вентиляции легких (Jaretzki et al, 2000), и их заболевание является слишком тяжелым для включения в исследование.

[171] В исследование включают субъектов с генерализованной формой МГ, получающих выбранные стандартные средства терапии. Субъекты, получающие кортикостероиды на момент рандомизации, продолжают принимать ту же дозу

кортикостероидов, а постепенное снижение дозы начинают проводить на неделе 4 RCP. Максимально допустимая доза преднизона на момент рандомизации составляет 40 мг/сутки или 80 мг через день. Дозу кортикостероидов не должны были увеличивать в течение 4 недель до рандомизации; допускается снижение дозы в период скрининга.

[172] Субъекты, вступающие в исследование, при этом принимая разрешенное нестероидное IST, должны непрерывно принимать лекарственное средство в течение ≥ 6 месяцев без повышения дозы в течение 4 месяцев, предшествующих рандомизации. Субъекты продолжают получать ту же дозу нестероидного IST в течение всего периода RCP, за исключением случаев, когда снижение дозы считается необходимым по соображениям безопасности. Азатиоприн, микофенолата мофетил и микофеноловая кислота являются разрешенными нестероидными IST. Применение такролимуса разрешено только в Японии, поскольку он является стандартом лечения MG в Японии.

[173] К участию в исследовании допускают субъектов, принимающих стабильную дозу пиридостигмина ≤ 480 мг/сутки. Доза пиридостигмина должна была оставаться стабильной в течение по меньшей мере 2 недель до рандомизации. Доза пиридостигмина должна оставаться стабильной на протяжении всего RCP, за исключением случаев, когда снижение дозы считается необходимым по соображениям безопасности. Увеличение дозы пиридостигмина в ходе исследования не допускается. Пиридостигмин следует принимать по меньшей мере за 12 часов до каждого визита в рамках исследования, чтобы можно было провести объективное тестирование без искажающего интерпретацию влияния пиридостигмина

Критерии включения

[174] Для включения в исследование каждый субъект должен соответствовать всем следующим критериям:

1. Субъекты мужского или женского пола в возрасте ≥ 18 лет.
2. Письменное информированное согласие и любое разрешение, требуемое на местном уровне (например, Закон о преемственности и подотчетности медицинского страхования [HIPAA] в Соединенных Штатах Америки, Директива Европейского союза о конфиденциальности данных в Европейском союзе), полученные от субъекта до проведения любых процедур, связанных с протоколом, включая скрининговые оценки. В странах, где возраст совершеннолетия > 18 лет, субъекты ≥ 18 лет, но не достигшие совершеннолетия в данной стране, также должны предоставить согласие несовершеннолетнего и согласие родителя или другого законного представителя.

3. Диагноз MG, определяемого как:

Положительный серологический тест на титры антител к AChR или MuSK, подтвержденный при скрининге (допускается один повторный тест), и

По меньшей мере, один из следующих признаков:

Аномальные результаты теста на нервно-мышечную передачу в анамнезе, продемонстрированные с помощью одноволоконной электромиографии или повторяющейся стимуляции нервов; или

Положительный результат антихолинэстеразного теста в анамнезе (например, теста с хлоридом эдрофония); или

Субъект демонстрировал улучшение симптомов MG на фоне приема пероральных ингибиторов холинэстеразы в соответствии с оценкой лечащего врача; или

Клинический синдром, соответствующий диагнозу MG и не объясняемый в остальном другим состоянием.

4. Классы II, III или IV клинической классификации, установленной MGFA, на момент скрининга и рандомизации.

5. Показатель MG-ADL, составляющий 6 или более на момент скрининга и рандомизации, причем > 50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами.

6. Показатель QMG, составляющий 11 или более при скрининге и рандомизации.

7. Субъекты должны принимать:

Только кортикостероиды без увеличения дозы в течение 4 недель до рандомизации или

Одно разрешенное нестероидное IST при непрерывном применении в течение по меньшей мере 6 месяцев до рандомизации и отсутствии повышения дозы в течение 4 месяцев до рандомизации, или

Комбинацию (1) кортикостероидов без повышения дозы в течение 4 недель до рандомизации и (2) одного разрешенного нестероидного IST при непрерывном применении в течение по меньшей мере 6 месяцев до рандомизации и без повышения дозы в течение 4 месяцев до рандомизации.

Разрешенными IST, отдельно или в комбинации с кортикостероидами, являются азатиоприн, микофенолата мофетил и микофеноловая кислота.

Такролимус разрешен только в Японии в дозе ≤ 3 мг/сутки при непрерывном применении в течение по меньшей мере 6 месяцев до рандомизации и отсутствии повышения дозы в течение 4 месяцев до рандомизации.

8. Проявлять готовность и способность соблюдать протокол, проходить оценки в ходе исследования и являться на визиты для последующего наблюдения.

9. Женщины, способные к деторождению, ведущие активную половую жизнь с партнером-мужчиной, не прошедшим стерилизацию, должны использовать по меньшей мере один высокоэффективный способ контрацепции (таблица 1) с момента скрининга и в течение 6 месяцев после приема последней дозы IP. Периодическое воздержание, календарный способ и способ прерванного полового акта не являются приемлемыми способами контрацепции.

К женщинам, способным к деторождению, относятся женщины, не являющиеся хирургически бесплодными (т.е. не прошедшие двустороннее перевязывание труб, двустороннюю оофорэктомию или полную гистерэктомию), или женщины, не находящиеся в постменопаузе (определяют как 12 месяцев отсутствия менструаций без альтернативной медицинской причины и уровень фолликулостимулирующего гормона

[FSH], находящийся в диапазоне, характерном при постменопаузе [$\geq 16,70$ мМЕ/мл]). Если у субъекта с аменореей уровень FSH не соответствует диапазону, характерному при постменопаузе, ее все равно могут включать в исследование, но при условии, что она должна соблюдать те же требования к контрацепции, что и женщины, способные к деторождению.

10. Мужчины, не прошедшие стерилизацию и ведущие активную половую жизнь с партнершей-женщиной, способной к деторождению, должны использовать презерватив с дня 1 исследования в течение всего периода исследования и в течение 3 месяцев после приема последней дозы IP. Поскольку мужской презерватив не является высокоэффективным способом контрацепции, настоятельно рекомендуется, чтобы женщины, являющиеся партнершами субъекта исследования, также использовали высокоэффективный способ контрацепции в течение всего этого периода (таблица 1).

11. Показатели жизненно важных функций, электрокардиограмма (ECG) и лабораторные параметры в пределах нормального диапазона значений при скрининге или, если они выходят за пределы нормального диапазона значений, не расцениваются исследователем как клинически значимые.

Критерии исключения

[175] Если индивидуум соответствует любому из следующих критериев, он не подходит для участия в данном исследовании:

1. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, подвергнет субъекта неприемлемому риску осложнений, помешает оценке IP или затруднит интерпретацию безопасности субъекта или результатов исследования.

2. Кормящие или беременные женщины, а также женщины, которые намереваются забеременеть, в любое время с момента подписания формы информированного согласия (ICF) на протяжении всего курса RCP плюс 6 месяцев после приема последней дозы IP.

3. Злоупотребление наркотиками или алкоголем в анамнезе в течение < 1 года до скрининга или любое состояние, связанное с недостаточным соблюдением режима, по мнению исследователя.

4. Сотрудники спонсора, контрактной исследовательской организации (CRO), персонал исследовательского центра, а также члены их семей.

5. В настоящее время помещен в учреждение по официальному или судебному постановлению.

6. Субъекты, диагностированные заболеванием из группы врожденных миастенических синдромов.

7. Установленное иммунодефицитное состояние, в том числе вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

8. Тимэктомия в течение ≤ 12 месяцев до исходного визита (день 1) или запланированная тимэктомия в течение срока проведения RCP.

9. Прием следующих лекарственных препаратов или средств лечения в любое время до рандомизации:

Алемтузумаб (Lemtrada®, Campath®)

Тотальное облучение лимфоидной ткани

Трансплантация костного мозга

Т-клеточная вакциноterapia

Натализумаб (Tysabri®)

10. Прием ритуксимаба (MabThera®, Rituxan®), окрелизумаба (Ocrevus®), офатумумаба (Arzerra®), обинутузумаба (Gazyva®), инебилизумаба или любого экспериментального средства, истощающего В-клетки, в течение 6 месяцев до дня 1, за исключением случаев, когда количество CD19+ В-клеток у субъекта ≥ 40 клеток/мкл по данным центральной лаборатории на момент скрининга.

11. Прием в течение 3 месяцев, предшествующих дню 1:

Тоцилизумаба (Actemra®)

Белимумаба (Benlysta®)

Экулизумаба (Soliris®)

Циклофосфамида (Cytoxan®)

12. Прием в течение 4 недель, предшествующих дню 1:

Циклоспорина (кроме глазных капель)

Такролимуса (кроме местного) (такролимус в дозе ≤ 3 мг/сутки разрешен только в Японии)

Метотрексата

Иммуноглобулина, вводимого внутривенно (IVIg)

Лечение с помощью плазмообмена (PLEX)

13. Текущее применение:

Преднизона > 40 мг/сутки или > 80 мг в течение 2 дней (или эквивалентной дозы других кортикостероидов)

Пиридостигмина > 480 мг/сутки или нестабильной дозы в течение 2 недель до дня 1

Азатиоприна > 3 мг/кг/сутки

Микофенолата мофетила > 3 г/сутки или микофеноловой кислоты > 1440 мг/сутки

14. Одновременное/предшествующее участие в другом клиническом исследовании, включающем исследуемое лечение, в пределах 4 недель или 5 периодов полураспада исследуемого средства лечения, в зависимости от того, какой из них длится дольше, до дня 1.

15. Получение живой аттенуированной вакцины в течение 4 недель до рандомизации. Применение инактивированных (убитых) вакцин допустимо.

16. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических или анафилактических реакций на биологические средства или установленная аллергия на любой компонент состава IP.

17. Рецидивирующие значительные инфекции (например, требующие госпитализации или IV введения антибиотиков) в анамнезе.

18. В течение 2 недель до скринингового визита: клинически значимая активная

инфекция, требующая применения антимикробных препаратов, но допускается наличие хронических инфекций ногтей.

19. Нерезецированная тимома (примечание: субъектов с доброкачественной тимомой, резецированной за 1 год до скрининга, могут включать в программу. Доброкачественность определяют как отсутствие известных метастазов и отсутствие распространения в капсулу или за ее пределы при патоморфологическом исследовании. Визуализацию для оценки тимомы должны были выполнять до рандомизации в соответствии со стандартом лечения).

20. Рак в анамнезе, за исключением следующих случаев:

Карцинома *in situ* шейки матки, которую подвергали лечению с очевидным успехом с помощью лечебной терапии в течение > 12 месяцев до скрининга

Базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи, которую подвергали лечению с очевидным успехом с помощью лечебной терапии в течение > 12 месяцев до скрининга

Рак предстательной железы, подвергшийся лечению с помощью радикальной простатэктомии или лучевой терапии с целью лечения, > 3 лет до скрининга и без установленных рецидивов или текущего лечения

Злокачественная тимома, удаленная > 5 лет до скрининга, при отсутствии признаков активного заболевания и без получения терапии в течение предыдущих 5 лет.

21. Самопроизвольный или искусственный аборт, мертворождение или рождение живого ребенка, а также беременность ≤ 4 недель до скрининга.

22. Любое из следующих отклонений лабораторных показателей при скрининге (возможно проведение одного повторного теста для подтверждения результатов до рандомизации в течение одного периода скрининга):

Повышение уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT) $> 2,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN)).

Общий билирубин $> 1,5 \times$ ULN (если не обусловлен синдромом Жильбера)

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) < 45 мл/мин./1,73 м²

Количество CD19+ В-клеток < 40 клеток/мкл

Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $< 1,2 \times 10^3$ клеток/мкл

Количество тромбоцитов $< 75\ 000$ /мкл (или $< 75 \times 10^9$ /л)

Гемоглобин $< 8,0$ г/дл

Общий иммуноглобулин < 600 мг/дл

23. Положительный тест на хроническую инфекцию гепатита В при скрининге, определяемый либо как (1) положительный результат в отношении поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), либо как (2) положительный результат в отношении основного антитела к гепатиту В (антитела к HBc) ПЛЮС отрицательный результат в отношении поверхностного антитела к гепатиту В (антитела к HBs).

Примечание: Для включения в программу подходят субъекты только с положительным результатом в отношении антитела к HBs или только с положительным

результатом в отношении антитела к HBc плюс с положительным результатом в отношении антитела к HBs и с отрицательным результатом в отношении HBsAg.

24. Положительный тест на антитела к вирусу гепатита С.

25. Положительный тест на ВИЧ.

26. Переливание крови в течение 4 недель до скрининга или в период скрининга.

27. Неспособность читать.

28. Наличие в анамнезе активного или латентного туберкулеза (TB) или положительный результат теста QuantiFERON®-TB Gold при скрининге, если только лечение туберкулеза не было завершено в соответствии с местными рекомендациями. Субъектов с латентной формой туберкулеза или положительным тестом QuantiFERON®-TB Gold, которые активно проходят противотуберкулезное лечение, могут включать в исследование, если они прошли по меньшей мере 1 месяц противотуберкулезного лечения и намерены пройти полный курс противотуберкулезного лечения. Субъектов с неопределенным результатом теста QuantiFERON®-TB Gold могут включать в исследование при отрицательном результате повторного теста QuantiFERON®-TB Gold или отрицательном результате туберкулиновой кожной пробы.

Период открытого исследования

[176] В таблице 1 приведены все процедуры, которые необходимо провести в ходе OLP.

[177] Оценки в рамках OLP одинаковы для субъектов с AChR-Ab+ и MuSK-Ab+. У субъектов, завершивших RCP, имеется возможность быть включенными в исследование OLP. Субъекты, досрочно прекратившие RCP, не подходят для участия в OLP. Информированное согласие на участие в OLP должно быть получено на момент начала участия в OLP.

[178] По возможности день 1 OLP должен совпадать с заключительным днем RCP. Однако день 1 OLP можно задерживать на срок до 14 дней. Большинство процедур, выполняемых во время заключительного визита в рамках RCP, не требуют повторения во время визита дня 1 в рамках OLP, если их выполняют в течение 14 дней (см. таблицу 1, сноску b). Субъектам не разрешается принимать участие в OLP по истечении 14 дней после заключительного визита в рамках RCP, если на то нет веских причин, которые обсуждаются с медицинским наблюдателем и согласовываются с ним.

[179] OLP включает инфузию IP в день 1, день 15 и день 183 OLP. Все субъекты получают инебилизумаб в дни 1 и 183 OLP. В день 15 OLP субъекты, получавшие инебилизумаб в рамках RCP, получают плацебо, а субъекты, получавшие плацебо в рамках RCP, получают инебилизумаб. Это позволяет субъектам, только что начавшим лечение инебилизумабом, получить полный 2-дозовый начальный курс лечения, сохраняя при этом слепое наблюдение за назначением лечения в рамках RCP.

[180] Наблюдение за субъектами будет продолжаться в течение дополнительных 12 месяцев после приема последней дозы инебилизумаба в день 183 OLP (до дня 547 OLP). В день 365 OLP доза не будет предоставлена. Причина отмены дозы в этот период

Сопутствующие медицинские препараты	X	X	X	X	X	X	X	X
Учет использования ресурсов здравоохранения	X	X	X	X	X	X	X	X
Показатель MG-ADL	X b	X	X	X	X	X	X	X
Показатель QMG c	X b		X	X	X	X	X	X
Показатель MGC c	X b		X	X	X	X	X	X
PIS, установленное MGFA	X b		X	X	X	X	X	X
Клиническая классификация, установленная MGFA	X b			X		X		X
Медицинский осмотр	X b		X	X	X	X	X	X
Забор крови для следующего: d								
Гематология и биохимический анализ крови	X b	X	X	X	X	X	X	X
ADA к инебилизумабу (сыворотка крови)	X b		X	X	X	X		X
Цельная кровь для анализа с помощью проточной цитометрии	X b			X		X	X	X
Общий уровень Ig, IgM, IgG, IgA	X b			X		X		X
Титр антител к AChR или MuSK e, f	X b		X	X		X		X
Биомаркеры в сыворотке крови	X b		X	X	X	X		X
Биомаркеры в плазме крови f	X b		X	X	X	X		X

Пробирка PAXgene для выделения РНК f	X b			X		X	X	X
Определение профиля репертуара В-клеток (подисследование в отдельных странах)	X b		X g	X		X		X
Анализ мочи на беременность h	X	X		X				
Введение исследуемого продукта	X	X		X				
Оценка АЕ/SAE	X	X	X	X	X	X	X	X
Дозирование кортикостероидов i	X		X	X	X	X	X	

AChR=ацетилхолиновый рецептор; ADA=антитело(антитела) к лекарственному средству; АЕ=неблагоприятное явление; C-SSRS=шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; d=день; ECG=электрокардиограмма; EDV=посещение для досрочного завершения лечения; Ig=иммуноглобулин; IP=исследуемый продукт; MG-ADL=шкала оценки повседневной активности при миастении гравис; MGC=показатель составной шкалы миастении гравис; MGFA=Американский фонд миастении гравис; MGQOL-15r=пересмотренный показатель качества жизни при миастении гравис-15, MuSK=мышечно-специфическая киназа; Neuro-QoL=показатель утомляемости по шкале качества жизни при неврологических расстройствах; OLP=период открытого исследования; PGIC=общее впечатление пациента об изменениях; PIS=статус после вмешательства; QMG=шкала количественной оценки тяжести миастении гравис; РНК=рибонуклеиновая кислота; SAE=серьезное нежелательное явление.

Примечание: В дни введения IP все процедуры и забор крови должны быть проведены до введения IP.

Для субъектов, решивших продолжать участие в периоде открытого исследования, процедуры, проводимые во время визита в рамках окончания RCP, должны быть завершены до начала каких-либо процедур или приема доз в первый день OLP.

Эту процедуру не нужно повторять в день 1 OLP, если она была выполнена во время заключительного визита в рамках RCP, а визит в день 1 в рамках OLP проводят в течение 14 дней после заключительного визита в рамках RCP.

Оценку следует проводить приблизительно в одно и то же время суток во время всех визитов и, по возможности, одним и тем же специалистом. Ингибиторы холинэстеразы (если они принимаются) необходимо приостановить за 12 часов до начала

оценок.

Необходимости быть натошак нет.

Титр антител к AChR определяют только для популяции AChR-Ab+; титр антител к MuSK определяют только для популяции MuSK-Ab+

Не выполняют в Китае

Отбор образцов на день 92 выполняют только для популяции MuSK-Ab+.

Только для женщин, способных к деторождению; перед введением исследуемого продукта необходимо получить отрицательный результат теста.

Для субъекта, принимающего кортикостероиды.

Оценки эффективности

Роль независимого оценщика

[183] Два результата эффективности, QMG и MGC, оцениваются независимым оценщиком. Показатель по шкале MG-ADL регистрируется независимым оценщиком путем опроса субъекта.

[184] Независимый оценщик, проводящий медицинский осмотр в рамках MGC, должен являться врачом, ассистентом врача, практикующей медсестрой, физиотерапевтом или другим медицинским работником, который имеет опыт проведения неврологического обследования. QMG может выполнять любой независимый оценщик, который имеет опыт проведения QMG и который прошел обучение протоколу проведения QMG. Для снижения риска предвзятости независимый оценщик не должен в остальном быть вовлечен в процесс наблюдения за субъектом ни в качестве исследователя/младшего исследователя, ни в качестве координатора основного исследования. По возможности в течение всего исследования для проведения оценки субъекта необходимо привлекать одного и того же независимого оценщика. Для каждого субъекта должны быть определены основной и заменяющий оценщик, хотя они не обязательно должны быть одинаковыми для всех субъектов в исследовательском центре. Оценки должны проводиться приблизительно в одно и то же время суток во время всех визитов, чтобы снизить влияние суточной изменчивости симптомов на оценки. Ингибиторы холинэстеразы (если они принимаются) необходимо приостановить (т. е. не следует принимать) за 12 часов до оценок в рамках QMG и MGC. Если ингибиторы холинэстеразы не приостановили за 12 часов до начала оценки, то, тем не менее, оценку следует продолжить. Время оценки и время последнего приема ингибитора холинэстеразы регистрируют в системе электронного отчета о результатах, сообщаемых субъектом (ePRO).

Оценка повседневной активности при миастении гравис

[185] Показатель по шкале MG-ADL регистрируется независимым оценщиком на основе вопросов, на которые отвечает субъект. MG ADL представляет собой валидированный показатель, который не требует использования оборудования и может быть проведен за 10 минут (Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002; 26:549-52). MG-ADL представляет

собой опросник, состоящий из 8 пунктов, направленный на изучение симптомов и функционального выполнения повседневной активности субъектами с МГ в течение предыдущих 7 дней. С помощью MG-ADL оценивают степень инвалидизации, связанную с нарушением функций глаз (2 пункта), нарушением функций бульбарных нервов (3 пункта), нарушениями дыхательных функций (1 пункт) и нарушениями функций крупной моторики или нарушениями функций конечностей (2 пункта), связанными с эффектами МГ. В этом инструменте оценки функционального статуса каждый ответ оценивают от 0 (нормальный) до 3 (наиболее тяжелый). Диапазон суммарных показателей MG-ADL составляет 0-24. Минимально значимым различием для данного опросника PRO является улучшение на 2 балла (Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring clinical treatment response in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018; 36:339-53). Данные MG-ADL заносят в систему ePRO.

Пересмотренный показатель качества жизни при миастении гравис-15

[186] MGQOL-15г представляет собой PRO и не требует участия независимого оценщика. MGQOL-15г представляет собой валидированный инструмент, в котором оценку проводят субъекты исследования и который измеряет влияние МГ на качество жизни, связанное со состоянием здоровья (HRQoL) (Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 38:957-63). 15 пунктов опросника оценивают сферы подвижности (9 пунктов), симптомов (3 пункта), общей удовлетворенности (1 пункт) и эмоционального благополучия (2 пункта). Каждый пункт оценивают по 3-балльной шкале от 0 («совсем нет») до 2 («очень») на основании их опыта, полученного «в течение последних нескольких недель». Показатели пунктов суммируют для получения общего показателя в диапазоне 0-30 баллов, при этом более высокие показатели свидетельствуют о худшем уровне HRQoL. Данные MGQOL-15г заносят в систему ePRO.

Общее впечатление субъекта об изменениях

[187] PGIC представляет собой сообщаемую субъектом 7-балльную шкалу, по которой оценивают произошло ли улучшение или ухудшение статуса субъекта, связанного с заболеванием. Данные PGIC заносят в систему ePRO.

Показатель утомляемости по шкале Neuro-QoL

[188] Neuro-QoL представляет собой набор из 13 подшкал, которые измеряют HRQoL у взрослых и детей с неврологическими расстройствами (National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NINDS, 2019]). Шкалы Neuro-QoL были разработаны с участием субъектов, лиц, осуществляющих уход, и экспертов и прошли тщательную проверку на валидность, надежность и чувствительность (Cella D, Lai JS, Nowinski CJ, Victorson D, Peterman A, Miller D, et al. Neuro-QOL: brief measures of health-related quality of life for clinical research in neurology. *Neurology* 2012; 78:1860-7). Утомляемость, часто встречающийся симптом при МГ, в данном исследовании оценивают с помощью опросника Neuro-QoL.

[189] Подшкала утомляемости Neuro-QoL представляет собой самооценку утомляемости, состоящую из 19 пунктов, которая включает «ощущения начиная от усталости до непреодолимого, изнуряющего и продолжительного чувства истощения, которое снижает способность человека к физической, функциональной, социальной и умственной деятельности» (National Institute of Neurological Disorders (NINDS). User manual for the quality of life in neurological disorders (Neuro-QoL) measures, version 2.0. March 2015. Accessed December 09, 2019, from http://www.healthmeasures.net/images/neuro_qol/Neuro-QOL_User_Manual_v2_24Mar2015.pdf). Диапазон возможных суммарных показателей составляет 19-95 баллов. Более высокие показатели указывают на большую утомляемость. Neuro-QoL использовали в исследовании для оценки утомляемости у субъектов с MG AChR-Ab+ (Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF Jr; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res.* 2019; 28:2247-54). Также измеряли связь между шкалами Neuro-QoL и MG-ADL, QMG и MG-QOL15 и показали устойчивую положительную корреляцию с улучшением показателей результатов, специфических для MG, см. таблицу 2. Данные Neuro-QOL заносят в систему ePRO.

Таблица 2. Показатели результатов					
	Общее количество пунктов	Пункты, сообщаемые пациентами	Диапазон показателя	MID	Интерпретация
MG-ADL	8	8	0-24	2 балла	Более низкий показатель, менее тяжелое заболевание
QMG	13	0	0-39	3 балла	Более низкий показатель, менее тяжелое заболевание
MGC	10	4	0-50	3 балла	Более низкий показатель, менее тяжелое заболевание
MG-QOL-15r	15	15	0-30	NA	Более низкий показатель, лучшее HRQOL

HRQOL, качество жизни, связанное со состоянием здоровья; MG-ADL, шкала оценки повседневной деятельности при миастении гравис; MGC, показатель составной шкалы

миастении гравис; MG-QOL-15r, пересмотренный показатель качества жизни при миастении гравис 15; MID, минимально значимое различие; NA, нет данных; QMG, количественная оценка тяжести миастении гравис.

Показатель количественной оценки тяжести миастении гравис.

[190] Показатель QMG определяется независимым оценщиком. QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) представляет собой валидированный показатель, включающий оценку по 13 пунктам, связанным с: глазными симптомами (2 пункта), лицевыми симптомами (1 пункт), бульбарными симптомами (2 пункта), симптомами крупной моторики (6 пункта), аксиальными симптомами (1 пункт) и дыхательными симптомами (1 пункт). Каждый пункт имеет возможную оценку от 0 до 3 баллов. Общий диапазон показателей составляет 0-39 баллов, при этом более высокий показатель свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Клинически значимым считается улучшение оценки QMG на 3 балла (Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:769-72; Zinman L, Baryshnik D, Bril V. Surrogate therapeutic outcome measures in subjects with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37:172-6). Показатель QMG заносят в систему ePRO.

Показатель составной шкалы миастении гравис

[191] Показатель MGC определяется независимым оценщиком. MGC состоит из тестовых пунктов из MG-ADL и QMG, которые измеряют симптомы и признаки MG, с взвешенными вариантами ответов (Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010; 74:1434-40). Показатели варьируются в диапазоне 0-50 баллов, при этом более высокие показатели свидетельствуют о более тяжелых проявлениях заболевания. Было показано, что улучшение показателей на 3 балла коррелирует с улучшением, значимым для субъекта (Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1274:99-106). Независимый оценщик определяет показатель MGC на основе элементов QMG, элементов мануального мышечного тестирования при MG (MG-MMT) и ответов субъекта на MG ADL для данного визита. Показатель MGC заносят в систему ePRO.

Статус после вмешательства в соответствии с Американским фондом миастении гравис

[192] MGFA PIS представляет собой систему описания клинического статуса субъектов с MG в любой момент времени после начала лечения (Jaretzki A, Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keeseey J, Penn A, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55:16-23). Исследователь/младший исследователь оценивает, достиг ли субъект «статуса минимальных проявлений» (определяемого как отсутствие симптомов или

функциональных ограничений, обусловленных MG, но может наблюдаться некоторая мышечная слабость) (Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary. Neurology 2016; 87:419-25) and this is recorded in the ePRO system. Изменение клинического статуса («Улучшение», «Без изменений», «Ухудшение») рассчитывают автоматически на основе показателя MGC субъекта, и конкретный ввод данных со стороны исследовательского центра не потребуется. Для определения улучшения и ухудшения отдавали предпочтение MGC по сравнению с QMG, поскольку она взвешена с учетом клинической значимости и включает в себя показатели PRO (Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill GT, Baggi F, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. Muscle Nerve 2012; 45:909-17). Статус «Улучшение» определяют как уменьшение на > 3 балла, а статус «Ухудшение» определяют как увеличение на > 3 балла по сравнению с исходным показателем MGC. Статус «без изменений» определяют как изменение на < 3 балла по сравнению с исходным уровнем.

Использование ресурсов здравоохранения

[193] Использование ресурсов здравоохранения сообщается субъектом и регистрируется координатором исследования. Собирают следующие переменные: дни госпитализации (общая палата и палата интенсивной терапии), посещения отделения неотложной помощи, количество процедур IVIg и количество процедур PLEX с момента последнего визита в рамках исследования. Использование ресурсов здравоохранения регистрируют в eCRF.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[194] Настоящая заявка на патент включает посредством ссылки в полном объеме для всех целей следующие патентные публикации и заявки: Международные заявки №№ PCT/US2020/29613 и PCT/US2007/077916.

[0195] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, процитированные в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Однако упоминание любой ссылки, статьи, публикации, патента, патентной публикации и патентной заявки, процитированной в данном документе, не является и не должно восприниматься как признание или предположение в любой форме, что они составляют действительный предшествующий уровень техники или образуют часть общеизвестных знаний в любой стране мира.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миастении гравис (MG), причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении MG, антитела, которое содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, где антитело вводят внутривенно в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг каждые 6 месяцев, тем самым обеспечивая лечение MG.
2. Способ по п. 1, где за две недели до введения субъекту вводят начальную дозу антитела, и где начальная доза составляет от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг.
3. Способ по любому из пп. 1-2, где через две недели после введения вводят вторую дозу антитела в количестве приблизительно 300 мг.
4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение эффективно
 - (i) истощает по меньшей мере 90% циркулирующих CD20+ B-клеток в течение по меньшей мере шести месяцев;
 - (ii) не повышает частоту возникновения инфекции у субъекта; или
 - (iii) (i) и (ii).
5. Способ по п. 4, где введение обеспечивает снижение уровня CD20-плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови в течение приблизительно 8 дней после введения.
6. Способ по п. 4 или п. 5, где доза составляет приблизительно 300 мг.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение эффективно снижает степень инвалидизации, связанной с MG.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение эффективно снижает частоту обострений MG.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+).
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+).
11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является положительным в отношении антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR-Ab+) и положительным в отношении антител к мышечно-специфической киназе (MuSK-Ab+).
12. Способ по п. 8, где частота обострений MG снижается в по меньшей мере 1 раз по сравнению с таковой у в остальном сопоставимого субъекта, в отношении которого введение не осуществляли.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение эффективно снижает утомляемость у субъекта, как определено по шкале утомляемости Neuro-QoL.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекту дополнительно вводят одно или более дополнительных средств терапии.
15. Способ по п. 14, где одно или более дополнительных средств терапии

включают одно или более стандартных средств терапии.

16. Способ по п. 15, где одно или более стандартных средств терапии включают кортикостероид, нестероидное иммунодепрессивное средство терапии или и то и другое.

17. Способ по п. 16, где одно или более стандартных средств терапии включают кортикостероид, и где кортикостероид включает преднизон.

18. Способ по п. 14, где одно или более дополнительных средств терапии представляют собой одно или более из азатиоприна, микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты или такролимуса.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело представляет собой инебилизумаб.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело вводят в дозе приблизительно 300 мг.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение обеспечивает лечение MG, как определено по:

- a) снижению показателя по шкале оценки повседневной активности при MG;
- b) снижению показателя MG;
- c) увеличению показателя по шкале оценки качества жизни; и/или
- d) снижению частоты возникновения обострений.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где MG представляет собой рефрактерную форму MG.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по одному или более из:

- a) классификации II, III или IV, установленной Американским фондом MG;
- b) показателя по шкале оценки повседневной активности, при MG (MG-ADL), составляющего 6 или больше, причем более 50% этого показателя приходится на пункты, не связанные с глазами; или
- c) показателя по шкале количественной оценки тяжести MG (QMG), составляющего 11 или больше.

24. Способ по п. 17, где если субъект, нуждающийся в лечении MG, получает дозу преднизона более 5 мг/сутки или эквивалентную ей, то проводят постепенное снижение дозы преднизона, предназначенной для субъекта, до 5 мг/сутки.

25. Способ по п. 18, включающий максимальную дозу:

- a) такролимуса, составляющую 3 мг/сутки или меньше;
- b) азатиоприна, составляющую 3 мг/кг/сутки или меньше;
- c) микофенолата мофетила, составляющую 3 г/сутки или меньше; и/или
- d) микофеноловой кислоты, составляющую 1440 мг/сутки или меньше.

26. Способ по п. 23, где субъект, нуждающийся в лечении MG, страдает неконтролируемой MG, которую подвергают стандартной терапии, как определено по показателю MG-ADL, составляющему 6 или больше, причем больше 50% показателя

приходится на пункты, не связанные с глазами, и где показатель MG-ADK снижается после введения.

27. Способ по п. 26, где снижение составляет по меньшей мере приблизительно 2 балла.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий определение:

- a) фенотипа субпопуляции В-клеток;
- b) репертуара В-клеточных рецепторов;
- c) профиля экспрессии генов В-клеток; или
- d) или любой их комбинации.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение эффективно снижает количество зрелых плазматических клеток или устраняет их у субъекта.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, причем введение приводит к более продолжительному снижению количества или устранению В-клеток по сравнению с таковым при в остальном сопоставимом способе, включающем введение средства терапии, направленного против CD20.

31. Способ лечения миастении гравис (MG), при этом способ включает:

(a) введение стандартного средства терапии в количестве, достаточном для лечения MG у субъекта, нуждающегося в этом; и

(b) введение фармацевтической композиции, которая содержит антитело, содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, в дозе от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг.

32. Способ по п. 31, где стандартное средство терапии включает кортикостероид.

33. Способ по п. 31, где стандартное средство терапии включает нестероидное иммунодепрессивное средство терапии.

34. Способ по п. 31, где стандартное средство терапии включает кортикостероид и нестероидное иммунодепрессивное средство терапии.

35. Способ по п. 32, где кортикостероид включает преднизон.

36. Способ по п. 31, где антитело представляет собой инебилизумаб.

37. Способ по п. 31, где доза составляет от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 310 мг или от 205 мг до приблизительно 305 мг.

38. Способ по п. 37, где доза составляет приблизительно 300 мг.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до введения антитела количество CD19+ В-клеток у субъекта составляет 40 клеток/мкл или больше.

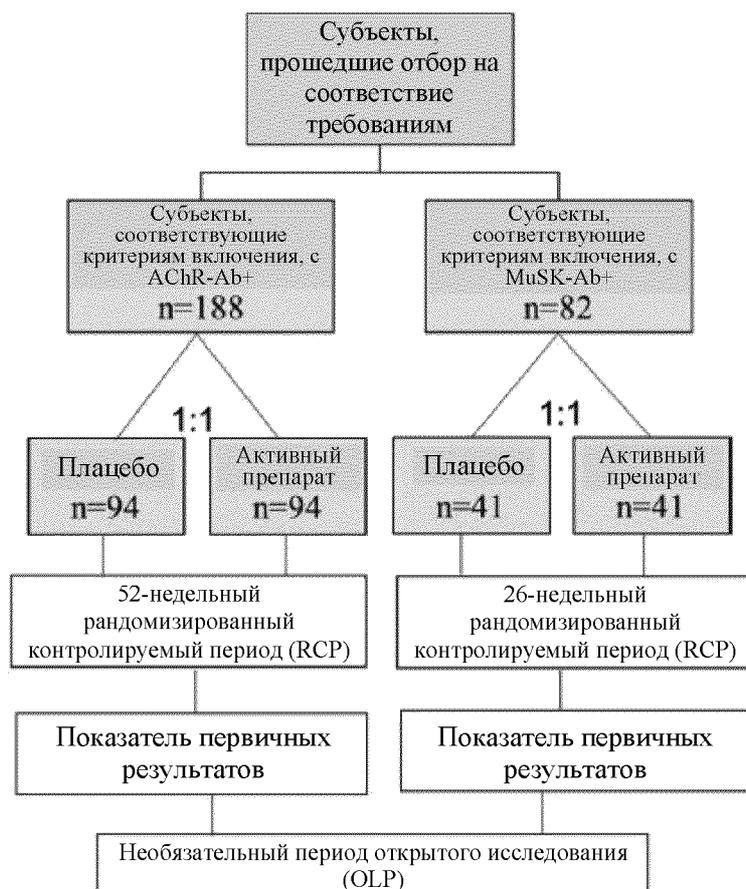
40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется клинической классификацией, установленной Американским фондом миастении гравис (MGFA), выбранной из II класса, III класса или IV класса.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта присутствуют антитела к AChR или антитела к MuSK или и те, и другие.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта отсутствует иммунодефицитное нарушение.

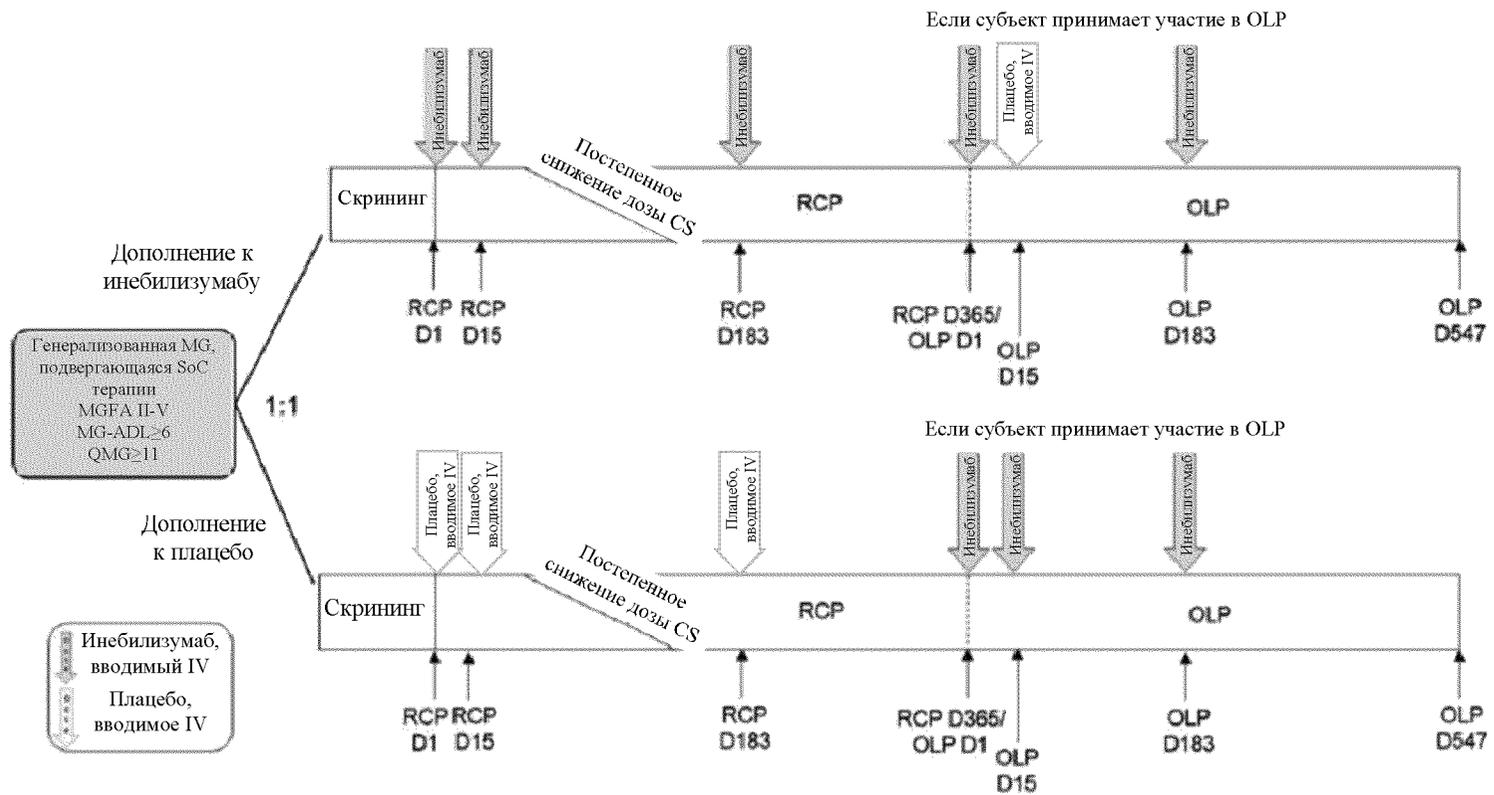
43. Способ лечения миастении гравис (MG), причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении MG, антитела, которое содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислоту под SEQ ID NO:2, где антитело вводят внутривенно в дозе 300 мг каждые 6 месяцев, тем самым обеспечивая лечение MG.

По доверенности

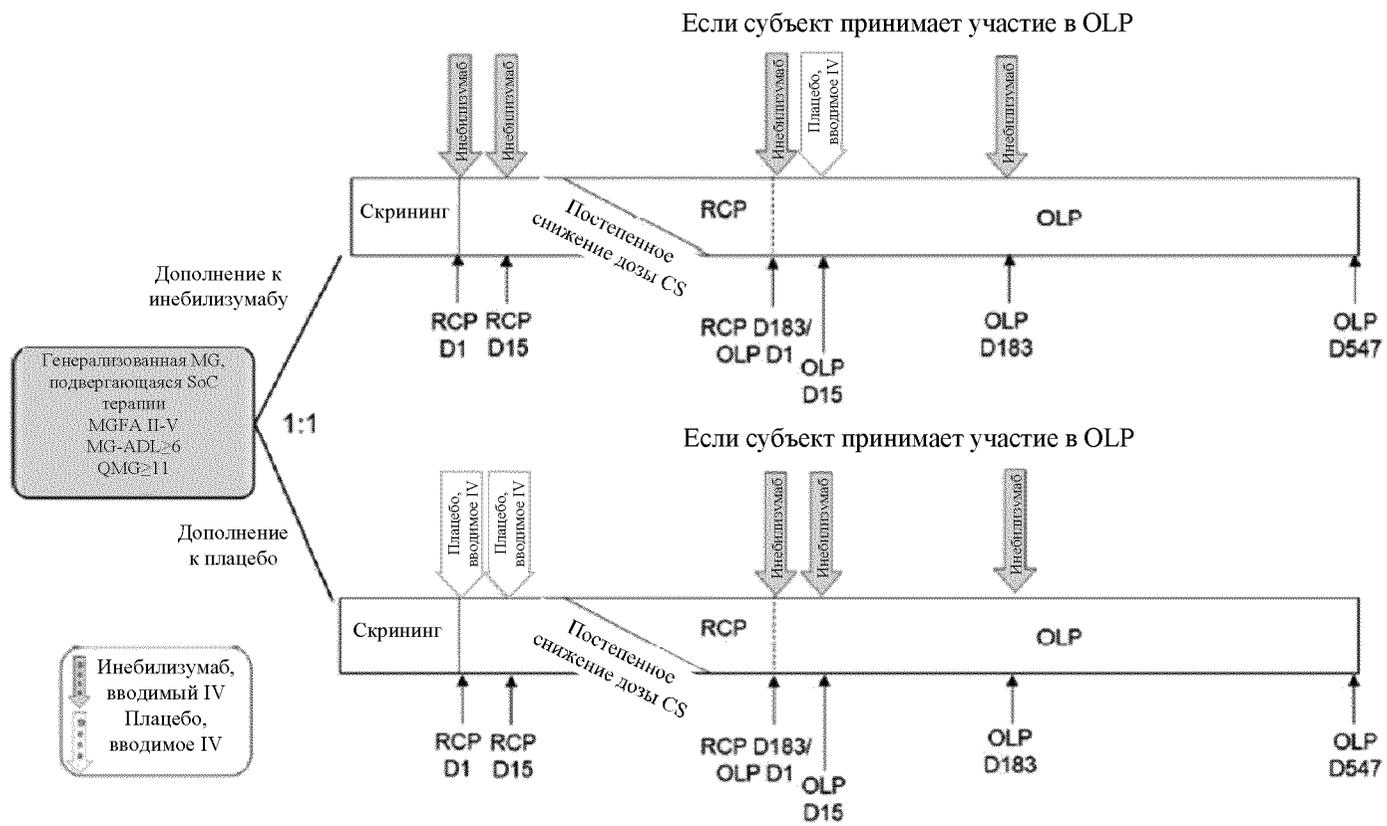


AChR-Ab+ = положительный в отношении антител к ацетилхолиновому рецептору;
MuSK-Ab+ = положительный в отношении антител к мышечно-специфической киназе. N = количество субъектов представляет собой верхний расчетный предел и его можно уменьшать в зависимости от включения субъектов в Японии.

ФИГ. 1



ФИГ. 2



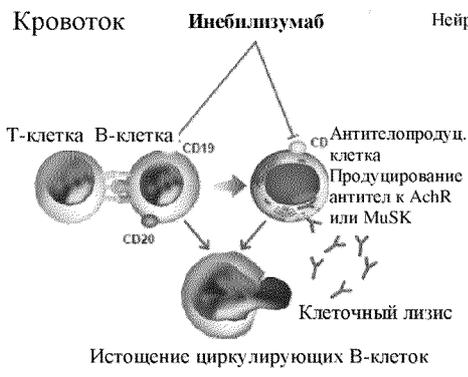
ФИГ. 3

VIB551 VH (SEQ ID NO: 1):

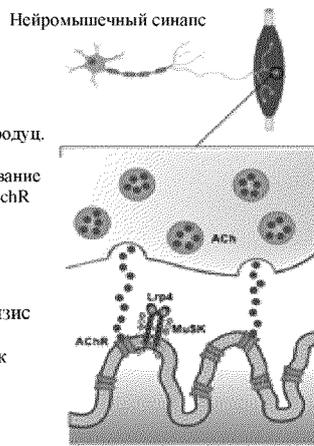
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Val Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

VIB551 VL (SEQ ID NO: 2):

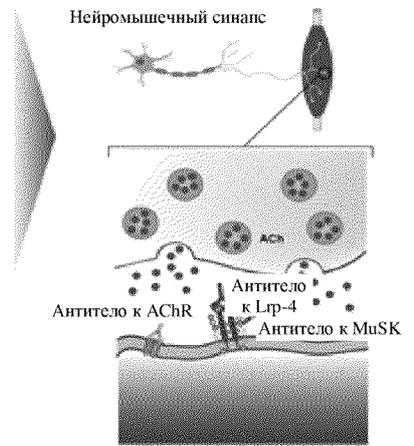
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe
 20 25 30
 Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile His Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95
 Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В



ФИГ. 5С