

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046524**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.22**

(21) Номер заявки  
**202192249**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.02.13**

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)  
**A61P 21/04** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

---

(54) **ДОЗА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ  
МИАСТЕНИИ ГРАВИС**

---

(31) **62/805,350; 62/814,935**

(32) **2019.02.14; 2019.03.07**

(33) **US**

(43) **2021.12.10**

(86) **PCT/US2020/018113**

(87) **WO 2020/168079 2020.08.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Фуджита Кенджи, Рампал Ниши, Пан  
Вей-Джиан, Патра Каушик (US)**

(74) Представитель:  
**Квашнин В.П. (RU)**

(56) WO-A1-2019023564  
DALAKAS MARINOS C.: "Immunotherapy  
in myasthenia gravis in the era of biologics",  
NATURE REVIEWS. NEUROLOGY, NATURE, US,  
vol. 15, № 2, 20 December 2018 (2018-12-20),  
pages 113-124, XP036688453, ISSN: 1759-4758,  
DOI: 10.1038/S41582-018-0110-Z [retrieved on  
2018-12-20], abstract, page 118, right-hand column,  
paragraph Biologic agents - page 119, left-hand  
column

WO-A1-2019084438

---

(57) Предложены способы клинического лечения генерализованной миастении гравис (gMG) с помощью антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

---

**B1**

**046524**

**046524**

**B1**

### Родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 62/805350, поданной 14 февраля 2019 г.; и предварительной заявки на патент США № 62/814935, поданной 7 марта 2019 г., полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

### Ссылка на перечень последовательностей, представленный в электронном виде

Содержимое представленного в электронном виде перечня последовательностей в текстовом файле ASCII (название: 701828\_AX9\_0041PC\_ST25\_Sequence\_Listing.txt; размер: 55 кб; дата создания: 10 февраля 2020 г.) включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

### Уровень техники

Система комплемента действует совместно с другими иммунологическими системами организма, защищая от вторжения клеточных и вирусных патогенов. Существует по меньшей мере 25 белков комплемента, которые представляют собой сложную совокупность белков плазмы крови и мембранных кофакторов. Белки плазмы крови составляют приблизительно 10% глобулинов в сыворотке крови позвоночных. Компоненты комплемента достигают своих иммунных защитных функций, взаимодействуя в серии сложных, но точных событий ферментативного расщепления и связывания с мембраной. Образующийся в результате каскад комплемента приводит к образованию продуктов с опсонической, иммунорегуляторной и литической функциями.

Миастения гравис (MG) представляет собой редкое изнурительное приобретенное аутоиммунное неврологическое заболевание нервно-мышечного соединения (NMJ), вызванное нарушением нервно-мышечной передачи, которое возникает в результате связывания аутоантител (ауто-Ab) с белками, участвующими в передаче сигналов в NMJ. Эти белки включают никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (AChR) или, реже, мышечно-специфическую тирозинкиназу (MuSK), участвующую в кластеризации AChR.

MG может вызывать опасную для жизни дыхательную недостаточность, называемую миастеническим кризом. Распространенность MG составляет 14-20 на 100000 в США, поражая примерно 60000 американцев. Она поражает мужчин и женщин в равной степени, хотя заболеваемость у женщин достигает пика в 3-м десятилетии, по сравнению с мужчинами, у которых возрастной пик начала заболевания приходится на 6- или 7-е десятилетие. От приблизительно 15 до 20% субъектов будут испытывать миастенический криз во время заболевания, 75% - в течение 2 лет после постановки диагноза, требуя госпитализации и искусственной вентиляции легких. Смертность от MG составляет примерно 4%, в основном вследствие дыхательной недостаточности.

Миастения гравис клинически характеризуется слабостью и утомляемостью произвольных скелетных мышц. MG может изначально проявляться слабостью глазных мышц, влияющей на движение глаз и век, что называется глазной MG (oMG). У десяти процентов субъектов заболевание ограничивается глазными мышцами. Девяносто процентов субъектов имеют генерализованную MG со слабостью мышц шеи, головы, позвоночника, бульбарных, дыхательных мышц или мышц конечностей. Бульбарная слабость относится к мышцам, контролируемым нервами, исходящими из луковичной части ствола мозга, и проявляется в виде затруднений при разговоре, жевании, глотании и управлении головой.

Пациенты с генерализованной миастенией (gMG) отличаются от группы пациентов с глазной миастенией (oMG) тем, что нервно-мышечное воспаление и полученные клинические данные не ограничиваются только глазными мышцами, но затрагивают все произвольные группы мышц: бульбарные, респираторные мышцы, мышцы головы, шеи, туловища или периферические мышцы с вовлечением глаз или без них. Глубокая слабость и разрушительные последствия, включая невнятную речь, дизартрию, дисфагию, недостаточно четкое зрение, одышку (как в активном состоянии, так и в покое), слабость верхних и нижних конечностей, нарушение подвижности, заметное снижение способности осуществлять повседневную деятельность (ADL), крайняя усталость и эпизоды легочной недостаточности, требующие искусственной вентиляции легких, являются отличительными характеристиками gMG. По сравнению с пациентами с изолированной oMG, пациенты с gMG имеют более высокую частоту заболеваемости и более высокое бремя заболевания. gMG представляет собой редкое заболевание, распространенность которого оценивается от 145 до 278 случаев на миллион. Пациенты с gMG страдают от разрушительного воспалительного нервно-мышечного расстройства с ограниченными терапевтическими возможностями.

Часто госпитализации по поводу обострений, связанных с gMG, требуют поддержки дыхательной функции, включая механическую вентиляцию легких вследствие дыхательной недостаточности (например, миастенического криза) и установку желудочно-кишечного зонда для питательной поддержки и предупреждения аспирации, ассоциированной с дисфагией. Сообщалось, что у пациентов с более распространенной gMG смертность возростала до 40% через 10 лет после постановки диагноза.

Хотя лечение MG отсутствует, существуют виды терапии, которые уменьшают мышечную слабость и улучшают нервно-мышечную функцию. Доступные в настоящее время виды лечения миастении направлены на модуляцию нервно-мышечной передачи, подавление продуцирования или эффектов патогенных антител или ингибирование воспалительных цитокинов. В настоящее время специфическое лечение, которое направлено на основную патофизиологию повреждения NMJ, в частности взаимодействие антитела к AChR и AChR, приводящие к активации комплемента через классический путь и воспаление,

что в результате приводит к разрушению NMJ, отсутствует. Специфическое лечение, которое направлено на коррекцию аутоиммунного дефекта при MG, отсутствует. При иммуносупрессорных видах терапии (IST), представляющей текущий стандарт лечения, который обычно сочетает в себе ингибиторы холинэстеразы, кортикостероиды и иммуносупрессорные средства (чаще всего азатиоприн [AZA], циклоспорин и микофенолата мофетил [MMF]), большинство субъектов с MG может осуществлять достаточный контроль над своим заболеванием. Однако эти виды терапии могут быть неоптимальными для всех пациентов, и существует когорта субъектов, которые не отвечают должным образом на IST или не переносят IST, и те пациенты, которым требуются повторные виды лечения с помощью плазмафереза (PE) и/или внутривенного введения иммуноглобулина (IVIg) для поддержания клинической стабильности.

В сложно контролируемых случаях пациенты с gMG испытывают неослабевающее воспаление, разрушение тканей и, как следствие, тяжелые заболевания, включая глубокую мышечную слабость, нарушение подвижности, одышку, легочную недостаточность, крайнюю усталость, риск аспирации и заметное нарушение ADL. Этим пациентам обычно ставят диагноз в расцвете зрелости, при этом средний возраст дебюта находится в диапазоне от 36 до 60 лет. В результате заболеваний, ассоциированных с gMG, многие пациенты не могут работать или имеют пониженную работоспособность, испытывают трудности с уходом за собой и другими и нуждаются в помощи при разговоре, еде, передвижении, дыхании и осуществлении ADL.

Неконтролируемая активация терминального комплекса комплемента рассматривалась в экспериментальных моделях аутоиммунного gMG на животных, а также в других формах аутоиммунной нейропатии у человека. Ауто-Ab распознают целевые нервные или мышечные ткани, включая AChR, что приводит к неконтролируемой активации терминального комплекса комплемента на поверхности нервной или мышечной клетки.

Управляемая аутоантителами неконтролируемая активация терминального комплекса комплемента с зависимым от мембраноатакующего комплекса (MAC) лизисом и активацией, а также C5a-зависимое воспаление в NMJ вызывает потерю AChR и неспособность нервно-мышечной передачи. В соответствии с этой моделью, как фрагменты C3 компонента комплемента (C3a и C3b), так и MAC C5b-9 были обнаружены в NMJ пациентов с MG.

Поскольку лечения MG не существует, а стандарты лечения не эффективны для всех пациентов, существует потребность в улучшенных способах лечения этих пациентов.

#### **Сущность изобретения**

В данном изобретении представлены композиции и способы лечения генерализованной миастении (gMG) у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится (или предназначен для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения дозы (т.е. в конкретном количестве дозы и в соответствии с конкретным графиком введения дозы).

Равулизумаб (также известный как антитело BNJ441, ALXN1210 или Ultomiris™) содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Термины BNJ441, ALXN1210, равулизумаб и Ultomiris™ могут использоваться взаимозаменяемо во всем изобретении, но все они относятся к одному и тому же антителу. Соответственно иллюстративным антителом для применения в способах, описанных в данном изобретении, является равулизумаб или антитело, содержащее области, определяющие комплементарность, тяжелой и легкой цепей (CDR) или вариабельные области (VR) равулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи (VH) равулизумаба, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи (VL) равулизумаба, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH- и VL-области, имеющие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, указанную в SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, и вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3

вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в нумерации EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и вышеупомянутые антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело на по меньшей мере приблизительно 90% идентично аминокислотной последовательности вариabельной области вышеупомянутых антител (например, на по меньшей мере приблизительно 90, 95 или 99% идентично вариabельной области SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации (KD), которая находится в диапазоне  $0,1 \text{ nM} \leq \text{KD} \leq 1 \text{ nM}$ . В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с  $\text{KD} \geq 10 \text{ nM}$ . В некоторых вариантах осуществления  $[(\text{KD антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для C5 человека при pH 6,0 и при 25°C})/(\text{KD антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для C5 при pH 7,4 и при 25°C})]$  антитела составляет более 25.

В некоторых вариантах осуществления пациенты, получавшие лечение в соответствии со способами, описанными в данном изобретении, были вакцинированы против менингококковых инфекций за 3 года до или во время начала лечения. В некоторых вариантах осуществления пациенты, которые получали лечение менее чем через 2 недели после введения менингококковой вакцины, также получают соответствующие профилактические антибиотики в течение 2 недель после вакцинации. В некоторых вариантах осуществления пациенты, получающие лечение в соответствии с со способами, описанными в данном изобретении, вакцинированы против менингококковых серотипов A, C, Y, W135 и/или B.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента основана на массе тела пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления пациенту вводится приблизительно 2400 мг, приблизительно 2700 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 3300 мг и/или приблизительно 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в зависимости от его массы тела. В некоторых вариантах осуществления 2400 или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводится пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг. В некоторых вариантах осуществления 2700 или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводится пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг. В некоторых вариантах осуществления 3000 или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводится пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг. В некоторых вариантах осуществления схемы введения дозы корректируются для обеспечения оптимального необходимого ответа (например, эффективного ответа).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится 1 раз в 1-й день цикла введения, 1 раз в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится 1 раз в 8 недель после цикла введения в течение дополнительного периода до двух лет (например, в дозе 3000, 3300 или 3600 мг).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится в течение одного или нескольких циклов введения. В некоторых вариантах осуществления цикл введения составляет 26 недель. В некоторых вариантах осуществления лечение включает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение продолжается в течение всей жизни пациента-человека.

В некоторых вариантах осуществления пациент переключается с приема одного ингибитора C5 на другой ингибитор C5 во время курса лечения. Различные антитела к C5 можно вводить в течение отдельных периодов лечения. Например, в некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения пациента-человека, имеющего комплемент-ассоциированное нарушение (например, генерализованную мигрень гравис (gMG)), который получает лечение экулизумабом, при этом способ включает прекращение лечения экулизумабом и переключение пациента на лечение альтернативным ингибитором комплемента. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент получает лечение экулизумабом в течение периода лечения (например, в течение 26 недель), затем лечение другим антителом к C5 (например, равулизумабом) в течение дополнительного периода. В некоторых вариантах осуществления экулизумаб вводится пациенту в дозе 900 мг в 1-, 8-, 15- и 22-й дни цикла введения во время фазы индукции, затем поддерживающую дозу 1200 мг экулизумаба в 19-й день цикла введения и 1 раз в две недели после этого (например, в целом 26 недель), и затем осуществляют лечение равулизумабом в течение дополнительного периода до двух лет. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения пациента-человека, имеющего комплемент-ассоциированное нарушение, который получает лечение равулизумабом, при этом способ включает прекращение лечения равулизумабом и переключение пациента на лечение альтернативным ингибитором комплемента. Например, пациент получает лечение равулизумабом в течение периода лечения (например, в течение 26 недель), затем лечение другим антителом к C5 (например, экулизумабом) в течение дополнительного периода.

Иллюстративные альтернативные ингибиторы комплемента включают, но не ограничиваясь ими, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, малые молекулы, полипептиды, аналоги полипепти-

дов, пептидомиметики, siRNA и аптамеры. В некоторых вариантах осуществления альтернативный ингибитор комплемента ингибирует один или несколько компонентов комплемента C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, фактор D, фактор В, пропердин, MBL, MASP-1, MASP-2. или их биологически активные фрагменты. В некоторых вариантах осуществления альтернативный ингибитор комплемента ингибирует одно или оба из генерации анафилаксической активности, ассоциированной с C5a, и/или сборки мембраноатакующего комплекса, ассоциированного с C5b. В некоторых вариантах осуществления альтернативный ингибитор комплемента выбран из группы, состоящей из CR1, LEX-CR1, MCP, DAF, CD59, фактора Н, фактора яда кобры, FUT-175, комплемстатина и K76 COOH.

В некоторых вариантах осуществления описанные схемы лечения достаточны для поддержания определенных остаточных концентраций в сыворотке крови антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющую 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 100 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 150 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 200 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 250 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 300 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне между 100 и 200 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне приблизительно 175 мкг/мл или больше.

В некоторых вариантах осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание антител на миллилитр крови пациента на уровне по меньшей мере 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255 или 260 мкг. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание антитела на миллилитр крови пациента на уровне между 50 и 250 мкг. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание антитела на миллилитр крови пациента на уровне между 100 и 200 мкг. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание антитела на миллилитр крови пациента на уровне приблизительно 175 мкг.

В некоторых вариантах осуществления для получения эффективного ответа пациенту вводится антитело к C5 в количестве и с частотой, которые обеспечивают минимальную концентрацию свободного C5. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5 на уровне 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 мкг/мл или ниже. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают концентрацию свободного C5 от 0,309 до 0,5 мкг/мл или ниже. В некоторых вариантах осуществления лечение, описанное в данном изобретении, снижает концентрацию свободного C5 на более 99% в течение периода лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение снижает концентрацию свободного C5 на более 99,5% в течение периода лечения.

Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты можно вводить пациенту любыми подходящими способами. В некоторых вариантах осуществления антитела вводят в состав для внутривенного введения.

Эффективность способов лечения, предложенных в данном изобретении, можно оценить с помощью любых подходящих средств. В некоторых вариантах осуществления для пациента с gMG лечение приводит к по меньшей мере одному терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей, но не ограничиваясь этим, из уменьшения или прекращения воспаления, разрушения тканей, выраженной слабости, невнятной речи, дизартрии, дисфагии, недостаточно четкого зрения, одышки (как в активном состоянии, так и в покое), слабости верхних и нижних конечностей, нарушения подвижности, заметного снижения способности осуществлять повседневную деятельность (ADL), крайней усталости и эпизодов легкой недостаточности, требующих искусственной вентиляции легких. В другом варианте осуществления пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) одного или нескольких показателей тяжести gMG, выбранных из группы, состоящей из MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервного

утомления QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ, включающий введение терапевтически эффективного количества равулизумаба пациенту, при этом пациент характеризуется положительными результатами по связыванию аутоантител с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (антитело к AChR) и демонстрирует выраженную общую слабость или бульбарные признаки и симптомы миастении гравис, и при этом пациенту вводится равулизумаб в течение по меньшей мере 26 недель. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал терапию по поводу миастении гравис, включая терапию ингибиторами антихолинэстеразы и терапию иммуносупрессорами (IST), и нуждается в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (снижение) по шкале оценки повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект будет оцениваться по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки будет указывать на положительный лечебный эффект. В некоторых вариантах осуществления резервная терапия будет разрешена, когда здоровье пациента находится под угрозой, если резервная терапия не была назначена (например, в экстренных ситуациях) или если у пациента наблюдается клиническое ухудшение, как определено в данном изобретении. В некоторых вариантах осуществления резервная терапия включает высокие дозы кортикостероидов, PP/PE или IVIg. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение балла по шкале MG-ADL у пациента на по меньшей мере 3 пункта после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий дихотомической конечной точке ответа MG-ADL, измеряемой 3 пунктами, на 26-й неделе, независимо от резервной терапии, будет оцениваться по отношению шансов (OR) пропорций соответствующей конечной точки в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (снижение) по шкале количественной оценки миастении гравис (QMG) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий изменению от исходного уровня непрерывных конечных точек будет оцениваться по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении общего балла по шкале QMG по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки будет указывать на положительный лечебный эффект. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение балла по шкале QMG у пациента на по меньшей мере 5 пунктов после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий дихотомической конечной точке ответа QMG, измеряемой 5 пунктами, на 26-й неделе, независимо от резервной терапии, будет оцениваться по отношению шансов (OR) пропорций соответствующей конечной точки в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (снижение) по шкале комбинированной оценки миастении гравис (MGC) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий изменению от исходного уровня непрерывных конечных точек будет оцениваться по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении общего балла по шкале MGC по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки будет указывать на положительный лечебный эффект.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (снижение степени тяжести) качества жизни, измеряемое с помощью обновленной шкалы оценки качества жизни при миастении гравис (MG-QOL15r), состоящей из 15 компонентов, после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий изменению от исходного уровня непрерывных конечных точек будет оцениваться по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении общего балла по шкале MG-QOL15r по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки будет указывать на положительный лечебный эффект.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (снижение) нервного утомления, измеряемого с помощью шкалы нервного утомления QOL, после 26 недель лечения. В некоторых вари-

антах осуществления лечебный эффект, соответствующий изменению от исходного уровня непрерывных конечных точек будет оцениваться по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении общего балла по шкале нервного утомления QOL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки будет указывать на положительный лечебный эффект.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (повышение) состояния здоровья, измеряемого с помощью шкалы состояния здоровья EQ-5D-5L, после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (повышение) состояния здоровья, измеряемого с помощью показателя шкалы EQ-5D-5L, после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (повышение) состояния здоровья, измеряемого с помощью показателя VAS EQ-5D-5L, после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий изменению от исходного уровня непрерывных конечных точек будет оцениваться по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении от исходного уровня показателя состояния здоровья EQ-5D-5L (например, показателя шкалы EQ-5D-5L или показателя VAS EQ-5D-5L на 26-й неделе) независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки будет указывать на положительный лечебный эффект.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (повышение) состояния здоровья, измеряемого с помощью показателя MGFA-PIS, после 26 недель лечения. Лечебный эффект, соответствующий конечной точке MGFA-PIS, будет оцениваться пропорциональным отношением шансов (OR) кумулятивных пропорций по порядковым категориям (начиная с наилучшего результата) этой конечной точки в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо на 26-й неделе, независимо от резервной терапии. Оценка  $OR > 1$  будет указывать на положительный лечебный эффект.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение способами, предложенными в данном изобретении, испытывает клинически значимое улучшение (повышение) состояния здоровья, измеряемое по уменьшению частоты госпитализаций по любой причине или клинического ухудшения, определяемого в данном изобретении, после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечебный эффект, соответствующий дихотомической конечной точке госпитализации по любой причине или клиническому ухудшению, определенному в данном изобретении, в течение 26 недель независимо от резервной терапии, будет оцениваться с помощью отношения шансов (OR) пропорций соответствующей конечной точки в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо. Оценка  $OR < 1$ , соответствующая комбинированной конечной точке госпитализации, будет указывать на положительный лечебный эффект, аналогично оценка  $OR > 1$  соответствующая конечной точке респондера будет указывать на положительный лечебный эффект.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение равулизумаба пациенту, при этом пациент характеризуется положительными результатами по связыванию аутоантител с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (антитело к AChR) и демонстрирует выраженную генерализованную слабость или бульбарные признаки и симптомы миастении гравис при лечении миастении гравис, включая терапию ингибиторами холинэстеразы и терапию иммуносупрессорами (IST), или нуждается в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности; при этом равулизумаб вводится с использованием пофазного режима введения дозы, определенного в данном изобретении, и при этом пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) по меньшей мере одного показателя тяжести генерализованной миастении, выбранной из группы, состоящей из MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервного утомления QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение равулизумаба пациенту, при этом пациент характеризуется положительными результатами по связыванию аутоантител с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (антитело к AChR) и демонстрирует выраженную генерализованную слабость или бульбарные признаки и симптомы миастении гравис при лечении миастении гравис, включая терапию ингибиторами холинэстеразы и терапию иммуносупрессорами (IST), и нуждается в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности; при этом равулизумаб вводится с использованием пофазного режима введения дозы, раскрытого в данном изобретении, и при этом пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) по меньшей мере двух показателей тяжести генерализованной миастении, выбранной из группы, состоящей из MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервного утомления QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения гене-

рализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение равулизумаба пациенту, при этом пациент характеризуется положительными результатами по связыванию аутоантител с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (антитело к AChR) и демонстрирует выраженную генерализованную слабость или бульбарные признаки и симптомы миастении гравис при лечении миастении гравис, включая терапию ингибиторами холинэстеразы и терапию иммуносупрессорами (IST), или нуждается в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности; при этом равулизумаб вводится с использованием пофазного режима введения дозы, раскрытого в данном изобретении, и при этом пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) по меньшей мере трех показателей тяжести генерализованной миастении, выбранной из группы, состоящей из MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервного утомления QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) четырех показателей тяжести генерализованной миастении гравис, выбранных из группы, состоящей из MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервного утомления QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) пяти показателей тяжести генерализованной миастении гравис, при этом пять показателей тяжести генерализованной миастении гравис представляют собой MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервное утомление QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) пяти показателей тяжести генерализованной миастении гравис, при этом шесть показателей тяжести генерализованной миастении гравис представляют собой MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервное утомление QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется клинически значимым улучшением (снижением) пяти показателей тяжести генерализованной миастении гравис, при этом семь показателей тяжести генерализованной миастении гравис представляют собой MG-ADL, QMG, MG-QOL15r, нервное утомление QOL, EQ-5D-5L, MGFA-PIS и/или MGC.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение равулизумаба с помощью внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления равулизумаб вводится подкожно. В некоторых вариантах осуществления равулизумаб содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 12 и аминокислотную последовательность легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления равулизумаб представляет собой вариант равулизумаба, содержащий аминокислотную последовательность тяжелой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 14 и аминокислотную последовательность легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело представляет собой антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие аминокислотную последовательность вариательной области тяжелой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 27 и аминокислотную последовательность вариательной области легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность вариательной области тяжелой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 35 и аминокислотную последовательность вариательной области легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие аминокислотную последовательность вариательной области тяжелой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 43 и аминокислотную последовательность вариательной области легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие аминокислотную последовательность вариательной области тяжелой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 45 и аминокислотную последовательность вариательной области легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества равулизумаба для поддержания его концентрации на уровне 50-100 мкг/мл в сыворотке крови пациента.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества равулизумаба, при этом пациент прекращает прием одного или нескольких IST после по меньшей мере 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества равулизумаба, при этом пациент испытывает снижение потребности в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности после по меньшей мере 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения гене-

рализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества равулизумаба, при этом пациент больше не нуждается в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности после по меньшей мере 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения генерализованной миастении гравис у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества равулизумаба, при этом пациент испытывает снижение потребности в хроническом плазмаферезе или хроническом введении IVIg для поддержания клинической стабильности после по меньшей мере 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена композиция для применения в способе лечения миастении гравис (MG) у пациента-человека, причем указанное лечение включает введение пациенту эффективного количества композиции, при этом композиция содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, вводится

- (a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе
  - 2400 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,
  - 2700 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или
  - 3000 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг; и
- (b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в дозе
  - 3000 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,
  - 3300 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или
  - 3600 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варируемую область тяжелой цепи SEQ ID NO: 12 и варируемую область легкой цепи SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ. ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации (KD), которая находится в диапазоне  $0,1 \text{ nM} \leq \text{KD} \leq 1 \text{ nM}$ . В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25° с  $\text{KD} \geq 10 \text{ nM}$ .

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг

- (a) 1 раз в 1-й день цикла введения в нагрузочной дозе 2400 мг; и
- (b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг

- (a) 1 раз в 1-й день цикла введения в нагрузочной дозе 2700 мг; и
- (b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг

- (a) 1 раз в 1-й день цикла введения в нагрузочной дозе 3000 мг; и
- (b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом поддерживает минимальную концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 100 мкг/мл или больше в течение цикла введения. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом поддерживает минимальную концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 200 мкг/мл или больше в течение цикла введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом поддерживает концентрацию свободного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на

уровне от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится в дозе 3000, 3300 или 3600 мг 1 раз в 8 недель после цикла введения в течение до двух лет.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в состав для внутривенного введения.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, ранее не получал лечение ингибитором комплемента.

В некоторых вариантах осуществления цикл введения составляет в целом 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к тому, что пациент испытывает клинически значимое улучшение (снижение) по шкале оценки повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение балла по шкале MG-ADL у пациента на по меньшей мере 3 пункта после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале количественной оценки миастении гравис (QMG) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение по шкале QMG у пациента на по меньшей мере 5 пунктов после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале комбинированной оценки миастении гравис (MGC) после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) качества жизни, измеряемого с помощью шкалы оценки качества жизни при миастении гравис (MG-QOL15r), после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) нервного утомления, измеряемого с помощью шкалы нервного утомления QOL, после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (повышению) состояния здоровья, измеряемого с помощью шкалы состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D-5L), после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале состояния после вмешательства (PIS) Американского фонда миастении (MGFA) после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис (gMG). В некоторых вариантах осуществления пациент с gMG характеризуется положительными результатами по антителам к AChR.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой равулизумаб.

В некоторых вариантах осуществления предложен набор для лечения миастении гравис (MG) у пациента-человека, при этом набор содержит

(a) дозу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; и

(b) инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из предыдущих пунктов.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент набора содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент набора вводится пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в нагрузочной дозе 2400 мг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент набора вводится пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе 2700 мг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент набора вводится пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе 3000 мг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой равулизумаб.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO: 8, для введения в цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводится

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе

2400 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

2700 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

3000 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в дозе

3000 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

3300 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

3600 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело определено как безопасное, переносимое, эффективное и достаточно неиммуногенное после нескольких в/в доз для применения у пациентов с MG.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой равулизумаб.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения пациента-человека с MG, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе

2400 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

2700 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

3000 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в дозе

3000 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

3300 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

3600 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 12 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации ( $K_D$ ), которая находится в диапазоне  $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$ . В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25° с  $K_D \geq 10 \text{ nM}$ .

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе 2400 мг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится

пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе 2700 мг; и

(b) в 15-й день цикла введения и 1 раз в восемь недель после этого в дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг

(a) 1 раз в 1-й день цикла введения в дозе 3000 мг; и

(b) в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом поддерживает минимальную концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 100 мкг/мл или больше в течение цикла введения. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом поддерживает минимальную концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 200 мкг/мл или больше в течение цикла введения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом поддерживает концентрацию свободного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на уровне от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится в дозе 3000, 3300 или 3600 мг 1 раз в 8 недель после цикла введения в течение до двух лет.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в состав для внутривенного введения.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получали лечение ингибитором комплемента.

В некоторых вариантах осуществления цикл введения составляет в целом 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к тому, что пациент испытывает клинически значимое улучшение (снижение) по шкале оценки повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение балла по шкале MG-ADL у пациента на по меньшей мере 3 пункта после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале количественной оценки миастении гравис (QMG) после 26 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение по шкале QMG у пациента на по меньшей мере 5 пунктов после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале комбинированной оценки миастении гравис (MGC) после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) качества жизни, измеряемого с помощью шкалы оценки качества жизни при миастении гравис (MG-QOL15r), после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) нервного утомления, измеряемого с помощью шкалы нервного утомления QOL, после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (повышению) состояния здоровья, измеряемого с помощью шкалы состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D-5L), после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале состояния после вмешательства (PIS) Американского фонда миастении (MGFA) после 26 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис (gMG). В некоторых вариантах осуществления пациент с gMG характеризуется положительными результатами по антителам к AChR.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой равулизумаб.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает любой из вышеупомянутых вариантов осуществления, применяемый с любым другим из вышеупомянутых вариантов осуществления в любой комбинации.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1 представлена схема, изображающая дизайн фазы III клинического исследования ALXN1210-MG-306 у пациентов с gMG.

На фиг. 2 представлена схема, изображающую режим ведения дозы равулизумаба 1 раз в 8 недель по сравнению с режимом введения дозы экулизумаба 1 раз в 2 недели, включая фактические дни инфузии, для пациентов, участвующих в III фазе исследования ALXN1210-MG-306.

На фиг. 3А, 3В и 3С представлена шкала состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D-5L), используемая в клиническом исследовании, описанном в данном изобретении.

На фиг. 4 представлена шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS), измеренная на исходном уровне/при скрининге пациента.

На фиг. 5 представлена шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS), измеренная с момента последнего визита пациента.

#### **Подробное описание сущности изобретения**

В контексте данного изобретения термин "субъект" или "пациент" означает пациента-человека (например, пациента, имеющего генерализованную миастению гравис (gMG)). В контексте данного изобретения термины "субъект" и "пациент" взаимозаменяемы.

В контексте данного изобретения фраза "требуется хронического плазмафереза" относится к применению плазмообменной терапии у пациента на регулярной основе для лечения мышечной слабости по меньшей мере 1 раз в 3 месяца в течение последних 12 месяцев.

В контексте данного изобретения фраза "требуется хронического введения IVIg" относится к применению пациента IVIg у на регулярной основе для лечения мышечной слабости по меньшей мере 1 раз в 3 месяца в течение последних 12 месяцев.

В контексте данного изобретения термин "клиническое ухудшение" относится к пациентам, которые испытывают кризис MG, который определяется как слабость в результате MG, которая достаточно серьезна, чтобы потребовалась интубация или была отсрочена экстубация после хирургического вмешательства, когда дыхательная недостаточность возникает вследствие слабости дыхательных мышц, тяжелая бульбарная (ротоглоточная) мышечная слабость сопровождается слабостью дыхательных мышц или является преобладающей особенностью пациента; или когда наблюдается значительное ухудшение симптомов до 3 или 2 баллов по сравнению с исходным уровнем по любому из отдельных пунктов шкалы повседневной деятельности MG (MG-ADL), кроме двоения в глазах или опущения век; либо пациенту, по мнению исследователя или назначенного им врача, назначается резервная терапия, здоровье которого находилось бы под угрозой, если бы резервная терапия не была проведена (например, в экстренных ситуациях).

В контексте данного изобретения термин "эффективное лечение" относится к лечению, вызывающему положительный эффект, например, облегчению по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Положительный эффект может представлять собой улучшение по сравнению с исходным уровнем, т.е. улучшение по сравнению с измерением или наблюдением, выполненными до начала терапии в соответствии с данным способом. Эффективное лечение может относиться, например, к облегчению по меньшей мере одного симптома MG.

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает необходимый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этим результатом может быть снижение, улучшение, временное ослабление, уменьшение, отсрочка и/или нормализация одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое необходимое изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, применимого, например, клинически доказанного, для облегчения по меньшей мере одного симптома MG. Эффективное количество может быть введено за одно или несколько введений.

В контексте настоящего изобретения термины "индукция" и "индукционная фаза" используются взаимозаменяемо и относятся к первой фазе режима введения дозы.

В контексте настоящего изобретения термины "поддержание" и "поддерживающая фаза" используются взаимозаменяемо и относятся к второй фазе режима введения дозы. В некоторых вариантах осуществления лечение продолжается до тех пор, пока наблюдается клиническое улучшение или пока не возникнет неуправляемая токсичность или прогрессирование заболевания. Поддерживающая фаза приема равулизумаба может длиться от 6 недель и до конца жизни пациента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления поддерживающая фаза длится 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 недель или больше. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза длится более 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления поддерживающая фаза длится более 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 лет и более лет. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза длится до конца жизни пациента.

В некоторых вариантах осуществления многофазный режим введения дозы равулизумаба включает третью фазу. Эта третья фаза используется, когда пациенту с MG необходимо пройти процедуру экстренной помощи для поддержания клинической стабильности, и включает проведение плазмообмена/плазмафереза (PE/PP) и/или введения дозы IVIg. В этой фазе после обмена плазмы вводится доза равулизумаба для замещения лекарственного средства, утраченного во время плазмообмена/плазмафереза.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления требуется введение дозы дополнительного исследуемого лекарственного средства, например, равулизумаба, если в дни, когда не осуществляется введение лекарственного средства, проводится резервная терапия РЕ/РР или IVIg. В другом варианте осуществления, если инфузия РЕ/РР или IVIg проводится в день введения дозы, она должна происходить до введения исследуемого лекарственного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если РЕ/РР осуществляется или IVIg вводится во время незапланированных визитов для введения дозы, пациентам, получающим РЕ/РР, вводится дополнительная доза через 4 ч после завершения сеанса РЕ/РР. В другом варианте осуществления пациентам, получающим IVIg, вводится дополнительная доза через 4 ч после завершения последнего непрерывного(ых) сеанса(ов) введения IVIg. В некоторых вариантах осуществления количество дополнительных доз может изменяться или не изменяться в зависимости от РЕ/РР или IVIg (табл. 1 и 2). В некоторых вариантах осуществления, если РЕ/РР осуществляется или IVIg вводится во время запланированных визитов для введения дозы, регулярное введение дозы будет соблюдаться через 60 мин после завершения РЕ/РР или введения IVIg. В некоторых вариантах осуществления интервал между дополнительной дозой и обычной запланированной дозой не требуется.

Таблица 1

Дополнительная доза при осуществлении РЕ/РР в качестве резервной терапии во время незапланированных визитов для введения дозы

Период исследования	Введение дозы равулизумаба или плацебо	Масса тела (кг)	Доза равулизумаба (мг)	Объем (мл)				Всего
				Равулизумаб	Плацебо	Раствор (0,9% хлорида натрия)		
Группа с применением равулизумаба								
Рандомизированный контролируемый	Нагрузочная доза (1-й день)	от > 40 до <60	1200	120	0	120	240	
		от > 60 до <100	1500	150	0	150	300	
		> 100	1500	150	0	150	300	
	Поддерживающая доза (15-й, 71-й, 127-й дни)	от > 40 до <60	1500	150	0	150	300	
		от > 60 до <100	1800	180	0	180	360	
		> 100	1800	180	0	180	360	
Открытый расширенный	Маскированная доза <sup>2</sup> (183-й день)	от > 40 до <60	600	60	0	60	120	
		от > 60 до <100	600	60	0	60	120	
		> 100	600	60	0	60	120	
	Открытый расширенный, поддерживающая доза (с 197-го дня до 869-го дня 1 р./8 нед.)	от > 40 до <60	1500	150	0	150	300	
		от > 60 до <100	1800	180	0	180	360	
		> 100	1800	180	0	180	360	
Группа с применением плацебо								
Рандомизированный контролируемый	Нагрузочная доза (1-й день)	от > 40 до <60	0	0	120	120	240	
		от > 60 до <100	0	0	150	150	300	
		> 100	0	0	150	150	300	
	Поддерживающая доза (15-й, 71-й, 127-й дни)	от > 40 до <60	0	0	150	150	300	
		от > 60 до <100	0	0	180	180	360	
		> 100	0	0	180	180	360	
Открытый расширенный	Маскированная нагрузочная доза <sup>3</sup> (183-й день)	от > 40 до <60	600	60	0	60	120	
		от > 60 до <100	600	60	0	60	120	
		> 100	600	60	0	60	120	
	Открытый расширенный, поддерживающая доза (с 197-го дня до 869-го дня 1 р./8 нед.)	от > 40 до <60	1500	150	0	150	300	
		от > 60 до <100	1800	180	0	180	360	
		> 100	1800	180	0	180	360	

<sup>1</sup> Режим введения дозы будет основываться на последней зарегистрированной массе тела пациента во время предыдущего исследовательского/скринингового визита.

<sup>2</sup> Маскированная доза в 183-й день (26-я неделя) для пациентов, которые были рандомизированы в группу равулизумаба и вступают в открытый расширенный период.

<sup>3</sup> Маскированная нагрузочная доза в 183-й день (26-я неделя) для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо и вступают в открытый расширенный период.

**Дополнительная доза при внутривенном введении иммуноглобулина  
в качестве резервной терапии во время незапланированных визитов для введения дозы**

Период исследования	Введение дозы равализумаба или плацебо	Масса тела (кг) <sup>1</sup>	Доза равализумаба (мг)	Объем (мл)			Всего
				Равализумаб	Плацебо	Разбавитель (0,9% раствор хлорида натрия)	
Группа с применением равализумаба							
Рандомизированный контролируемый	Нагрузочная доза (1-й день)	от > 40 до <60	600	60	0	60	12 0
		от > 60 до < 100	600	60	0	60	12 0
		> 100	600	60	0	60	12 0
	Поддерживающая доза (15-й, 71-й, 127-й дни)	от > 40 до <60	600	60	0	60	12 0
		от > 60 до < 100	600	60	0	60	12 0
		>100	600	60	0	60	12 0
Открытый расширенный	Маскированная доза <sup>2</sup> (183-й день)	от > 40 до <60	600	60	0	60	12 0
		от > 60 до < 100	600	60	0	60	12 0
		> 100	600	60	0	60	12 0
	Открытый, поддерживающая доза (с 197-го дня 869-го дня 1 р./8 нед.)	от > 40 до <60	600	60	0	60	12 0
		от > 60 до < 100	600	60	0	60	12 0
		>100	600	60	0	60	12 0
Группа с применением плацебо							
Рандомизированный контролируемый	Нагрузочная доза (1-й день)	от > 40 до <60	0	0	60	60	12 0
		от > 60 до < 100	0	0	60	60	12 0
		> 100	0	0	60	60	12 0
	Поддерживающая доза (15-й, 71-й, 127-й дни)	от > 40 до < 60	0	0	60	60	12 0
		от > 60 до < 100	0	0	60	60	12 0
		>100	0	0	60	60	12 0
Открытый расширенный	Маскированная нагрузочная доза <sup>3</sup> (183-й день)	от > 40 до <60	600	60	0	60	12 0
		от > 60 до < 100	600	60	0	60	12 0
		> 100	600	60	0	60	12 0
	Открытый, поддерживающая доза (с 197-го дня 869-го дня 1 р./8 нед.)	от > 40 до <60	600	60	0	60	12 0
		от > 60 до < 100	600	60	0	60	12 0
		>100	600	60	0	60	12 0

<sup>1</sup> Режим введения дозы будет основываться на последней зарегистрированной массе тела пациента во время предыдущего исследовательского/скринингового визита.

<sup>2</sup> Маскированная доза в 183-й день (26-я неделя) для пациентов, которые были рандомизированы в группу равализумаба и вступают в открытый расширенный период.

<sup>3</sup> Маскированная нагрузочная доза в 183-й день (26-я неделя) для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо и вступают в открытый расширенный период.

В контексте данного изобретения термин "нагрузочная доза" относится к начальной дозе, вводимой

пациенту. Нагрузка может составлять, например, 2400, 2700 или 3000 мг. Нагрузочные дозы могут быть подобраны на основе массы тела.

В контексте данного изобретения термины "поддерживающая доза" или "поддерживающая фаза" относятся к дозе, вводимой пациенту после нагрузочной дозы.

Например, нагрузочная доза может составлять 3000, 3300 или 3600 мг. Поддерживающие дозы могут быть подобраны на основе массы тела.

В контексте данного изобретения термин "остаточный уровень в сыворотке крови" относится к самой низкой концентрации, при которой средство (например, антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент) или лекарственное средство присутствует в сыворотке крови. В отличие от этого, "пиковый уровень в сыворотке крови" относится к самой высокой концентрации средства в сыворотке крови. "Средний уровень в сыворотке крови" относится к средней концентрации средства в сыворотке крови в динамике.

В одном варианте осуществления описанные схемы лечения достаточны для поддержания определенных остаточных концентраций в сыворотке крови антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, в одном варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющую 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 100 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 150 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 200 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 250 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне между 100 и 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне приблизительно 175 мкг/мл или больше.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа пациенту вводится антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент в количестве и с частотой, которые обеспечивают необходимую минимальную концентрацию свободного C5. Например, в одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту в количестве и с частотой для поддержания концентрации свободного C5 на уровне 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту в количестве и с частотой, обеспечивающей поддержание концентрации свободного C5 на уровне от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления лечение, описанное в данном изобретении, снижает концентрацию свободного C5 на более 99% в течение периода лечения. В другом варианте осуществления лечение снижает концентрацию свободного C5 на более 99,5% в течение периода лечения.

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, происходящий из антитела (например, VH/VL-область или Fv, или CDR). Антитела включают известные формы антител. Антитело может представлять собой, например, человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело, химерное антитело или верблюжье антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab<sup>2</sup>, scFv, SMIP, аффитело, нанотело или однодоменное антитело. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD и IgE, а также гибридных изотипов, например IgG<sup>2</sup>/4. Антитело может представлять собой встречающееся в природе антитело или может представлять собой антитело, которое было изменено с помощью методики белковой инженерии (например, с помощью мутации, делеции, замены, конъюгации с отличным от антитела фрагментом). Антитело может включать, например, одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с встречающимся в природе антителом), которые изменяют свойство (например, функциональное свойство) антитела. Из уровня техники известны многочисленные такие изменения, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, происходящий из антитела.

Антитела к C5.

Антитела к C5, описанные в данном изобретении, связываются с компонентом C5 комплемента (например, компонентом C5 человека) и ингибируют расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b. Антитела к

C5 (или VH/VL-домены или другие антигенсвязывающие фрагменты, полученные из них), подходящие для применения в данном изобретении, могут быть получены с применением способов, известных в данной области техники. Также можно применять признанные в данной области техники антитела к C5. Также можно применять антитела, которые конкурируют с любыми из этих признанных в данной области техники антител за связывание с C5.

Экулизумаб (также известный как Soliris®) представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелую и легкую цепи с последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 10 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Экулизумаб описан в PCT/US2007/006606, идеи которого включены в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления антитело к C5 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области экулизумаба, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области экулизумаба, имеющие последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, имеющие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Равулизумаб (также известный как BNJ441, ALXN1210 или Ultomiris®) представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб описан в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки. Равулизумаб избирательно связывается с белком комплемента C5 человека, ингибируя его расщепление до C5a и C5b во время активации комплемента. Это ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9, сохраняя при этом проксимальные или ранние компоненты активации комплемента (например, C3 и C3b), необходимые для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

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

Другим примером антитела к C5 является антитело BNJ421, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. BNJ421 описан в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949, все идеи которых включены в данный документ посредством ссылки.

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

Точные границы CDR определялись различным образом в зависимости от различных способов. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в переменной области легкой или тяжелой цепи могут быть такими, как определено Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest", NIH Publication № 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях CDR могут обозначаться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой или тяжелой цепи могут быть такими, как определено Chothia et al. (Nature, 342:877-83, 1989). Соответственно эти области могут обозначаться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменных областей легкой и тяжелой цепи могут быть такими, как определено комбинированным определением согласно Kabat-Chothia. В таких вариантах осуществления эти области могут обозначаться "комбинирован-

ными CDR согласно Kabat-Chothia" (Thomas, T. et al., Mol. Immunol., 33:1389-401, 1996).

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

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

Другим примером антитела к C5 является антитело 305LO5, описанное в US2016/0176954A1. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 305LO5, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 43, и VL-область антитела 305LO5, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 44.

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

Другим примером антитела к C5 является антитело H4H12166PP, описанное в PCT/US2017/037226 и US 2017/0355757A1. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области антитела H4H12166PP. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH-область антитела H4H12166PP, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47, и VL-область антитела H4H12166PP, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 49, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 50.

В одном варианте осуществления пациент получает лечение экулизумабом, а затем его переключают на лечение антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59, антителом H4H12166PP или равулизумабом. В другом варианте осуществления пациента переводят с лечения антителом к C5 (например, экулизумабом, антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59 или антителом H4H12166PP) на лечение другим антителом к C5 (например, равулизумабом) во время курса лечения. В конкретном варианте осуществления пациента переводят с лечения экулизумабом на лечение равулизумабом во время курса лечения.

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGH  
TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWVGQ  
TLVTVSS (SEQ ID NO:12).

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVP  
SRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:8).

Антитело к C5, описанное в данном изобретении, в некоторых вариантах осуществления может содер-

жать вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с более высокой аффинностью, чем аффинность нативной константной Fc-области человека, из которой вариантная константная Fc-область человека произошла. Константная Fc-область может содержать, например, одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или больше) аминокислотных замен относительно нативной константной Fc-области человека, из которой вариантная константная Fc-область человека произошла. Замены могут увеличивать аффинность связывания антитела IgG, содержащего вариантную константную Fc-область, с FcRn при pH 6,0, сохраняя при этом зависимость взаимодействия от pH. Способы тестирования того, увеличивают ли одна или несколько замен в константной Fc-области антитела аффинность константной Fc-области к FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники и представлены в рабочих примерах (см., например, PCT/US2015/019225 и патент США № 9079949, раскрытия каждого из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

Замены, которые увеличивают аффинность связывания константной Fc-области антитела с FcRn, известны из уровня техники и включают например,

(1) тройную замену M252Y/S254T/T256E (Dall'Acqua, W. et al., *J. Biol. Chem.*, 281:23514-24, 2006);

(2) замены M428L или T250Q/M428L (Hinton, P. et al., *J. Biol. Chem.*, 279:6213-6, 2004; Hinton, P. et al., *J. Immunol.*, 176:346-56, 2006); и

(3) замены N434A или T307/E380A/N434A (Petkova, S. et al., *Int. Immunol.*, 18:1759-69, 2006).

Также в данном документе рассматриваются дополнительные пары замен, например P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H (Datta-Mannan, A. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:1709-17, 2007).

В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область имеет замену в аминокислотном остатке 255 согласно EU на валин. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область имеет замену в аминокислотном остатке 309 согласно EU на аспарагин. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область имеет замену в аминокислотном остатке 312 согласно EU на изолейцин. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область имеет замену в аминокислотном остатке 386 согласно EU.

В некоторых вариантах осуществления вариантная константная Fc-область включает не более 30 (например, не более 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2) аминокислотных замен, вставок или делеций относительно нативной константной области, из которой она происходит. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная Fc-область содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I и V308F. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная Fc-область человека содержит метионин в положении 428 и аспарагин в положении 434, каждый из которых находится согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная Fc-область содержит двойную замену 428L/434S, как описано, например, в патенте США № 8088376.

В некоторых вариантах осуществления точное положение этих мутаций может быть смещено от положения нативной константной Fc-области человека в результате инженерии антител. Двойная замена 428L/434S при применении в химерном Fc IgG2/4, например, может соответствовать 429L и 435S, как в вариантах M429L и N435S, обнаруженных в BNJ441 (равулизумабе) и описанных в патенте США № 9079949, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область содержит замену в положении аминокислоты 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 или 436 (нумерация согласно EU) относительно нативной константной Fc-области человека. В некоторых вариантах осуществления замена выбрана из группы, состоящей из метионина на глицин в положении 237; аланина на пролин в положении 238; лизина на серин в положении 239; изолейцина на лизин в положении 248; аланина, фенилаланина, изолейцина, метионина, глутамина, серина, валина, триптофана или тирозина на треонин в положении 250; фенилаланина, триптофана или тирозина на метионин в положении 252; треонина на серин в положении 254; глутаминовой кислоты на аргинин в положении 255; аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты или глутамина на треонин в положении 256; аланина, глицина, изолейцина, лейцина, метионина, аспарагина, серина, треонина или валина на пролин в положении 257; гистидина на глутаминовую кислоту в положении 258; аланина на аспарагиновую кислоту в положении 265; фенилаланина на аспарагиновую кислоту в положении 270; аланина или глутаминовой кислоты на аспарагин в положении 286; гистидина на треонин в положении 289; аланина на аспарагин в положении 297; глицина на серин в положении 298; аланина на валин в положении 303; аланина на валин в положении 305; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, аспарагина, пролина, глутамина, аргинина, серина, валина, триптофана или тирозина на треонин в положении 307; аланина, фенилаланина, изолейцина, лейцина, метионина, пролина, глутамина или треонина на валин в положении 308; аланина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина или аргинина на лейцин или валин в положении 309; аланина, гистидина или изолейцина на глутамин в положении 311; аланина или гистидина на аспарагиновую кислоту в положении 312, лизина или аргинина на лейцин в положении 314; аланина или гистидина на аспарагин

в положении 315; аланина на лизин в положении 317; глицина на аспарагин в положении 325; валина на изолейцин в положении 332; лейцина на лизин в положении 334; гистидина на лизин в положении 360; аланина на аспарагиновую кислоту в положении 376; аланина на глутаминовую кислоту в положении 380; аланина на глутаминовую кислоту в положении 382; аланина на аспарагин или серин в положении 384; аспарагиновой кислоты или гистидина на глицин в положении 385; пролина на глутамин в положении 386; глутаминовой кислоты на пролин в положении 387; аланина или серина на аспарагин в положении 389; аланина на серин в положении 424; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, аспарагина, пролина, глутамина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина на метионин в положении 428; лизина на гистидин в положении 433; аланина, фенилаланина, гистидина, серина, триптофана или тирозина на аспарагин в положении 434; и гистидина на тирозин или фенилаланин в положении 436, все из которых находятся согласно нумерации EU.

Подходящие антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном изобретении, могут содержать полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В качестве альтернативы антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном изобретении, могут содержать полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

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

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

Способы определения того, связывается ли антитело с белковым антигеном и/или аффинности антитела к белковому антигену, известны из уровня техники. Связывание антитела с белковым антигеном, например, может быть обнаружено и/или количественно определено с помощью различных методик, таких как, но не ограничиваясь ими, вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, метод поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, система BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Упсала, Швеция, и Пискаутауэй, Нью-Джерси) или иммуноферментный анализ (ELISA) (см., например, Benny K.C. Lo (2004), "Antibody Engineering: Methods and Protocols", Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne, B. et al., J. Immunol. Meth, 160:191-8, 1993; Jonsson, U. et al., Ann. Biol. Clin., 51:19-26, 1993; Jonsson, U. et al., Biotechniques, 11:620-7, 1991). Дополнительные способы измерения, например, аффинности (например, констант диссоциации и ассоциации) указаны в рабочих примерах.

В контексте настоящего изобретения термин " $k_a$ " относится к константе скорости ассоциации антитела с антигеном. Термин " $k_d$ " относится к константе скорости диссоциации антитела из комплекса антитело-антиген. Термин " $K_D$ " относится к константе равновесной диссоциации взаимодействия антитело-антиген. Константа равновесной диссоциации выводится из соотношения кинетических констант скорости  $K_D = k_d/k_a$ . Такие определения предпочтительно проводить при 25 или 37°C. Кинетика связывания антитела с C5 человека может быть определена, например, при pH 8,0, 7,4, 7,0, 6,5 и 6,0 с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR) на приборе BIAcore 3000 с использованием метода захвата антитела к Fc с иммобилизацией антитела.

Способы определения того, ингибирует ли конкретное антитело, описанное в данном изобретении, расщепление C5, известны из уровня техники. Ингибирование компонента комплемента C5 человека может снизить способность комплемента лизировать клетки в жидкостях организма субъекта. Такое снижение способности комплемента лизировать клетки, присутствующего в жидкости(ях) организма, можно измерить способами, известными из уровня техники, такими как, например, обычный анализ гемолиза, такой как анализ гемолиза, описанный Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunochimistry, 2nd edition", 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), p. 135-139, или обычный вариант этого анализа, такой как метод гемолиза куриных эритроцитов (Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004). Способы определения того, ингибирует ли соединение-кандидат расщепление C5 человека на формы C5a и C5b, известны из уровня техники (Evans, M. et al., Mol. Immunol., 32:1183-95, 1995). Концентрация и/или физиологическая активность C5a и C5b в жидкости организма можно измерить, например, способами, известными из уровня техники. Для C5b можно применять анализы гемолиза или анализы растворимого C5b-9, как обсуждается в данном изобретении. Также можно применять другие анализы, известные из уровня техники. Используя эти или другие подходящие анализы, можно проводить скрининг средств-кандидатов, способных ингибировать компонент C5 комплемента человека.

Иммунологические методики, такие как, но не ограничиваясь ими, ELISA, могут использоваться для измерения концентрации белка C5 и/или его продуктов расщепления для определения способности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибировать превращение C5 в биологически активные продукты. В некоторых вариантах осуществления измеряется образование C5a. В некоторых вариантах осуществления специфические к неопитопу C5b-9 антитела используются для обнаружения образования концевой комплекса комплемента.

Анализ гемолиза можно применять для определения ингибирующей активности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента при активации комплемента. Для определения влияния антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента на гемолиз, опосредованный классическим путем комплемента, в тестовом растворе сыворотки крови *in vitro*, например, используются эритроциты барана, покрытые гемолизином, или эритроциты цыпленка, сенсibilизированные антителом к антителу эритроцитов курицы, в качестве целевых клеток. Процент лизиса нормализуют, принимая за 100% лизис, равный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления классический путь комплемента активируется антителом IgM человека, например, используемым в наборе комплемента классического пути Wieslab® (Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, исследуемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии антитела IgM человека. Количество образующегося C5b-9 измеряют путем приведения в контакт смеси с конъюгированным ферментом антителом к C5b-9 и флуорогенным субстратом и измерения оптической плотности при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления тестовая сыворотка крови представляет собой сыворотку крови с недостаточностью C5, восстановленную полипептидом C5.

Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента на гемолиз, опосредованный альтернативным путем, в качестве целевых клеток можно использовать несенсibilизированные эритроциты кролика или морской свинки. В некоторых вариантах осуществления тестовый раствор сыворотки крови представляет собой сыворотку с недостаточностью C5, восстановленную полипептидом C5. Процент лизиса нормализуют, принимая за 100% лизис, равный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления альтернативный путь комплемента активируется молекулами липополисахаридов, например, используемыми в наборе комплемента альтернативного пути Wieslab® (Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, исследуемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии липополисахарида. Количество образующегося C5b-9 измеряют путем приведения в контакт смеси с конъюгированным ферментом антителом к C5b-9 и флуорогенным субстратом и измерения флуоресценции при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления активность C5 или ее ингибирование определяют количественно с помощью анализа CH50eq. Анализ CH50eq представляет собой способ измерения общей активности классического комплемента в сыворотке крови. Этот тест представляет собой анализ лизиса, в котором используются сенсibilизированные антителами эритроциты в качестве активатора классического пути комплемента и различные разведения тестируемой сыворотки крови для определения количества, необходимого для достижения 50% лизиса (CH50). Процент гемолиза можно определить, например, с помощью спектрофотометра. Анализ CH50eq обеспечивает косвенную оценку образования терминального комплекса комплемента (ТСС), поскольку сами ТСС несут прямую ответственность за измеряемый гемолиз. Вкратце, для активации классического пути комплемента, неразбавленные образцы сыворотки крови (например, восстановленные образцы сыворотки крови человека) добавляют в лунки для микроанализа, содержащие сенсibilизированные антителами эритроциты, за счет чего генерируются ТСС. Затем образцы активированной сыворотки крови разводят в лунках для микроанализа, которые покрывают реагентом захвата (например, антителом, которое связывается с одним или несколькими компонентами ТСС). ТСС, присутствующий в активированных образцах, связывается с моноклональными антителами, покрывающими поверхность лунок для микроанализа. Лунки промывают и в каждую лунку добавляют детектирующий реагент, который детектируемым образом метят и он распознает связанный ТСС. Детектируемая метка может представлять собой, например, флуоресцентную метку или ферментную метку. Результаты анализа выражены в единицах эквивалента CH50 на миллилитр (CH50 ед. экв./мл).

Ингибирование, например, которое касается активности терминального комплекса комплемента, включает по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) снижения активности терминального комплекса комплемента, например, в анализе гемолизе или анализе CH50eq по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в аналогичных условиях и при эквимоларной концентрации. Существенное ингибирование в контексте данного изобретения относится к подавлению данной активности (например, активности терминального комплекса комплемента) на по меньшей мере 40% (например, на по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5,

описанное в данном изобретении, содержит одну или несколько аминокислотных замен относительно CDR экулизумаба (т.е. SEQ ID NO: 1-6), но сохраняет по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) ингибирующей активности комплемента экулизумаба в анализе гемолиза или анализе CH50eq.

Антитело к C5, описанное в данном изобретении, имеет период полужизни в сыворотке крови человека, равный по меньшей мере 20 дней (например, по меньшей мере 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 дней). В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в данном изобретении, имеет период полужизни в сыворотке крови человека, который составляет по меньшей мере 40 дней. В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в данном изобретении, имеет период полужизни в сыворотке крови человека, который составляет примерно 43 дня. В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в данном изобретении, имеет период полужизни в сыворотке крови человека, который составляет от 39 до 48 дней. Способы измерения периода полужизни антитела в сыворотке известны из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном изобретении, имеют период полужизни в сыворотке крови, который составляет по меньшей мере 20% (например, по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500%) больше, чем период полужизни экулизумаба в сыворотке крови, например, как измеряется в одной из модельных систем мышей описанные в рабочих примерах (например, модельной системе мыши с недостаточностью C5/NOD/scid или трансгенной мыши hFcRn).

В одном варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и антитело, описанное в данном изобретении. Термин "связывается с одним и тем же эпитопом" применительно к двум или более антителам означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом аминокислотных остатков, как определено данным способом. Методики определения того, связываются ли антитела с "одним и тем же эпитопом на C5" с антителами, описанными в данном изобретении, включают, например, методы картирования эпитопа, такие как рентгеновские анализы кристаллов комплексов антиген:антитело, которые обеспечивают атомное разделение эпитопа, и масс-спектрометрия с обменом водород/дейтерий (HDX-MS). Другие способы контролируют связывание антитела с фрагментами пептидного антигена или мутированными вариантами антигена, где потеря связывания вследствие модификации аминокислотного остатка в последовательности антигена часто считается признаком эпитопного компонента. Также могут быть применены вычислительные комбинаторные способы картирования эпитопов. Эти способы основаны на способности антитела, представляющего интерес, к аффинному выделению специфических коротких пептидов из библиотек комбинаторных пептидов фагового дисплея. Ожидается, что антитела, имеющие одинаковые последовательности VH и VL или одинаковые последовательности CDR1, 2 и 3, будут связываться с одним и тем же эпитопом.

Антитела, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью", относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. Конкурируют ли два антитела друг с другом за связывание с мишенью, т.е. ингибирует ли и в какой степени одно антитело связывание другого антитела с мишенью, можно определить с помощью известных экспериментов конкуренции. В некоторых вариантах осуществления антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует его связывание с мишенью на по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100%. Уровень ингибирования или конкуренции может быть различным в зависимости от того, какое антитело является "блокирующим антителом" (т.е. холодным антителом, которое сначала инкубируют с мишенью). Конкурирующие антитела могут связываться, например, с одним и тем же эпитопом, перекрывающимся эпитопом или с прилегающими эпитопами (например, как подтверждается стерическими препятствиями).

Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном изобретении, применяемые в способах, описанных в данном изобретении, могут быть получены с использованием множества признанных в данной области методик. Моноклональные антитела можно получить различными методиками, известными специалистам в данной области техники. Вкратце, клетки селезенки животного, иммунизированного необходимым антигеном, иммортализируются, обычно путем слияния с клеткой миеломы (Köhler, G. & Milstein, C., Eur. J. Immunol., 6:511-9, 1976). Альтернативные способы иммортализации включают трансформацию вирусом Эпштейна-Барра, онкогенами или ретровирусами, или другие способы, хорошо известные из уровня техники. Колонии, возникающие из единичных иммортализованных клеток, подвергаются скринингу в отношении продуцирования антител с необходимой специфичностью и аффинностью к антигену, и выход моноклональных антител, продуцируемых такими клетками, может быть увеличен различными методиками, включая инъекцию в брюшную полость позвоночного хозяина. В качестве альтернативы можно выделить последовательности ДНК, которые кодируют моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, путем скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека (Huse, W. et al., Science, 246:1275-81, 1989).

Композиции.

Предложены фармацевтические композиции, содержащие равулизумаб, либо отдельно, либо в комбинации с профилактическими средствами, терапевтическими средствами и/или фармацевтически при-

емлемыми носителями. В данном изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие равулизумаб, предназначены для применения, например, в диагностике, обнаружении или мониторинге нарушения, в предупреждении, лечении, контроле или облегчении нарушения или одного или нескольких его симптомов и/или в исследованиях. Составы фармацевтических композиций, отдельно или в комбинации с профилактическими средствами, терапевтическими средствами и/или фармацевтически приемлемыми носителями, известны из уровня техники.

Также в данном изобретении предложены композиции, содержащие антитело к C5 или его антиген-связывающий фрагмент для применения в способах лечения, описанных в данном изобретении, при этом пациента переводят с лечения одним антителом к C5 (например, экулизумабом) на лечение другим антителом к C5 (например, равулизумабом) во время курса лечения.

Композиция может быть составлена в виде фармацевтического раствора, например, для введения субъекту для лечения или предупреждения MG. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель. В контексте данного изобретения термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым и всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, антибактериальным и противогрибковым средствам, изотоническим средствам и средствами, замедляющим всасывание, и т.п., которые являются физиологически совместимыми, и включает в себя их. Композиция может содержать фармацевтически приемлемую соль, например, соль присоединения кислоты или соль присоединения основания, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиция может быть составлена известными способами (Gennaro (2000), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999), "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); и Kibbe (2000), "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association", 3rd edition (ISBN: 091733096X)). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде забуференного раствора подходящей концентрации и подходящего для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20 или -80°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения до 2 лет (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 месяцев, 1, 1½ или 2 года) при 2-8°C (например, 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном изобретении, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

Фармацевтические композиции могут находиться в различных формах. Эти формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма частично зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, могут, например, находиться в форме растворов для инъекций или инфузий. Композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекцией). "Парентеральное введение", "введенный парентерально" и другие грамматически эквивалентные фразы, в контексте данного изобретения, относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, но не ограничиваясь ими, внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интракавальную, интракапсульную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсульную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную, внутримозговую, внутривентрикулярную, внутрикаротидную и внутригрудную инъекцию или инфузию. В одном варианте осуществления антитела вводят в состав для внутривенного введения.

Иллюстративный неограничивающий диапазон терапевтически или профилактически эффективно количества равулизумаба или других антител к C5, таких как экулизумаб, BNJ 421, 7086, 8110, SKY59 и H4N12166PP, представленных в данном изобретении, составляет 600-5000 мг, например 900-2000 мг. Следует отметить, что значения дозы могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы введения дозы могут корректироваться в динамике в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны доз, указанные в данном изобретении, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных способов.

Комбинированная терапия.

Антитело к C5, предложенное в данном изобретении, также можно вводить с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами или терапевтическими средствами, применимыми для лечения MG. Дополнительным средством может быть, например, терапевтическое средство, признанное в данной области применимым для лечения MG. Комбинация также может содержать более одного дополнительного средства, например, два или три дополнительных средства. Связывающее сред-

во в различных вариантах осуществления вводят со средством, которое представляет собой белок, пептид, углевод, лекарственное средство, малую молекулу или генетический материал (например, ДНК или РНК). В различных вариантах осуществления средство представляет собой один или несколько ингибиторов холинэстеразы, один или несколько кортикостероидов и/или одно или несколько иммуносупрессорных средств (чаще всего азатиоприн [AZA], циклоспорин и/или микофенолата мофетил [MMF]).

Способы.

В данном изобретении предложены способы лечения ассоциированного(ых) с комплементом нарушения (ий) (например, MG, например gMG, например, когда пациент характеризуется положительными результатами по антителу к AChR) у пациента-человека, включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к C5-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится (или предназначен для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения дозы (т.е. в конкретном количестве дозы и в соответствии с конкретным режимом введения дозы).

В некоторых вариантах осуществления MG включает gMG. В некоторых вариантах осуществления gMG характеризуется как включающая субъектов или пациентов, характеризующихся положительными результатами по связыванию аутоантител с AChR, которые продолжают демонстрировать выраженную общую слабость или бульбарные признаки и симптомы MG при получении текущих стандартов лечения MG, таких как терапия ингибитором холинэстеразы и IST или которым требуется хронический плазмаферез или хроническое введение IVIg для поддержания клинической стабильности.

В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится 1 раз в 1-й день цикла введения, 1 раз в 15-й день цикла введения и каждые 8 недель после этого. В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится 1 раз в 8 недель после цикла введения в течение дополнительного периода до двух лет (например, в дозе 3000, 3300 или 3600 мг).

В другом варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится в течение одного или нескольких циклов введения. В одном варианте осуществления цикл введения составляет 26 недель. В другом варианте осуществления лечение включает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 циклов. В другом варианте осуществления лечение продолжается в течение всей жизни пациента-человека.

В другом варианте осуществления пациент переключается с приема одного ингибитора C5 на другой ингибитор C5 во время курса лечения. Различные антитела к C5 можно вводить в течение отдельных периодов лечения. Например, в одном варианте осуществления предложен способ лечения пациента-человека, имеющего комплемент-ассоциированное нарушение (например, MG), который получает лечение экулизумабом, при этом способ включает прекращение лечения экулизумабом и переключение пациента на лечение альтернативным ингибитором комплемента. В другом варианте осуществления предложен способ лечения пациента-человека, имеющего комплемент-ассоциированное нарушение, который получает лечение равулизумабом, при этом способ включает прекращение лечения равулизумабом и переключение пациента на лечение альтернативным ингибитором комплемента.

Иллюстративные альтернативные ингибиторы комплемента включают, но не ограничиваясь ими, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, малые молекулы, полипептиды, аналоги полипептидов, пептидомиметики, siRNA и аптамеры. В одном варианте осуществления альтернативный ингибитор комплемента ингибирует один или несколько компонентов комплемента C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, фактор D, фактор В, пропердин, MBL, MASP-1, MASP-2. или их биологически активные фрагменты. В другом варианте осуществления альтернативный ингибитор комплемента ингибирует анафилатоксическую активность, ассоциированную с C5a, и/или сборку мембраноатакующего комплекса, ассоциированного с C5b. В другом варианте осуществления альтернативный ингибитор комплемента выбран из группы, состоящей из CR1, LEX-CR1, MCP, DAF, CD59, фактора Н, фактора яда кобры, FUT-175, комплеместатина и K76 COOH.

Примеры альтернативных антител к C5 включают, но не ограничиваясь ими,

- (i) экулизумаб;
- (ii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно;
- (iii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 27, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 28;
- (iv) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно;
- (v) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 35, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 36;
- (vi) антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой

цепи, содержащие SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно;

(vii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 43, и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 44; и

(viii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46.

В другом варианте осуществления пациент получает лечение равулизумабом, а затем его переключают на лечение антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59, антителом H4H12166PP или экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента переводят с лечения антителом к C5 (например, экулизумабом, антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59 или антителом H4H12166PP) на лечение другим антителом к C5 (например, равулизумабом) во время курса лечения. В конкретном варианте осуществления пациента переводят с лечения экулизумабом на лечение равулизумабом во время курса лечения.

В одном варианте осуществления антитело к C5 вводится (или предназначено для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения дозы (например, в конкретном количестве дозы и/или в соответствии с конкретным режимом введения дозы). В одном варианте осуществления антитело к C5 вводится в фиксированной дозе, которая является фиксированной независимо от массы тела пациента. В контексте данного изобретения термины "фиксированная доза", "постоянная доза" и "постоянная фиксированная доза" используются взаимозаменяемо и относятся к дозе, которая вводится пациенту без учета массы тела или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная или постоянная доза предоставляется не в виде дозы в мг/г, а в виде абсолютного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления антитело к C5 вводится в фиксированной дозе 10, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000, 10100, 10200, 10300, 10400, 10500, 10600, 10700, 10800, 10900 или 11000 мг без учета массы тела пациента.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к C5 основана на массе тела пациента. В одном варианте осуществления 10, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000, 10100, 10200, 10300, 10400, 10500, 10600, 10700, 10800, 10900 или 11000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводится пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг.

В другом варианте осуществления 10, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000, 10100, 10200, 10300, 10400, 10500, 10600, 10700, 10800, 10900 или 11000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводится пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг.

В другом варианте осуществления 10, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000, 10100, 10200, 10300, 10400, 10500, 10600, 10700, 10800, 10900 или 11000 мг вводится пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг. В некоторых вариантах осуществления схемы введения дозы корректируются для обеспечения оптимального необходимого ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело к C5 вводится в дозе миллиграмм на килограмм (мг/кг). В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводится в дозе

0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,25, 3,50, 3,75, 4,0, 4,25, 4,50, 4,75, 5,0, 5,25, 5,50, 5,75, 6,0, 6,25, 6,50, 6,75, 7,0, 7,25, 7,50, 7,75, 8,0, 8,25, 8,50, 8,75, 9,0, 9,25, 9,50, 9,75, 10,0, 11,25, 11,50, 11,75, 12,0, 12,25, 12,50, 12,75, 13,0, 13,25, 13,50, 13,75, 14,0, 14,25, 14,50, 14,75, 15,0, 15,25, 15,50, 15,75, 16,0, 16,25, 16,50, 16,75, 17,0, 17,25, 17,50, 17,75, 18,0, 18,25, 18,50, 18,75, 19,0, 19,25, 19,50, 19,75, 20,0, 20,25, 20,50, 20,75, 21,0, 21,25, 21,50, 21,75, 22,0, 22,25, 22,50, 22,75, 23,0, 23,25, 23,50, 23,75, 24,0, 24,25, 24,50, 24,75 или 25,0 мг/кг.

В одном варианте осуществления антитело к С5 вводится 1 раз в неделю, 2 раза в неделю, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю или 1 раз в день. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводится 2 раза в день. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводится 1 раз в 2 недели, 1 раз в 3 недели, 1 раз в 4 недели, 2 раз в 5 недель, 1 раз в 6 недель, 1 раз в 7 недель, 1 раз в 8 недель, 1 раз в 9 недель, 1 раз в 10 недель, 1 раз в 11 недель или 1 раз в 12 недель. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводится в нагрузочной дозе в 1-й день, затем в другой поддерживающей дозе в 15-й день и каждые 8 недель после этого.

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа пациенту вводится антитело к С5 в количестве и с частотой, которые обеспечивают минимальную концентрацию свободного С5. В одном варианте осуществления антитело к С5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного С5 на уровне 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 мкг/мл или меньше. В другом варианте осуществления антитело к С5 вводится пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают концентрацию свободного С5 от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше.

В некоторых вариантах осуществления пациенты, получавшие лечение в соответствии со способами, описанными в данном изобретении, были вакцинированы против менингококковых инфекций за 3 года до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. В одном варианте осуществления пациенты, которые начинают лечение менее чем через две недели после введения менингококковой вакцины, получают лечение соответствующими профилактическими антибиотиками в течение двух недель после вакцинации. В другом варианте осуществления пациенты, получающие лечение в соответствии с со способами, описанными в данном изобретении, вакцинированы против менингококковых серотипов А, С, Y, W135 и/или В.

#### Результаты.

В некоторых вариантах осуществления лечение МG включает нормализацию или улучшение одного или нескольких симптомов, ассоциированных с МG. Симптомы, ассоциированные с МG, включают мышечную слабость и утомляемость. Мышцы, которые в первую очередь поражаются в результате МG, включают мышцы, которые контролируют движение глаз и век, выражение лица, жевание, речь, глотание, дыхание, движения шеи и движения конечностей.

В некоторых вариантах осуществления лечение МG включает улучшение клинического маркера прогрессирования МG. Эти маркеры включают в себя баллы по шкале МG-ADL, тяжесть заболевания по шкале QMG, MGC, NIF, форсированную жизненную емкость, состояния после вмешательства MGFA и другие показатели качества жизни. В некоторых вариантах осуществления МG-ADL является основной оценкой для измерения улучшения состояния МG.

МG-ADL представляет собой опросник из 8 пунктов, который фокусируется на соответствующих симптомах и функциональных характеристиках повседневной активности (ADL) у субъектов с МG (табл. 3). 8 пунктов МG-ADL были получены из симптомно-ориентированных компонентов первоначального QMG из 13 пунктов для оценки нетрудоспособности, вторичной по отношению к ухудшению со стороны глаз (2 пункта), бульбарных симптомов (3 пункта), дыхательных симптомов (1 пункт) и крупной моторики или конечностей (2 пункта), связанному с эффектами МG. В этом инструменте функционального статуса каждый ответ оценивается от 0 (нормальный) до 3 (наиболее тяжелый). Диапазон общей оценки МG-ADL составляет 0-24. Клинически значимое улучшение МG-ADL пациента в одном варианте осуществления представляет собой, например, снижение оценки на 3 или более баллов после 26 недель лечения.

Текущая система оценки QMG состоит из 13 пунктов: со стороны глаз (2 пункта), лица (1 пункт), бульбарных симптомов (2 пункта), крупной моторики (6 пунктов), осевых симптомов (1 пункт) и дыхательных симптомов (1 пункт); каждая из них оценивалась от 0 до 3 баллов, при этом 3 балла были соответствовали наиболее тяжелому состоянию (табл. 4). Диапазон общей оценки QMG составляет 0-39. Система оценки QMG представляет собой объективную оценку терапии МG и основана на количественном тестировании индикаторных групп мышц. Рабочая группа MGFA рекомендовала использовать оценку QMG в проспективных исследованиях терапии МG (Benatar, M. et al., Muscle Nerve, 45:909-17, 2012). Клинически значимое улучшение QMG пациента в одном варианте осуществления представляет собой, например, снижение оценки на 5 или более баллов после 26 недель лечения.

## Профиль MG-ADL

Пункты	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Балл (0, 1, 2, 3)
1. Разговор	Норма	Прерывистая невнятная или гнусавая речь	Постоянная невнятная или гнусавая речь, но может быть и понятной	Речь, сложная для понимания	
2. Жевание	Норма	Утомляемость от твердой пищи	Утомляемость от мягкой пищи	Желудочный зонд	
3. Глотание	Норма	Редкий эпизод застревания в горле	Частые случаи застревания в горле, требующие изменения питания	Желудочный зонд	
4. Дыхание	Норма	Одышка при напряжении	Одышка в покое	потребность в аппарате искусственной вентиляции легких	
5. Нарушение способности чистить зубы или расчесывать волосы	Нет	Дополнительные усилия, но не требуются периоды отдыха	Необходимые периоды отдыха	Невозможно выполнить одну из этих функций	
6. Нарушение способности встать со стула	Нет	Незначительная, иногда с помощью рук	Умеренная, всегда с помощью рук	Тяжелая, требуется помощью	
7. Двоение в глазах	Нет	Происходит, но не ежедневно	Ежедневно, но не постоянно	Постоянно	
8. Опускание век	Нет	Происходит, но не ежедневно	Ежедневно, но не постоянно	Постоянно	

Балл тяжести заболевания по шкале QMG  
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ФОРМА ТЕСТИРОВАНИЯ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Имя пациента: \_\_\_\_\_ № пациента: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_  
 № MR: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_ Пол: \_\_\_\_\_ Рост (дюймы): \_\_\_\_\_ Масса тела (кг): \_\_\_\_\_  
 Оценщик: \_\_\_\_\_ Доминирующая рука: \_\_\_\_\_ Доминирующая нога: \_\_\_\_\_ Время исследования: \_\_\_\_\_  
 Антихолинэстеразное вещество: \_\_\_\_\_  
 Комментарий: \_\_\_\_\_

<u>СЛАБОСТЬ ПО ИССЛЕДУЕМЫМ ПУНКТАМ</u>	<u>ОТСУТСТВУЕТ</u>	<u>СЛАБАЯ</u>	<u>УМЕРЕННАЯ</u>	<u>СИЛЬНАЯ</u>	<u>БАЛЛ</u>
	<u>Г</u>			<u>Я</u>	
<b>СТЕПЕНЬ</b>	0	1	2	3	
Двоение в глазах (при взгляде сбоку) сек.	60	11-59	1-10	Спонтанное	
Птоз (при взгляде вверх) сек.	60	11-59	1-10	Спонтанное	
Мышцы лица	Нормальное закрытие век	Полное, слабое, некоторое сопротивление	Полное, без сопротивления	Неполное	
Глотание 4 унции вода (1/2 стакана)	Нормальное	Минимальное покашливание или першение в горле	Сильное покашливание, удушье или носовое срыгивание.	Неспособность глотать (тест не проводился)	
Речь после вслух счета от 1 до 50 (начало дизартрии)	Отсутствует при № 50	Дизартрия при №30-49	Дизартрия при №10-29	Дизартрия при №9	
Правая рука в вытянутом состоянии (90°, в положении сила) сек.	240	90-239	10-89	0-9	
Левая рука в вытянутом состоянии (90°, в положении сила) сек.	240	90-239	10-89	0-9	
Форсированная жизненная емкость легких	>80%	65-79%	50-64%	<50%	
Захват правой рукой: мужчина (кг) : женщина	>45 >30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
Захват левой рукой: мужчина (кг) : женщина	>35 >25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4	
Приподнятая голова (45%, в положении лежа на спине) сек.	120	30-119	1-29	0	
Правая нога в вытянутом состоянии (45-50%, в положении лежа на спине) сек.	100	31-99	1-30	0	
Левая нога в вытянутом состоянии (45-50%, в положении лежа на спине) сек.	100	31-99	1-30	0	

Общий балл MG.

MGC представляет собой валидированный инструмент оценки для измерения клинического статуса субъектов с MG (16). MGC оценивает 10 важных функциональных областей, наиболее часто поражаемых MG, и шкалы взвешиваются по клинической значимости, которая включает результаты, сообщаемые субъектами (табл. 5; Bums, T. et al., Muscle Nerve, 54:1015-22, 2016). MGC назначают во время скрининга, 1-й день, 1-4-, 8-, 12-, 16-, 20- и 26-я недели или ET (1-6-, 8-, 10-, 12-, 14- и 17-й визиты или ET). Клинически значимое улучшение MGC пациента в одном варианте осуществления представляет собой, например, снижение оценки на 3 или более баллов после 26 недель лечения.

Таблица 5

## Комбинированная шкала MG

Птоз, при взгляде вверх (PE)	> 45 секунд	0	11-45 секунд	1	1-10 секунд	2	Незамедлительно	3
Двоение в глазах, при взгляде сбоку, слева или справа (PE)	> 45 секунд	0	11-45 секунд	1	1-10 секунд	2	Незамедлительно	4
Закрытие глаз (PE)	Нормальное	0	Легкая слабость (можно открыть с усилием)	0	Умеренная слабость (легко открываются)	1	Сильная слабость (неспособность держать глаза закрытыми)	2
Разговор (Pt)	Нормальный	0	Прерывистая невнятная или гнусавая речь	2	Постоянная невнятная или гнусавая речь, но может быть и понятной	4	Речь, сложная для понимания	6

Жевание (Pt)	Нормальное	0	Утомляемость от твердой пищи	2	Утомляемость от мягкой пищи	4	Желудочный зонд	6
Глотание (Pt)	Нормальные	0	Редкий эпизод застревания в горле	2	Частый эпизоды (изменение питания)	5	Желудочный зонд	6
Дыхание	Нормальное	0	SOB при напряжении	2	SOB в покое	4	Потребность в искусственной вентиляции легких	9
Сгибание/разгибание шеи (наиболее слабый PE)	Нормальное	0	Легкое	1	Умеренное (~50% слабого состояния +/-15%)	3	Сильная	4
Абдукция плеча (PE)	Нормальная	0	Легкая	2	Умеренная (~50% слабого состояния +/-15%)	4	Сильная	5
Сгибание бедра	Нормальное	0	Легкое	2	Умеренное (~50% слабого состояния +/-15%)	4	Сильное	5
		0		15		33		50

Обновленная шкала оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов (MG-QOL15g) представляет собой инструмент оценки качества жизни, связанного со здоровьем, специфический для пациентов с MG (табл. 6). MG-QOL15g была разработана для предоставления информации о восприятии пациентами нарушений и нетрудоспособности, определения степени переносимости проявлений болезни, а также для легкого применения и интерпретации. MG-QOL15g заполняется пациентом. Более высокие баллы указывают на более высокую степень и неудовлетворенность дисфункцией, связанной с MG. Клинически значимое улучшение MG-QOL15 у пациента представляет собой снижение баллов после 26 недель лечения.

Таблица 6

Обновленная шкала MG-QOL15g

Пожалуйста, укажите, насколько правдивым было каждое утверждение (за)	Совсем нет 0	В некоторой степени 1	Очень сильно 2
	1. Я расстроен из-за моей MG		
2. У меня имеются проблемы с глазами из-за моей MG (например, двоение в глазах)			
3. У меня имеются проблемы с питанием из-за моей MG			
4. Я ограничил свою социальную активность из-за моей MG			
5. Моя MG ограничивает мою способность получать удовольствие от хобби и развлечений			
6. У меня проблемы с удовлетворением потребностей моей семьи из-за моей MG			
7. Я приходится строить планы с учетом моей MG			
8. Меня беспокоит ограничения в выполнении моей работы (включая работу дома) из-за моей MG			
9. Мне трудно говорить из-за моей MG			
10. Я потерял некоторую личную независимость из-за моей MG (например, вождение, покупки, выполнение поручений)			
11. Я подавлен из-за моей MG			
12. У меня проблемы с ходьбой из-за MG			
13. У меня проблемы с передвижением по общественным местам из-за моей MG			
14. Я чувствую себя потрясенным из-за своей MG			
	Общий балл по шкале MGQOL-R		

Опросник нервного утомления QOL представляет собой надежный и валидированный краткий опросник утомления из 19 пунктов, заполняемый субъектом или пациентом. Более высокие баллы указывают на более высокое утомление и большее влияние MG на деятельность (табл. 7; Gershon, R. et al.,

Qual. Life Res., 21:475-86, 2012). Клинически значимое улучшение показателя нервного утомления пациента QoL отражается в снижении показателя после 26 недель лечения.

Таблица 7

## Шкала нервного утомления QOL

	В последние 7 дней...	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
NQFTG13	Я чувствовал себя изнеможенным	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG11	Я чувствовал, что у меня нет энергии	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG15	Я чувствовал себя утомленным	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG06	Я был слишком уставшим, чтобы делать мои домашние дела	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG07	Я был слишком уставшим, чтобы выйти из дома	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG10	Я был разочарован из-за того, что был слишком уставшим, чтобы делать то, что хотел делать	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG14	Я чувствовал себя уставшим	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG02	Мне пришлось ограничивать мою социальную активность из-за того, что я устал	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG01	Мне нужна была помощь в выполнении моих обычных дел из-за моей усталости	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG03	В течение дня я нуждался во сне	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG04	Я испытывал сложности с началом чего-либо, поскольку был слишком уставшим	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG05	Я испытывал сложности с окончанием чего-либо, поскольку был слишком уставшим	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG08	Я слишком устал, чтобы сделать небольшую прогулку	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG09	Я был слишком уставшим, чтобы поесть	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG12	Я так устал, что мне нужно было отдохнуть днем	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG16	Я чувствовал себя слабым во всем	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG17	Мне нужна была помощь в выполнении моих обычных дел из-за слабости	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG18	Мне пришлось ограничивать мою социальную активность из-за того, что я был физически слаб	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG20	Мне приходилось заставлять себя вставать и что-то делать, потому что я был физически слишком слаб	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D-5L) представляет собой опросник по самооценке QoL, связанный со здоровьем (фиг. 3А, 3В и 3С). EQ-5D-5L состоит из двух страниц: описательной шкалы EQ-5D (фиг. 3В) и визуально-аналоговой шкалы EQ (EQ VAS) (фиг. 3С). Шкала измеряет качество жизни по пятикомпонентной шкале, включая подвижность, уход за собой, обычную активность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессию. Каждый уровень оценивается по шкале, которая описывает степень проблем в этой области (например, у меня нет проблем с хождением, небольшие проблемы, уме-

ренные проблемы, серьезные проблемы или я не могу ходить). Пациента просят указать состояние его/ее здоровья, отметив поле рядом наиболее подходящим утверждением в каждом из пяти измерений. Это решение приводит к получению однозначного числа, которое выражает уровень, выбранный для этого измерения. Цифры пяти измерений можно объединить в пятизначное число, которое описывает состояние здоровья пациента. Клинически значимое улучшение EQ-5D пациента отражается в снижении баллов в каждой категории после 26 недель лечения. Этот инструмент также имеет шкалу общего состояния здоровья (EQ VAS), где оценщик выбирает число от 1 до 100, чтобы описать состояние своего здоровья, при этом 100 представляет собой наилучшее из возможных значений. EQ VAS регистрирует самооценку здоровья пациента по вертикальной визуальной аналоговой шкале, где конечные точки помечены как "Лучшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить" и "Наихудшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить". VAS может использоваться в качестве количественного показателя оценки состояния здоровья, отражающей собственное мнение пациента. Клинически значимое улучшение EQ VAS пациента отражается в увеличении баллов после 26 недель лечения. Конвергентная валидность была продемонстрирована корреляцией между EQ-5D-5L и измерениями опросников Всемирной организации здравоохранения 5 ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ) (см. Janssen, M. et al., Qual. Life Res., 22:1717-27, 2013). Подход на основе EQ-5D-5L является надежным, средняя надежность повторного тестирования с использованием межклассовых коэффициентов со средним значением 0,78 и 0,73 (Brooks, R., Health Policy, 37:53-72, 1996; Chaudhury, C. et al., Biochemistry, 45:4983-90, 2006).

Субъекты с прогрессированием тяжелой формы MG могут страдать от потенциально смертельных респираторных осложнений, включая значительную слабость дыхательных мышц. Дыхательная функция тщательно контролируется на наличие дыхательной недостаточности у субъектов MG, и дыхательная поддержка аппаратами ИВЛ рекомендуется в случае последовательного снижения серийных измерений форсированной жизненной емкости легких (FVC) или NIF, нарушения целостности верхних дыхательных путей (сложность обработки секретов из ротовой полости, глотания и т.д. или разговора) или на фоне возникающей дыхательной недостаточности. Оценка FVC в виде одного из пунктов тестирования в QMG выполняется, когда выполняется оценка QMG. Оценка NIF выполнялся с использованием измерителя NIF.

Клиническое состояние MG оценивается с помощью состояния после вмешательства MGFA (MGFA-PIS). Можно оценить изменение категорий статуса "Улучшение", "Без изменений", "Ухудшение", "Обострение" и "Смерть от MG", а также минимальное проявление (MM) (табл. 8).

Таблица 8

MGFA-PIS	
Полная стабильная ремиссия (CSR)	Пациент не имел симптомов или признаков MG в течение по меньшей мере 1 года и не получал лечения по поводу MG за это время. При тщательном осмотре специалистом по оценке нервно-мышечных заболеваний не наблюдается слабости ни в одной мышце. Изолированная слабость при закрытии век является допустимой.
Фармакологическая ремиссия (PR)	Те же критерии, что и для CSR, за исключением того, что пациент продолжает принимать какую-либо форму терапии по поводу MG. Пациенты, принимающие ингибиторы холинэстеразы, исключены из этой категории, потому что их применение предполагает наличие слабости.
Минимальные проявления (MM)	Пациент не имеет симптомов функциональных ограничений со стороны MG, но имеет некоторую слабость при осмотре некоторых мышц. Этот класс признает, что некоторые пациенты, которые в противном случае соответствуют определению CSR или PR действительно имеют слабость, которую можно обнаружить только при тщательном осмотре.
MM-0	Пациент не получал лечения по поводу MG в течение по меньшей мере 1 года.

MM-1	Пациент продолжает получать определенную форму иммуносупрессии в той или иной форме, но без ингибиторов холинэстеразы или другой симптоматической терапии.
MM-2	Пациент получал только низкие дозы ингибиторов холинэстеразы (<120 мг пиридостигмина/день) в течение по меньшей мере 1 года.
MM-3	Пациент получал ингибиторы холинэстеразы или другую симптоматическую терапию и некоторые формы иммуносупрессии в течение последнего года.
Изменение статуса Улучшение (I)	Существенное уменьшение клинических проявлений перед лечением или устойчивое существенное сокращение приема лекарственных средств для лечения MG, как определено в протоколе. В проспективных исследованиях это должно быть определено как конкретное снижение оценки по шкале QMG.
Без изменений (U)	Отсутствие существенных изменений в клинических проявлениях перед лечением или снижение приема лекарственных средств для лечения MG, как определено в протоколе. В проспективных исследованиях это следует определять с точки зрения максимального изменения оценки QMG.
Ухудшение (W)	Существенное повышение клинических проявлений перед лечением или
Обострение (E)	повышение приема лекарственных средств для лечения MG, как определено в протоколе. В проспективных исследованиях это должно быть определено как конкретное повышение оценки по шкале QMG.
Смерть в результате MG (D MG)	Пациенты, которые соответствовали критериям CSR, PR или MM, но у которых впоследствии появились клинические результаты выше допустимых по этим критериям. Пациенты, умершие от MG, осложнений терапии MG или в течение 30 дней после тимэктомии. Укажите причину (см. таблицу заболеваемости и смертности).

У пациентов, которым вводили равулизумаб, наблюдалось снижение по шкале MG-ADL. В некоторых вариантах осуществления субъекты имеют начальное значение по шкале MG-ADL более 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления субъекты имеют начальное значение MG-ADL более 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 баллов. В некоторых вариантах осуществления после курса лечения равулизумабом оценка по шкале MG-ADL субъекта снижается до менее 6 баллов. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале MG-ADL снижается на по меньшей мере 1 балл, по меньшей мере 2 балла, по меньшей мере 3 балла, по меньшей мере 4 балла, по меньшей мере 5 баллов, по меньшей мере 6 баллов, по меньшей мере 7 баллов, по меньшей мере 8 баллов, по меньшей мере 9 баллов, по меньшей мере 10 баллов, по меньшей мере 11 баллов, по меньшей мере 12 баллов, по меньшей мере 13 баллов, по меньшей мере 14 баллов, по меньшей мере 15 баллов, по меньшей мере 16 баллов, по меньшей мере 17 баллов, по меньшей мере 18 баллов, по меньшей мере 19 баллов, по меньшей мере 20 баллов, по меньшей мере 21 балл, по меньшей мере 22 балла, по меньшей мере 23 балла или по меньшей мере 24 балла после лечения равулизумабом. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале MG-ADL у пациента снижается на по меньшей мере 1 балл после курса лечения равулизумабом. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале MG-ADL у пациента снижается на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 балла после курса лечения равулизумабом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления курс лечения равулизумабом длится 26 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления курс лечения длится 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 недель или больше. В некоторых вариантах осуществления курс лечения длится более 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156 или 182 недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления курс лечения длится более 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 и более лет. В некоторых вариантах осуществления курс лечения длится до конца жизни субъекта.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления во время курса лечения один или несколько симптомов или баллов, ассоциированных с MG, улучшаются в течение курса лечения и поддерживаются на улучшенном уровне на протяжении всего лечения. Оценка по шкале MG-ADL может улучшиться, например, после 26 недель лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывается с C5, а затем оставаться на улучшенном уровне в течение всего периода лечения, который составляет 52 недели лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывается с C5. Одним из

примеров терапевтического антитела, связывающегося с C5, является равулизумаб.

В некоторых вариантах осуществления первый признак улучшения наступает через 26 недель лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывается с C5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первый признак улучшения наступает между 1- и 26-й, 26- и 52-й, 52- и 78-й, 78- и 104-й, 104- и 130-й, 130- и 156-й, 156- и 182-й или 182- и 208-й неделями лечения терапевтическим антителом, которое специфически связывается с C5. В некоторых вариантах осуществления первый признак улучшения проявляется на 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-, 29-, 30-, 31-, 32-, 33-, 34-, 35-, 36-, 37-, 38-, 39-, 40-, 41-, 42-, 43-, 44-, 45-, 46-, 47-, 48-, 49-, 50-, 51-, 52-, 78-, 104-, 130-, 156- или 182-й неделе.

В некоторых вариантах осуществления MG включает рефрактерную gMG. В некоторых вариантах осуществления рефрактерная gMG характеризуется как включающая субъектов или пациентов, характеризующихся положительными результатами по связыванию аутоантител с AChR, которые продолжают демонстрировать выраженную общую слабость или бульбарные признаки и симптомы MG при получении текущих стандартов лечения миастении гравис, таких как терапия ингибитором холинэстеразы и IST или которым требуется хронический плазмаферез или хроническое введение IVIg для поддержания клинической стабильности. В некоторых вариантах осуществления рефрактерная gMG характеризуется как включающая субъектов или пациентов, которые продолжают демонстрировать выраженную общую слабость или бульбарные признаки и симптомы миастении гравис при получении текущих стандартов лечения MG, таких как терапия ингибитором холинэстеразы и IST или которым требуется хронический плазмаферез или хроническое введение IVIg для поддержания клинической стабильности.

Наборы и единичные лекарственные формы.

В данном изобретении также предложены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию, содержащую антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, такой как равулизумаб, и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в предыдущих способах. Наборы также могут необязательно содержать инструкции, например, содержащие графики введения, позволяющие практикующему врачу (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить содержащуюся в них композицию для введения композиции пациенту, имеющему MG. Набор также может содержать шприц.

Наборы могут необязательно содержать несколько упаковок однодозных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента для однократного введения в соответствии со способами, приведенными выше. Инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической(их) композиции(ий), также могут быть включены в наборы. Набор может содержать один или несколько предварительно наполненных шприцев, содержащих некоторое количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

Следующие ниже примеры являются лишь иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом, поскольку многие вариации и эквиваленты станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего изобретения. Содержание всех ссылок, записей в Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, процитированных в настоящей заявке, явно включено в данное изобретение посредством ссылки.

### Примеры

Пример. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы для оценки безопасности и эффективности равулизумаба у взрослых пациентов с генерализованной миастенией, ранее не получавших ингибитор комплемента.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы проводится для оценки безопасности и эффективности равулизумаба, вводимого с помощью внутривенной (в/в) инфузии взрослым пациентам с gMG. Схема исследования ALXN1210-MG-306 представлена на фиг. 1.

#### 1. Обоснование исследования.

Равулизумаб специфически связывается с концевым компонентом комплемента (C5) человека с высокой аффинностью, ингибируя ферментативное расщепление C5 и тем самым предупреждая образование провоспалительных/протромботических продуктов активации комплемента, C5a, и цитолитического и провоспалительного/протромботического мембраноатакующего комплекса, C5b-9, которые отвечают за опосредованное антителами разрушение NMJ, потерю рецепторов ацетилхолина и нарушение нервно-мышечной передачи, ассоциированной с gMG. Экулизумаб одобрен для лечения, например, gMG под торговым названием Soliris®.

Аналогично экулизумабу, равулизумаб также обеспечивает практически немедленное и полное ингибирование C5, однако равулизумаб дополнительно обеспечивает устойчивое ингибирование комплемента в течение длительного интервала введения дозы; он был специально разработан (и впоследствии было доказано), что он имеет увеличенный период полужизни по сравнению с экулизумабом. Таким образом, равулизумаб требует менее частых инфузий (1 раз в 8 недель [1 р./8 нед.]), чем экулизумаб (инфузии 1 раз в 2 недели [1 р./2 нед.]). Учитывая, что gMG является хроническим заболеванием, требующим значительного лечения, относительное удобство режима введения дозы равулизумаба может повысить

удовлетворенность пациентов и приверженность лечению и, в конечном итоге, привести к улучшению результатов в отношении состояния здоровья.

Улучшенный фармакокинетический (PK)/фармакодинамический профиль равулизумаба с меньшим количеством остаточных концентраций PK, чем у экулизумаба, может улучшить терапевтическую эффективность при сохранении профиля безопасности, аналогичного профилю безопасности экулизумаба. Режим введения дозы 1 р./8 нед. сводит к минимуму риск неполного ингибирования комплемента. Частота инфузий относительно невысока (6 инфузий в год) (фиг. 2), что дает возможность улучшить качество жизни (QoL) за счет меньшего количества пропущенных дней по работе или по учебе, лучшей приверженности лечению и большей доступности. Для равулизумаба предложено удобное введение дозы и немедленное начало действия с эффективным и полным ингибированием терминального комплекса комплемента в конце первой инфузии. Режим введения дозы равулизумаба был оптимизирован для уменьшения различий в воздействии во всем диапазоне массы тела взрослого за счет использования парадигмы введения дозы на основе массы тела, которая обеспечивает немедленное, полное и устойчивое ингибирование C5 в течение всего интервала введения дозы. Таким образом, равулизумаб сводит к минимуму риск воспаления, включая рекрутинг C5a и активацию воспалительных клеток, а также прямое повреждение двигательной нервной концевой пластинки, вызванное комплексом МАК (Kusner, L. et al., Expert Rev. Clin. Immunol., 4:43-52, 2008).

## 2. Оценка риска и пользы.

Равулизумаб предоставляет пациентам и врачам возможность менее частого введения дозы, что обеспечивает больший доступ к уходу для тех пациентов, которые могут не начинать лечение экулизумабом, могут прекратить прием экулизумаба вследствие частоты приема или которые в настоящее время получают экулизумаб 1 раз в 2 недели.

### *Neisseria meningitides*.

Повышенная восприимчивость к инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), представляет собой известный риск, ассоциированный с ингибированием комплемента. Основной риск, ассоциированный с равулизумабом, представляет собой риск менингококковых инфекций. Специальные меры по снижению риска используются для устранения этого риска, как описано в данном изобретении.

### Иммуногенность.

Введение любого терапевтического белка, включая равулизумаб, может вызывать иммуногенный ответ, потенциально приводящий к образованию антител против лекарственного средства (ADA). Спектр потенциальных клинических последствий может включать тяжелые реакции типа гиперчувствительности и снижение эффективности (нейтрализация PK и/или PD) вследствие образования нейтрализующего ADA (Casadevall, N. et al., N. Engl. J. Med., 346:469-75, 2002; Li, J. et al., Blood, 98:3241-8, 2001).

Из 261 пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), которые получали лечение равулизумабом в клинических исследованиях равулизумаба для в/в введения, у 1 пациента образовались ADA в ходе лечения. Образовавшиеся в ходе лечения ADA наблюдались у 3 здоровых субъектов, получавших равулизумаб подкожно (п/к), и у 1 здорового субъекта, получавшего равулизумаб в/в, в исследовании ALXN1210-HV-104. Все положительные значения титров ADA были низкими и отрицательными в отношении перекрестной реактивности экулизумаба. Не было очевидного влияния иммуногенности на PK или PD равулизумаба.

Мониторинг иммуногенности для этого исследования проводили, как описано в табл. 10 и 11 и как описано в других случаях в данном изобретении.

### Местные и системные реакции.

Белковые препараты, вводимые в/в, могут вызвать местные (реакции в месте введения) и системные реакции (реакции, ассоциированные с инфузией). Реакции в месте введения представляют собой реакции, локализованные в месте в/в введения лекарственного средства, и могут включать такие реакции, как эритема, зуд и синяки.

Ассоциированные с инфузией реакции представляют собой реакции, которые носят системный характер и могут быть иммунными или неиммунно-опосредованными, как правило, происходящими в течение нескольких часов после введения лекарственного средства. Иммуноопосредованные реакции могут включать аллергические реакции (например, анафилаксию), тогда как неиммуноопосредованные реакции неспецифичны (например, головная боль, головокружение, тошнота). Мониторинг этих реакций проводится как часть обычных оценок безопасности для данного исследования, описанных в данном изобретении.

## 3. Цели.

Основной целью исследования является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основе улучшения профиля шкалы MG-ADL. Вторичной целью исследования является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основе улучшения общего балла по шкале QMG.

Исследовательские цели этого исследования следующие:

(1) оценить PK/PD и иммуногенность равулизумаба при лечении gMG на протяжении всего исследования;

(2) оценить эффективность равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основе частоты госпитализации по любой причине или клиническое ухудшение;

(3) оценить эффективность равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основе показателей улучшения качества жизни; и

(4) оценить эффективность равулизумаба при лечении gMG на основе других конечных точек эффективности на протяжении всего исследования.

Целью исследования безопасности является характеристика общей безопасности равулизумаба при лечении gMG.

#### 4. Конечные точки.

Первичной конечной точкой эффективности исследования является изменение общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным значением на 26-й неделе рандомизированного контролируемого периода.

Вторичной конечной точкой эффективности исследования является изменение общего балла по шкале QMG по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе.

Исследовательские конечные точки эффективности исследования включают следующее:

изменение концентрации равулизумаба в сыворотке крови в динамике;

изменение концентрации свободного C5 в сыворотке крови в динамике;

частота возникших в результате лечения антител к лекарственному средству в динамике;

частота госпитализаций по любой причине или клинических ухудшений в течение 26 недель рандомизированного контролируемого периода;

изменение по сравнению с исходным уровнем балла по обновленной 15-компонентной шкале показателя качества жизни при миастении гравис (MG-QOL15r) на 26-й неделе;

изменение по сравнению с исходным уровнем показателя нервного утомления QOL на 26-й неделе;

улучшение на по меньшей мере 3 балла общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе;

улучшение на по меньшей мере 5 балла общего балла по шкале QMG по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе;

изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале комбинированной оценки миастении гравис (MGC) на 26-й неделе;

шкала состояния после вмешательства (PIS) Американского фонда миастении гравис (MGFA) на 26-й неделе;

изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D-5L) на 26-й неделе.

Конечными точками безопасности этого исследования являются

(1) частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в динамике; и

(2) отклонения от исходного уровня показателей жизненно важных функций и лабораторных оценок.

Цели и конечные точки исследования представлены в табл. 9 в данном изобретении.

Таблица 9

Цели и конечные точки исследования ALXN1210-MG-306

Цели	Конечные точки
<b>Первичные</b>	
Оценить эффективность равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основе улучшения профиля оценки по шкале повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL).	Изменение общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе рандомизированного контролируемого периода.
<b>Вторичные</b>	
Оценить эффективность равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основании улучшения по шкале общей количественной оценки миастении гравис (QMG).	Изменение общего балла по шкале QMG по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе.
<b>Исследовательские</b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить PK/PD и иммуногенность равализумаба при лечении gMG на протяжении всего исследования.</li> <li>• Оценить эффективность равализумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основании частоты госпитализаций по любой причине или клинического ухудшения.</li> <li>• Оценить эффективность равализумаба по сравнению с плацебо при лечении gMG на основе показателей улучшения качества жизни.</li> <li>• Оценить эффективность равализумаба при лечении gMG на основе других конечных точек эффективности на протяжении всего исследования.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение концентрации равализумаба в сыворотке крови в динамике.</li> <li>• Изменение концентрации свободного C5 в сыворотке крови в динамике.</li> <li>• Частота возникших в результате лечения антител к лекарственному средству в динамике.</li> <li>• Частота госпитализаций по любой причине или клинических ухудшений в течение 26 недель рандомизированного контролируемого периода.</li> <li>• Изменение по сравнению с исходным уровнем балла по обновленной 15-компонентной шкале показателя качества жизни при миастении гравис (MG-QOL15r) на 26-й неделе.</li> <li>• Изменение по сравнению с исходным уровнем показателя нервного утомления QOL на 26-й неделе.</li> <li>• Улучшение на по меньшей мере 3 балла общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе.</li> <li>• Улучшение на по меньшей мере 5 балла общего балла по шкале QMG по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе.</li> <li>• Изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале комбинированной оценки миастении гравис (MGC) на 26-й неделе.</li> <li>• Шкала состояния после вмешательства (PIS) Американского фонда миастении гравис (MGFA) на 26-й неделе.</li> <li>• Изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D-5L) на 26-й неделе.</li> </ul>
<b>Безопасность</b>	
<p>Охарактеризовать общую безопасности равализумаба при лечении gMG.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в динамике.</li> <li>• Изменения показателей жизненно важных функций и лабораторных оценок по сравнению с исходным уровнем.</li> </ul>

#### 5. Общий дизайн.

ALXN1210-MG-306 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование 3 фазы с параллельными группами для оценки безопасности и эффективности равализумаба для лечения пациентов с gMG. Схема исследования ALXN1210-MG-306 представлена на фиг. 1. Примерно 160 подходящих пациентов стратифицировали по региону (Северная Америка, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион и Япония) и рандомизировали 1:1 в 1 из 2 групп лечения:

- (1) инфузия равализумабом; или
- (2) инфузия плацебо.

В этом исследовании было 3 периода: период скрининга, период рандомизированного контроля и открытый расширенный (OLE) период.

После 26-недельного рандомизированного контролируемого периода и оценок на 183-й день (26-я неделя) пациенты в группе плацебо получали маскированную ударную дозу равализумаба, а пациенты в группе равализумаба получали маскированную дозу равализумаба на уровне 900 мг. Начиная с

28-й недели, все пациенты начинали прием открытых поддерживающих доз равулизумаба 1 р./8 недель. Для пациентов в группе равулизумаба выбирали маскированную дозу равулизумаба в на уровне 900 мг для обеспечения полного ингибирования C5 до следующей запланированной поддерживающей дозы на 28-й неделе (197-й день).

Через восемь недель после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства все включенные в исследование пациенты возвращались для визита в конце исследования (EOS) (30-й визит) на 132-й неделе ( $\pm 2$  дня), во время которого проводили окончательные оценки исследования. Если пациент покидал исследование или завершал исследование раньше (до 29-го визита; 124-я неделя), например, если равулизумаб был зарегистрирован или одобрен (в соответствии с правилами страны) до 29-го визита, пациенту рекомендовалось вернуться для визит для досрочного прекращения (ET)/EOS через 8 недель ( $\pm 2$  дня) после дня введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, во время которого проводили окончательные запланированные оценки безопасности, описанные в данном изобретении. Предпринимались попытки наблюдения за всеми пациентами в отношении безопасности в течение 8 недель со дня введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Пациенты, которые получают лечение с помощью IST во время скринингового визита, могут продолжать принимать исходные IST в течение рандомизированного контролируемого и OLE периодов. Однако доза IST не должна изменяться, и никакие новые IST не могут быть добавлены или отменены в течение рандомизированного контролируемого периода исследования, если исследователь не сочтет это необходимым с медицинской точки зрения. На протяжении всего исследования разрешается резервная терапия (например, высокие дозы кортикостероидов, плазмаферез/плазмообмен или внутривенное введение иммуноглобулина), если у пациента наблюдается клиническое ухудшение, как определено в протоколе исследования. Резервная терапия, применяемая для конкретного пациента, осуществляется на усмотрение исследователя.

На протяжении всего исследования резервная терапия (например, высокие дозы кортикостероидов, PP/PE или IVIg) разрешается, если у пациента наблюдается клиническое ухудшение, как определено в данном изобретении. Резервная терапия, применяемая для конкретного пациента, осуществляется на усмотрение исследователя.

Первичная конечная точка для этого исследования измеряется на 26-й неделе (183-й день). Конечные точки измеряли и анализировали независимо от резервной терапии. Для тех пациентов, которые завершили исследование, как определено в протоколе, визит EOS определяется как последний визит пациента в течение (до) 2-летнего OLE периода. Включая 8-недельный последующий период исследования безопасности, которое начинается после введения пациентом последней дозы исследуемого лекарственного средства, общая продолжительность исследования для отдельного пациента, по оценкам, составит до 132 недель (с момента включения в исследование до конца последующего периода исследования безопасности). Период активного участия пациентов оценивается в 132 недели (с момента включения в исследование до визита EOS).

Графики проведения мероприятий (SOA) для рандомизированного контролируемого периода и OLE периода представлены в табл. 10 и 11 соответственно.

Скрининговый период (2-4-я недели до 1-го дня).

Во время скринингового визита после получения информированного согласия пациент проходит скрининг на соответствие критериям участия в исследовании посредством анализа истории болезни, демографических данных и лабораторных оценок. Изучение истории болезни включает подтверждение диагноза MG, как определено в критериях включения в данный протокол, анамнез предыдущего лечения/видов терапии MG (например, тимэктомия, IST, включая кортикостероиды, IVIg и PE/PP), анамнез обострения или криза MG, включая продолжительность каждого обострения/криза, лекарственное средство, принимаемое во время каждого обострения/криза, и лечение каждого обострения/криза.

Если все критерии включения и ни один из критериев исключения не соблюдены, пациентов вакцинировали против *N. meningitidis*, если они еще не были вакцинированы за 3 года до их включения в исследование. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения менингококковой вакцины, получали лечение соответствующими пробиотическими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

Если пациент испытывал клиническое ухудшение или криз MG во время скринингового периода, об этом уведомляли спонсора. После обсуждения со спонсором принимали решение о том, может ли пациент продолжить участие в исследовании.

Количество пациентов.

Пациенты проходили скрининг до тех пор, пока не было набрано достаточное количество пациентов для достижения в целом 160 пациентов, примерно по 80 пациентов в группе.

Рандомизация.

Во время рандомизации всех пациентов повторно оценивали в отношении соответствия критериям включения в исследование и исключения из него. Всех вакцинированных пациентов, продолжающих соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения при рандомизации

[1-й день]), и допущенные к рандомизации исследователем, рандомизировали 1:1 в 1 из 2 групп лечения:

- (1) инфузия равулизумаба; или
- (2) инфузия плацебо.

Пациентов рандомизировали централизованно с использованием технологии интерактивного ответа. Рандомизацию стратифицировали по региону (Северная Америка, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион и Япония).

На протяжении всего исследования разрешенная терапия (например, высокие дозы кортикостероидов, РР/РЕ или IVIg) разрешается, когда здоровье пациента может оказаться под угрозой, если не будет проведена резервная терапия (например, в экстренных ситуациях), или если у пациента наблюдается клиническое ухудшение состояния здоровья, как определено в данном протоколе. Резервная терапия, применяемая для конкретного пациента, осуществляется на усмотрение исследователя.

Пациентов информировали о потенциальных признаках и симптомах клинического ухудшения или криза МГ и инструктировали о том, как связаться с исследователем для оценки в течение 48 ч после уведомления исследователя о появлении симптомов. Во время оценочного визита исследователь или его уполномоченное лицо выполняли оценки, как указано в данном протоколе. Исследователь или уполномоченное лицо определяли, соответствует ли пациент определению клинического ухудшения, как определено в данном изобретении, и проводили лечение пациента соответствующим образом.

Первичную конечную точку для этого исследования измеряли на 26-й неделе (183-й день), независимо от резервной терапии.

Пациенты, рандомизированные в группу равулизумаба, получали маскированную нагрузочную дозу равулизумаба в 1-й день, затем маскированные поддерживающие дозы равулизумаба в 15-й день (2-я неделя) и 1 р./8 недель после этого в течение в целом 18 недель лечения. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, получали маскированную дозу плацебо в 1-й день, затем маскированные дозы плацебо в 15-й день (2-я неделя) и 1 раз/8 недель после этого в течение в целом 18 недель. Как равулизумаб, так плацебо вводили внутривенно.

После 26-недельного рандомизированного контролируемого периода и оценок в 183-й день (26-я неделя) пациенты в группе плацебо получали маскированную ударную дозу равулизумаба, и пациенты в группе равулизумаба получали маскированную дозу равулизумаба 900 мг; дозу 900 мг выбирали для обеспечения полного ингибирования С5 до следующей запланированной поддерживающей дозы на 28-й неделе (197-й день). Начиная с 28-й недели, все пациенты начинали прием открытых поддерживающих доз равулизумаба 1 р./8 недель.

OLE период для каждого пациента начинался, когда пациент получал дозу равулизумаба на 26-й неделе (183-й день), и продолжался до 2 лет или до тех пор, пока лекарственное средство не было зарегистрировано или одобрено (в соответствии с правилами конкретной страны), в зависимости от того, что наступит раньше.

График проведения мероприятий по скринингу до конца рандомизированного контролируемого периода показан в табл. 10, а расширенный период показан в табл. 11.

Таблица 10

График проведения мероприятий: отбор до конца рандомизированного контролируемого периода

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период											Клиническое ухудшение <sup>1</sup>		
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13/ЕТ <sup>2</sup>	
Визит исследования	1														
День исследования		Д1	Д8	Д15	Д22	Д29	Д57	Д71	Д85	Д99	Д127	Д155	Д183		
Окно (день)			± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2		
Недели	С -4-ю по -2-ю нед.		Н1	Н2	Н3	Н4	Н8	Н10	Н12	Н14	Н18	Н22	Н26		
Информированное согласие	X														
Оценка критериев включения/исключения	X	X													
Медицинский анамнез	X														
Анамнез МГ	X														

Клиническая классификация MGFA <sup>3</sup>	X	X												
Масса тела	X		X				X			X		X	X	
Рост	X													
Тестирование на наличие HIV- (1 и 2)	X													
Основные показатели жизненно важных функций и пульсоксиметрия <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Физическое обследование	X												X	X
Сокращенное физическое обследование <sup>5</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Сопутствующее лекарственное средство	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нелекарственная терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Статус терапии MG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Статус госпитализации		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательное явление	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-QOL15r	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нервное утомление QOL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-5L	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-ADL <sup>3,6</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
QMG <sup>3,7</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MGC <sup>3,7</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MGFA-PIS <sup>3</sup>		X				X	X		X	X	X	X	X	
C-SSRS Версия на исходном уровне/ версия для скрининга		X												
C-SSRS со времени версии последнего визита									X	X			X	

ЭКГ	X												X	
Ab к AChR	X							X					X	X
Клинические лабораторные исследования <sup>8</sup>	X	X		X				X			X		X	X
Тест на беременность <sup>9</sup>	X	X		X				X			X		X	
PK, свободный C5 <sup>10</sup>			V/P					T/P					T/P	X
ADA <sup>10</sup>			X					X			X		X	X
Вакцина против <i>meningitidis</i> <sup>11</sup>	N	X												
Карта информационного согласия пациента <sup>12</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Рандомизация <sup>13</sup>			X											
Инфузия исследуемого лекарственного средства <sup>14</sup>			X		X			X			X			

<sup>1</sup> Оценка клинического ухудшения выполняется так быстро, как только возможно, в течение 48 ч после уведомления исследователя о появлении симптомов. Дополнительные оценочные визиты планируются по усмотрению исследователя.

<sup>2</sup> Если пациент преждевременно покидает исследование в течение рандомизированного контролируемого периода, проводится визит досрочного прекращения.

<sup>3</sup> См., например, табл. 3.

<sup>4</sup> Основные показатели жизненно важных функций и пульсоксиметрия включают систолическое и диастолическое артериальное давление (миллиметры ртутного столба [мм рт.ст.]), пульсоксиметрию (насыщение кислородом [SO<sub>2</sub>]), частоту сердечных сокращений (ударов/минута) и температуру (градусы Цельсия [°C] или градусы Фаренгейта [°F]). В дни введения дозы основные показатели жизненно важных функций измеряются до введения исследуемого лекарственного средства и после того, как пациент отдохнул в течение по меньшей мере 5 мин.

<sup>5</sup> При необходимости выполняются на основании состояния здоровья пациента и клинического заключения исследователя.

<sup>6</sup> Оценка по шкале повседневной активности при MG (MG-ADL) выполняется надлежащим образом обученным клиническим оценщиком, предпочтительно одним и тем же оценщиком, на протяжении всего исследования. Период отзыва для MG-ADL представляет собой предшествующие 7 дней или с момента последнего визита, если интервал между визитами составляет менее 7 дней.

<sup>7</sup> Если пациент принимает ингибитор холинэстеразы, дозу отменяют за по меньшей мере 10 ч до оценки.

<sup>8</sup> Клинические лабораторные исследования проводятся в центральной лаборатории.

<sup>9</sup> Тесты на беременность проводятся всем пациенткам детородного возраста в указанные сроки. При скрининге проводится тест сыворотки крови на беременность; анализы мочи на беременность выполняются во все другие требуемые временные точки. Отрицательный результат теста мочи требуется перед назначением равулизумаба пациенткам детородного возраста во время указанных визитов. Дополнительные тесты на беременность (моча или сыворотка крови) также могут быть выполнены при любом визите по усмотрению исследователя.

<sup>10</sup> Образцы крови для PK сыворотки крови при исходном уровне концентрации (V) и остаточной концентрации (T) свободного C5 (PD) и ADA собираются перед введением дозы (в течение 30 мин до начала инфузии исследуемого лекарственного средства). Образцы крови при пиковой концентрации (P) для PK/PD образцов сыворотки крови отбирают в течение 30 мин после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства. T-образцы берут через венозный доступ, созданный для инфузии дозы, перед введением дозы. P-образцы берут из противоположной руки пациента без инфузии. В 183-й день (26-я неделя) T-образец считается оценкой рандомизированного контролируемого периода, а P-образец считается оценкой расширенного периода. Все сроки сбора записываются в eCRF. В случае клинического ухудшения, берут образцы крови для анализа PK/PD сыворотки крови и ADA, если в данном изобретении описано дополнительное введение дозы.

<sup>11</sup> Для снижения риска менингококковой инфекции (*N. meningitidis*), всех пациентов вакцинируют против менингококковых инфекций за 3 года до или во время начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения менингококковой вакцины, получали лечение соответствующими профилактическими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

<sup>12</sup> Пациентам предоставляют информационную карту безопасности пациента перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства. При каждом визите в течение исследования исследовательский персонал обеспечивает наличие у пациента информационной карты безопасности пациента.

<sup>13</sup> Всех пациентов, которые продолжают соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения и были допущены к рандомизации исследователем, централизованно рандомизируют с помощью технологии интерактивного ответа (IRT).

<sup>14</sup> Исследуемое лекарственное средство вводят внутривенно путем инфузии после завершения всех других тестов и процедур, за исключением забора крови при пиковой концентрации для PK/PD, свободного C5 и ADA.

Сокращения.

Ab к AChR=антитело к ацетилхолиновому рецептору;

ADA=антитело к лекарственному средству;

V=образец при исходном уровне;

C5=компонент комплемента 5;

C-SSRS=шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS);

Д=день;

ЭКГ=электрокардиограмма;

EQ-5D-5L=Европейский опросник оценки качества жизни;

ET=досрочное прекращение;

HIV=вирус иммунодефицита человека;

MG=миастения гравис;

MG-ADL=профиль шкалы повседневной активности при миастении;

MGC=шкала комбинированной оценки миастении гравис;

MGFA=Американский фонд миастении;

MGFA-PIS=состояние после вмешательства MGFA;

*N. meningitidis*=*Neisseria meningitidis*;

P=образец при пиковой концентрации;

PK/PD=фармакокинетика/фармакодинамика;

QMG=шкала количественной оценки тяжести заболевания при миастении гравис;

QoL=качество жизни;

T=образец при остаточной концентрации;

H=неделя (ли).

Таблица 11

График проведения мероприятий: расширенный период

Период	Открытый расширенный																Клиническое удлинение <sup>3</sup>		
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		29	30
Визит исследования <sup>2</sup>	Д183	Д197	Д211	Д253	Д267	Д281	Д309	Д365	Д421	Д477	Д533	Д533	Д645	Д701	Д757	Д813	Д869	Д925	
Дни исследования <sup>2</sup>																		ET <sup>1</sup> EOS	
Недели	Н26	Н28	Н30	Н36	Н38	Н40	Н44	Н52	Н60	Н68	Н76	Н76	Н92	Н100	Н108	Н116	Н124	Н132	
Окно (день)		± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	
Масса тела		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Основные показатели важных функций и пульсоксиметрия <sup>4</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Физическое обследование																		X	X
Сокращенное физическое обследование <sup>5</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Сопутствующее лекарственное средство		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нелекарственная терапия		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Статус терапии MG		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Статус госпитализации		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

MG-QOL15†		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нервное утомление QOL		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-5L		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-ADL <sup>6,7</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
опь <sup>6,8</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
мд <sup>6,8</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MGFA-PIS <sup>5</sup>					X		X		X		X		X		X		X		X
C-SSRS со времени версии последнего визита					X		X		X		X		X		X		X		X
ЭКГ																			X
Ab к AChR							X		X		X		X		X		X		X
Клинические лабораторные исследования <sup>9</sup>		X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность <sup>10</sup>		X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK, свободный C5 <sup>11</sup>	P	T/P		T/P			T/P	X											
ADA <sup>11</sup>		X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Карта информационного согласия пациента <sup>12</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Инфузия равулизумаба <sup>13</sup>	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Оценка клинического ухудшения выполняется так быстро, как только возможно, в течение 48 ч после уведомления исследователя о появлении симптомов. Дополнительные оценочные визиты планируются по усмотрению исследователя.

<sup>2</sup> Расширенный период начинается с начала введения дозы в 183-й день (26-я неделя).

<sup>3</sup> Если пациент преждевременно покидает исследование в течение расширенного периода, проводится визит досрочного прекращения.

<sup>4</sup> Основные показатели жизненно важных функций и пульсоксиметрия включают систолическое и диастолическое артериальное давление (миллиметры ртутного столба [мм рт.ст.]), пульсоксиметрию (насыщение кислородом [SO<sub>2</sub>]), частоту сердечных сокращений (ударов/минута) и температуру (градусы Цельсия [°C] или градусы Фаренгейта [°F]). В дни введения дозы основные показатели жизненно важных функций измеряются до введения исследуемого лекарственного средства и после того, как пациент отдохнул в течение по меньшей мере 5 мин.

<sup>5</sup> При необходимости выполняются на основании состояния здоровья пациента и клинического заключения исследователя.

<sup>6</sup> См., например, табл. 3.

<sup>7</sup> Оценка по шкале MG-ADL выполняется надлежащим образом обученным клиническим оценщиком, предпочтительно одним и тем же оценщиком, на протяжении всего исследования. Период отзыва для MG-ADL представляет собой предшествующие 7 дней или с момента последнего визита, если интервал между визитами составляет менее 7 дней.

<sup>8</sup> Если пациент принимает ингибитор холинэстеразы, дозу отменяют за по меньшей мере 10 ч до оценки.

<sup>9</sup> Клинические лабораторные исследования проводятся в центральной лаборатории.

<sup>10</sup> Тесты на беременность проводятся всем пациенткам детородного возраста в указанные сроки. При скрининге проводятся тесты сыворотки крови на беременность в 925-й день/ET/EOS; анализы мочи на беременность выполняются во все другие требуемые временные точки. Отрицательный результат теста мочи требуется перед назначением равулизумаба пациенткам детородного возраста во время указанных визитов. Дополнительные тесты на беременность (моча или сыворотка крови) также могут быть выполнены при любом визите по усмотрению исследователя.

<sup>11</sup> Образцы крови для PK сыворотки крови при остаточной концентрации (T) свободного C5 (PD) и ADA собираются перед введением дозы (в течение 30 мин до начала инфузии исследуемого лекарственного средства). Образцы крови при пиковой концентрации (P) для PK/PD сыворотки крови отбирают в течение 30 мин после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства. T-образцы берут через венозный доступ, созданный для инфузии дозы, перед введением дозы. P-образцы берут из противоположной руки пациента без инфузии. В 183-й день (26-я неделя) T-образец считается оценкой рандомизированного контролируемого периода, а P-образец считается оценкой расширенного периода. Все сроки сбора записываются в eCRF. В случае клинического ухудшения, берут образец крови для анализа PK/PD сыворотки крови и ADA, если в данном изобретении описано дополнительное введение дозы.

<sup>12</sup> Пациентам предоставляют информационную карту безопасности пациента перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства. При каждом визите в течение исследования персонал обеспечивает наличие у пациента информационной карты безопасности пациента.

## 6. Стандартные определения протокола.

Таблица 12

Сокращения и определения для исследования и последующего периода наблюдения

Аббревиатура или специальный термин	Объяснение
Ab	Антитело
AChR	Ацетилхолиновый рецептор
AE	Нежелательное явление
aHUS	Атипичный гемолитико-уремический синдром
ANCOVA	Анализ ковариации
AZA	Азатиоприн
BP	Кровяное давление
C5	Белок комплемента 5
C <sub>MAX</sub>	Максимальная концентрация
C <sub>MIN</sub>	Минимальная концентрация
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
C-SSRS	Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета
ЭКГ	Электрокардиограмма
EDC	Электронная система регистрации данных
EIU	Внутриутробное воздействие
EOI	Явление, представляющее интерес
EOS	Конец исследования
EQ-5D	EuroQoL
ET	Досрочное прекращение
EU	Европейский Союз
FAS	Полная выборка для анализа
FVC	Форсированная жизненная емкость легких
GCP	Надлежащая клиническая практика
gMG	Генерализованная миастения гравис
НАНА	Человеческое антитело к человеческому антителу
HCG	Хорионический гонадотропин человека
HR	Частота сердечных сокращений
IB	Брошюра исследователя
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международная конференция по гармонизации

ICU	Отделение интенсивной терапии
IEC	Независимый комитет по вопросам этики
IVIg	Внутривенный иммуноглобулин G
IP	Исследуемое лекарственное средство
IRB	Институциональный наблюдательный совет
IST	Иммуносупрессорная терапия
в/в	Внутривенный
IVIg	Внутривенный иммуноглобулин
IXRS	Интерактивная система голосовой связи или веб-связи
mAb	Моноклональное антитело
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности
MG	Миастения гравис
MG-ADL	Профиль активности при повседневной деятельности при MG
MGC	Шкала комбинированной оценки миастении гравис
MGFA	Американский фонд миастении
MM	Минимальная проявление
MMF	Микофенолата мофетил
MMT	Мануальный мышечный тест
MTX	Метотрексат
MuSK	Мышечно-специфическая рецепторная тирозинкиназа
NIF	Отрицательная сила вдоха
NMJ	Нейромышечное соединение
oMG	Глазная миастения гравис
PD	Фармакодинамика
PE	Плазмаферез или плазмообмен
PI	Главный следователь
PIS	Статус после вмешательства
PK	Фармакокинетика
PNH	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
PP	Популяция согласно протоколу
QOL	Качество жизни
QMG	Шкала количественной оценки миастении гравис
RR	Частота дыхания
RSI	Справочная информация по безопасности
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SFEMG	Одноволоконная электромиография
SOC	Класс систем органов
TEAE	Нежелательные явления во время лечения
TESAE	SAE во время лечения
США	Соединенные Штаты Америки
VAS	Визуальная аналоговая шкала
WHODrug	Словарь лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения

Клиническое ухудшение.

В этом протоколе клиническое ухудшение определяется следующим образом.

1. Пациенты, которые испытывают криз MG, слабость в результате MG, которая определяется как слабость в результате MG, которая достаточно серьезна, чтобы потребовалась интубация или была отсрочена экстубация после хирургического вмешательства. Дыхательная недостаточность вследствие слабости дыхательных мышц. Тяжелая бульбарная (ротоглоточная) мышечная слабость часто сопровождается слабостью дыхательных мышц или является преобладающей особенностью у некоторых пациентов; или

2. Значительное ухудшение симптомов до 3 или 2 баллов по сравнению с исходным уровнем по любому из отдельных пунктов шкалы повседневной деятельности MG (MG-ADL), кроме двоения в глазах или опущения век; или

3. Назначение резервной терапии пациенту, по мнению исследователя или назначенного им врача, здоровье которого находилось бы под угрозой, если бы резервная терапия не была проведена (например, в экстренных ситуациях).

Незапланированные визиты.

В исключительных случаях разрешаются дополнительные (внеплановые) визиты, выходящие за рамки указанных посещений, по усмотрению исследователя. Процедуры, тесты и оценки выполняются на усмотрение исследователя, и прилагаются усилия для сопоставления соответствующих данных с соответствующим визитом.

Надлежащим образом обученный клинический оценщик.

Надлежащим образом обученные клинические оценщики представляют собой исследовательский персонал, сертифицированный для проведения оценок по шкале MG-ADL, QMG и MGC. Только надлежащим образом обученные клинические оценщики проводят эти оценки. Надлежащим образом обученный клинический оценщик представляет собой невропатолога, физиотерапевта или другого представителя исследовательской группы, уполномоченного исследователем. Только исследователь или невропатолог выполняет мануальный мышечный тест (ММТ), компоненты оценки MGC, MGFA-PIS и классификацию согласно Американского фонда миастении (MGFA). Обучение и сертификация клинических оценщиков по данному протоколу проводится либо на совещании исследователя, либо через назначенный спонсором онлайн-портал обучения.

Обязанности при оценке миастении гравис.

Обязанности при оценке MG перечислены в табл. 13. На протяжении всего исследования оценки MG выполняются примерно в одно и то же время дня надлежащим образом обученным клиническим оценщиком и предпочтительно одним и тем же оценщиком.

Таблица 13

Оценки MG и обязанности	
Оценка	Оценщик
MG-ADL	Надлежащим образом обученный клинический оценщик
QMG	Надлежащим образом обученный клинический оценщик
MGC	Надлежащим образом обученный клинический оценщик
MGC (компоненты ММТ)	Исследователь или невропатолог
MGFA-PIS	Исследователь или невропатолог
Классификация по MGFA	Исследователь или невропатолог

Сокращения.

MG-ADL=профиль шкалы оценки повседневной деятельности при миастении гравис;

MGC=шкала комбинированной оценки миастении гравис;

MGFA=Американский фонд миастении;

MGFA-PIS=состояние после вмешательства Американского фонда миастении;

ММТ=мануальный мышечный тест;

QMG=шкала количественной оценки тяжести заболевания при миастении гравис.

Научное обоснование дизайна исследования.

Опубликованные данные подтверждают профиль шкалы MG-ADL в виде устоявшейся, чувствительной и объективной оценки ответа на лечение с течением времени у пациентов с gMG (Howard, J. et al., Muscle Nerve, 56:328-30, 2016).

Оцениваемые показатели безопасности обычно используются в клинических исследованиях в соответствии с рекомендациями Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) и надлежащей клинической практики (GCP).

Плацебо выбирают в качестве контроля, и пациентам разрешают продолжать стабильную терапию с использованием стандарта лечения (например, IST) на протяжении всего исследования, что, таким образом, позволяет сравнивать безопасность и эффективность равулизумаба при введении в дополнение к лечению

пациента, стандартом лечения в соответствии с текущими стандартами лечения пациентов с gMG.

Учитывая неоднородность заболевания и колебания тяжести симптомов, единый принятый международный стандарт оказания медицинской помощи отсутствует, а целевое лечение препаратами-ингибиторами комплемента, такими как недавно представленный экулизумаб, еще не широко доступно для пациентов во всем мире и пока не считается стандартом лечения всех пациентов с gMG. Плацебо-контролируемое исследование позволяет оценить эффект лечения и использовать двойной слепой дизайн; это является важным условием исследования, которое необходимо поддерживать при рассмотрении конечных точек, включая неврологические шкалы, которые, как известно, особенно подвержены эффектам плацебо. Плацебо-контролируемая часть исследования ограничена 26 неделями, после чего всех пациентов переводят на открытое лечение равулизумабом в течение до 2 лет во время OLE периода. Во всех точках исследования врачам рекомендуется уделять первоочередное внимание безопасности пациентов, и, если пациенты испытывают клиническое ухудшение, разрешается полный спектр резервных видов терапии.

Обоснование дозы.

Равулизумаб в настоящее время изучается в клинических исследованиях 3 фазы у пациентов с PNH и aHUS, при этом PK/PD данные тщательно собираются из всех исследований. Схемы введения дозы равулизумаба для этих показаний выбирают на основе всестороннего моделирования и анализа симуляции PK/PD данных 1 и 2 фазы у здоровых добровольцев и PK/PD данных эффективности (лактатдегидрогеназа) и безопасности у пациентов с PNH, и считаются оптимальными для достижения немедленного, полного, устойчивого ингибирования активности терминального комплекса комплемента в каждом интервале введения дозы и в течение всего курса лечения у всех пациентов. Режим введения дозы в 3 фазе на основании массы тела (табл. 14), тестировали на пациентах с gMG в текущем исследовании.

Таблица 14

Введение дозы равулизумаба в зависимости от массы тела

Масса (кг)	Нагрузочная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг) (вводимая 1 р./8 нед.)
от > 40 до < 60	2400	3000
от > 60 до < 100	2700	3300
> 100	3000	3600

Сокращение.

1 р./8 недель=1 раз в 8 недель.

В соответствии с утвержденной маркировкой экулизумаба для лечения взрослых и пациентов-детей с aHUS и взрослых пациентов с gMG, дополнительную дозу равулизумаба в количестве 50% (округленная, если не целое количество 300 мг, в зависимости от конфигурации флакона) вводят в условиях резервной терапии PP/PE. Взрослым пациентам с gMG вводили дополнительную дозу равулизумаба (в количестве 600 мг) в условиях сопутствующей резервной терапии в виде IVIg. Дополнительную дозу равулизумаба 600 мг в неделю выбирали на основе PK симуляций с учетом опубликованных данных, описывающих влияние совместного введения IVIg на PK/PD экулизумаба (табл. 1, 2; Fitzpatrick, A. et al., J. Peripheral. Nerv. Syst., 16:84-91, 2011).

Дополнительное введение дозы исследуемого лекарственного средства (или плацебо) требовалось, если резервную терапию PE/PP или IVIg проводили в дни без введения дозы; дополнительное введение дозы исследуемого лекарственного средства (или плацебо) не требовалось, если осуществление PE/PP или инфузию IVIg проводили в день введения дозы, но это происходило до введения исследуемого лекарственного средства. Если PE/PP осуществляли или IVIg вводили во время запланированных визитов для введения дозы, регулярное введение дозы соблюдали через 60 м после завершения PE/PP или введения IVIg. Если PE/PP осуществляют или IVIg вводят во время незапланированных визитов, для пациентов, получающих PE/PP: дополнительную дозу вводят через 4 ч после завершения сеанса PE/PP; для пациентов, получающих IVIg: дополнительную дозу вводят через 4 ч после завершения последнего непрерывного сеанса(ов) введения IVIg, как описано в данном изобретении.

Благоприятные профили польза/риск равулизумаба из недавно завершенных исследований 3 фазы у пациентов с PNH подтверждают немедленное (после первой дозы или нагрузочной дозы), полное (свободный C5 <0,5 мкг/мл) и устойчивое (на протяжении всего активного курса лечения) ингибирование терминального комплекса комплемента в рамках исследованного выше режима введения дозы.

После 26-недельного рандомизированного контролируемого периода и оценок в 183-й день (26-я неделя) пациенты в группе плацебо получали маскированную ударную дозу равулизумаба, и пациенты в группе равулизумаба получали маскированную дозу равулизумаба 900 мг; дозу 900 мг выбирали для обеспечения полного ингибирования C5 до следующей запланированной поддерживающей дозы на 28-й неделе (197-й день). Начиная с 28-й недели (197-й день), все пациенты начинали прием открытых поддерживающих доз равулизумаба 1 р./8 недель.

Предлагаемый режим введения дозы 1 р./8 недель облегчает изучение ряда PK воздействий лекар-

ственных средств, пригодных для оценки взаимосвязи "воздействие-ответ" равулизумаба у пациентов с gMG. Безопасность и переносимость равулизумаба были установлены в широком диапазоне РК воздействий, в том числе ожидаемых в рамках предложенных режимов введения дозы при gMG, у здоровых добровольцев и пациентов.

Определение конца исследования.

Считается, что пациент завершил исследование, если

пациент завершил все периоды исследования, включая последний визит OLE периода; или

в случае если исследование завершено досрочно, пациент завершил все применимые периоды исследования, включая визит EOS;

пациент завершил исследование раньше (и завершил визит EOS), поскольку исследуемое лекарственное средство зарегистрировали или одобрили (в соответствии с национальными правилами).

Измерение основных конечных точек завершается после последнего визита последнего пациента в рандомизированном контролируемом периоде. EOS определяется как дата последнего визита последнего пациента в исследовании или последней запланированной процедуры, показанной в графике проведения мероприятий (см. табл. 10 и 11) для последнего пациента в исследовании во всем мире. Дата завершения исследования соответствует последнему визиту, когда последнего пациента в исследовании обследовали или ему предоставили процедуру в отношении первичных или вторичных конечных точек и АЕ.

7. Исследуемая группа пациентов.

Предполагаемое одобрение протокола отклонений от критериев набора и включения в исследование, также известных как отказ от протокола, не допускается.

Критерии включения.

Пациенты могут быть включены в исследование только при соблюдении всех следующих критериев.

Возраст.

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте  $\geq 18$  лет на момент подписания информированного согласия.

Тип пациента и характеристики заболевания.

2. Диагноз MG был поставлен по меньшей мере за 6 месяцев (180 дней) до даты скринингового визита, что подтверждается критериями протокола (см. ниже).

3. Диагностика MG выполняется по следующим тестам:

а) положительный серологический тест на антитела к AChR, подтвержденный при скрининге; и

б) одно из следующего:

анамнез аномального теста нервно-мышечной передачи, продемонстрированный электромиографией одного волокна или повторяющейся стимуляцией нерва;

в анамнезе был положительный тест на антихолинэстеразу (например, тест на эдрофония хлорид);

по оценке лечащего врача, продемонстрировано улучшение симптомов MG при приеме пероральных ингибиторов холинэстеразы.

4. Клиническая классификация миастении гравис согласно Американского фонда миастении, соответствующая II-IV классу, при скрининге.

5. Профиль шкалы MG-ADL  $\geq 6$  при скрининге и рандомизации (1-й день).

6. Пациенты, получающие лечение одним из следующих компонентов, получают лечение и получают стабильную дозу в течение периодов времени, указанных ниже, до даты скринингового визита:

азатиоприн (AZA): принимает AZA в течение  $\geq 6$  месяцев (180 дней) и принимал стабильную дозу в течение  $\geq 2$  месяцев (60 дней);

иммуносупрессорные лекарственные средства (например, микофенолата мофетил [MMF], метотрексат [MTX], циклоспорин [CYC], такролимус [TAC] или циклофосфамид [CY]), входят в IST в течение  $\geq 3$  месяцев (90 дней) и принимает стабильную дозу в течение  $\geq 1$  месяца (30 дней);

кортикостероиды для перорального применения, принимают в стабильной дозе в течение  $\geq 4$  недель (28 дней);

ингибитор холинэстеразы во время скринингового визита, принимают стабильную дозу в течение  $\geq 2$  недель (14 дней).

7. Для снижения риска менингококковой инфекции (*N. meningitidis*), всех пациентов вакцинируют против менингококковых инфекций за 3 года до или во время начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения менингококковой вакцины, получали лечение соответствующими профилактическими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

Масса тела.

8. Масса тела  $\geq 40$  кг на момент скрининга.

Беременность и контрацепция.

9. Пациенты с детородным потенциалом и пациенты с потенциальными партнерами в детородном возрасте применяют противозачаточные средства для предупреждения беременности во время лечения и в течение 8 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Информированное согласие.

10. Возможность дать подписанное информированное согласие.

В рамках информированного согласия

исследователь или его/ее представитель объясняет характер исследования пациенту или его/ее законному представителю и отвечает на все вопросы, касающиеся исследования;

пациентам сообщают, что их участие является добровольным; пациенты или их законные представители должны подписать заявление об информированном согласии, которое соответствует требованиям 21 CFR 50, местным нормативным актам, руководствам ICH, требованиям Закона о переносимости и подотчетности медицинского страхования, в случаях, где это применимо, и IRB/IEC или исследовательскому центру;

медицинская карта включает заявление о том, что письменное информированное согласие было получено до включения пациента в исследование, и дату получения письменного согласия; уполномоченное лицо, получившее информированное согласие, также подписывает ICF;

пациенты повторно дают согласие в соответствии с самой последней версией форм информированного согласия (ICF) во время их участия в исследовании; копия ICF предоставляется пациенту;

исследователь сохраняет оригинальную версию подписанного(ых) ICF; копия подписанного (ых) ICF предоставляется пациенту;

пациент, прошедший повторный скрининг, не обязан подписывать другое ICF, если обновленное ICF не доступно.

Критерии исключения.

Пациенты исключаются из исследования, если применяется любой из следующих критериев.

Медицинские состояния.

1. Любая активная или нелеченая тимома. Карцинома тимуса или злокачественное новообразование тимуса в анамнезе, если оно не считается излеченным адекватным лечением без признаков рецидива в течение >5 лет до скрининга.

2. История тимэктомии за 12 месяцев до обследования.

3. История гиперчувствительности к любому ингредиенту, содержащемуся в исследуемом лекарственном средстве, включая гиперчувствительность к мышинным белкам.

4. Инфекция *N. meningitidis* в анамнезе.

5. Инфекция вируса иммунодефицита человека (HIV) (о чем свидетельствует титр антител к HIV-1 или HIV-2).

6. Известное(ые) медицинское или психологическое состояние(ия) или фактор риска, которое(ые), по мнению исследователя, препятствовали полному участию пациента в исследовании, представляют любой дополнительный риск для пациента или затрудняют оценку пациента или результат исследования.

7. Госпитализация в анамнезе на  $\geq 24$  ч по любой причине за 4 недели (28 дней) до скрининга;

8. Клинические признаки, которые, по мнению исследователя, соответствуют кризу/обострению MG или клиническому ухудшению во время скринингового визита или в любое время до рандомизации.

9. Пациентки, планирующие беременность, беременные или кормящие грудью.

10. Пациентки с положительным результатом теста на беременность при скрининге или в 1-й день.

Предварительная/сопутствующая терапия.

11. Применение следующего в течение периода времени, указанного ниже:

IVIg за 4 недели (28 дней) до рандомизации (1-й день);

применение PE за 4 недели (28 дней) до рандомизации (1-й день);

применение ритуксимаба за 6 месяцев (180 дней) до скрининга.

12. Пациенты, которые ранее получали лечение ингибиторами комплемента (например, экулизумабом).

Предыдущий/сопутствующий опыт клинических исследований.

13. Участие в другом исследовании с интервенционным лечением или применение любой экспериментальной терапии за 30 дней до начала приема исследуемого лекарственного средства в 1-й день в этом исследовании или за время, соответствующее 5 периодам полужизни исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, какое из значений больше.

Лица, не прошедшие скрининг.

Лица, не прошедшие скрининг, определяются как пациенты, которые согласились участвовать в клиническом исследовании, но впоследствии не были рандомизированы в группу лечения. Минимальный набор информации о лицах, не прошедших скрининг, необходим для обеспечения прозрачной отчетности о пациентах не прошедших скрининг, в соответствии с требованиями к публикации консолидированных стандартов отчетности об испытаниях и для ответа на запросы регулирующих органов. Минимальная информация включает демографические данные, подробные сведения о лицах, не прошедших скрининг, критерии приемлемости и любые серьезные нежелательные явления (SAE).

Лица, не соответствующие критериям для участия в данном исследовании (лицо, не прошедшее скрининг), могут повторно пройти скрининг один раз на основании обсуждения и согласия между исследователем и медицинским монитором.

Пациент, у которого наблюдается клиническое ухудшение или обострение/криз gMG во время периода скрининга, будет считаться не прошедшим скрининг. По мнению исследователя, такие пациенты могут пройти повторный скрининг с одобрения спонсора после того, как они получат лечение и станут стабильными с медицинской точки зрения. До включения в исследование должна существовать клиническая стабильность в течение по меньшей мере 28 дней. Пациент должен соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения на момент повторного скрининга, чтобы быть включенным в исследование.

8. Исследуемое лекарственное средство.

Применяемые исследуемые лекарственные средства.

Равулизумаб включают в состав при pH 7,0 и поставляют в одноразовых флаконах по 30 мл. Каждый флакон с равулизумабом содержит 300 мг равулизумаба (10 мг/мл) в 10 мМ фосфате натрия, 150 мМ хлорида натрия, 0,02% полисорбата 80 и воду для инъекций. Препарат сравнения представляет собой подходящий стерильный, прозрачный бесцветный раствор с такими же буферными компонентами, но без активного ингредиента. Дополнительные сведения представлены в табл. 15.

Таблица 15

## Вводимое исследуемое лекарственное средство

Название препарата	Равулизумаб	Плацебо
Лекарственная форма	Концентрированный стерильный водный раствор без консервантов (10 мг/мл) в одноразовых флаконах по 30 мл.	Стерильный водный раствор без консервантов в одноразовых флаконах по 30 мл.
Путь введения	Внутривенная инфузия	Внутривенная инфузия
Инструкции по введению дозы	Инструкции по введению дозы см. в фармацевтическом руководстве.	Инструкции по введению дозы см. в фармацевтическом руководстве.
Упаковка и маркировка	Стеклянные флаконы закрывают пробкой из бутылкаучука с алюминиевой крышкой и откидным колпачком. Исследуемое лекарственное средство будет поставляться в наборах.	Стеклянные флаконы закрывают пробкой из бутылкаучука с алюминиевой крышкой и откидным колпачком. Исследуемое лекарственное средство будет поставляться в наборах.
Физическое описание	Жидкий раствор практически не содержит частиц.	Жидкий раствор практически не содержит частиц.
Производитель	Alexion Pharmaceuticals, Inc. Или контрактная производственная организация	Alexion Pharmaceuticals, Inc. или контрактная производственная организация

Источник: описание препарата.

Исследуемое лекарственное средство вводят, как указано в табл. 16.

В течение рандомизированного контролируемого периода пациенты в группах лечения равулизумабом или плацебо получали ударную дозу равулизумаба или плацебо в зависимости от массы тела соответственно в 1-й день (визит 2). Во время визита 4 (2-я неделя) пациенты в группах лечения равулизумабом или плацебо получали поддерживающие дозы в зависимости от массы тела равулизумаба или плацебо соответственно 1 раз в 8 недель до завершения рандомизированного контролируемого периода (см. табл. 16). После завершения рандомизированного контролируемого периода пациенты переходят в OLE период.

После 26-недельного рандомизированного контролируемого периода и оценок в 183-й день (26-я неделя) пациенты в группе плацебо получали маскированную ударную дозу равулизумаба, и пациенты в группе равулизумаба получали маскированную дозу равулизумаба 900 мг; дозу 900 мг выбирали для обеспечения полного ингибирования C5 до следующей запланированной поддерживающей дозы на 28-й неделе (197-й день). Начиная с 28-й недели, все пациенты начинали прием открытых поддерживающих доз равулизумаба 1 р./8 недель.

Справочная таблица для введения дозы на основе массы тела

Период исследования	Равулизумаб или Плацебо Введение дозы	Масса тела (кг) <sup>1</sup>	Равулизумаб Доза (мг)	Объем равулизумаба (мл)	Плацебо Объем (мл)	Разбавитель (0,9% раствор хлорида натрия) Объем (мл)	Всего Объем (мл)
Группа с применением равулизумаба							
Рандомизированное контролируемое	Нагрузочная доза (1-й день)	от > 40 до < 60	2400	240	0	240	480
		от > 60 до < 100	2700	270	0	270	540
		> 100	3000	300	0	300	600
	Поддерживающая доза (15-й, 71-й, 127-й дни)	от > 40 до < 60	3000	300	0	300	600
		от > 60 до < 100	3300	330	0	330	660
		> 100	3600	360	0	360	720
Открытый расширенный	Маскированная доза <sup>2</sup> (183-й день)	от > 40 до < 60	900	90	150	240	480
		от > 60 до < 100	900	90	180	270	540
		> 100	900	90	210	300	600
	Открытый расширенный, поддерживающая доза (с 197-го дня до 869-го дня 1 р./8 нед.)	от > 40 до < 60	3000	300	0	300	600
		от > 60 до < 100	3300	330	0	330	660
		> 100	3600	360	0	360	720
Группа с применением плацебо							
Рандомизированное контролируемое	Нагрузочная доза (1-й день)	от > 40 до < 60	0	0	240	240	480
		от > 60 до < 100	0	0	270	270	540
		> 100	0	0	300	300	600
	Поддерживающая доза (15-й, 71-й, 127-й дни)	от > 40 до < 60	0	0	300	300	600
		от > 60 до < 100	0	0	330	330	660
		> 100	0	0	360	360	720
Открытый расширенный	Маскированная нагрузочная доза <sup>2</sup> (183-й день)	от > 40 до < 60	2400	240	0	240	480
		от > 60 до < 100	2700	270	0	270	540
		> 100	3000	300	0	300	600
	Открытый расширенный, поддерживающая доза (с 197-го дня до 869-го дня 1 р./8 нед.)	от > 40 до < 60	3000	300	0	300	600
		от > 60 до < 100	3300	330	0	330	660
		> 100	3600	360	0	360	720

Режим введения дозы основан на последней записи массы тела пациента во время предыдущего исследовательского/скринингового визита.

Маскированная доза в 183-й день (26-я неделя) для пациентов, которые были рандомизированы в группу равулизумаба и вступают в открытый расширенный период.

Подготовка/обращение/хранение/отчетность.

Исследуемое лекарственное средство предоставляется в исследовательский центр после получения всех необходимых основных документов в соответствии с федеральными, государственными и местными законами.

Только пациенты, включенные в исследование, получают исследуемое лекарственное средство, и только уполномоченный персонал учреждения предоставляет или вводит исследуемое лекарственное средство. Все исследуемые лекарственные средства хранятся в защищенной, контролируемой с точки зрения окружающей среды и подлежащей мониторингу (вручную или автоматически) зоне в соответствии с обозначенными условиями хранения с доступом, ограниченным исследователем и уполномоченным персоналом исследовательского центра.

Приготовление исследуемого лекарственного средства.

Исследуемый препарат готовится и вводится обученным представителем исследовательской группы. Исследуемое лекарственное средство вводят только включенным в исследование пациентам, которые оказались пригодными для участия.

Приготовление доз равулизумаба и плацебо осуществляется в соответствии с местными стандартами исследовательского центра квалифицированным и прошедшим обучение фармацевтическим персоналом.

Обработка и подготовка материалов, используемых для приготовления и введения исследуемого лекарственного средства, осуществляется с использованием асептических методик для стерильных препаратов. Все пациенты в исследовании, персонал исследовательского центра, персонал спонсора, назначенные спонсором лица и весь персонал, непосредственно связанный с проведением исследования, не осведомлены о назначении лечения пациентам.

Более подробная информация о приготовлении и введении дозы исследуемого лекарственного средства, а также об утилизации исследуемого лекарственного средства содержится в фармацевтическом руководстве.

Хранение.

Исследователь или назначенное лицо подтверждает, что во время транспортировки для всех полу-

ченных исследуемых лекарственных средств поддерживаются соответствующие температурные условия, и что любые расхождения сообщаются и устраняются перед применением исследуемого лекарственного средства.

По прибытии в место исследования исследуемое лекарственное средство сразу же извлекается из транспортировочного холодильника и хранится в охлажденном состоянии при температуре от 2 до 8°C (от 36 до 46°F). Фармацевт немедленно фиксирует получение исследуемого лекарственного средства и уведомляет дистрибьютора, если флаконы повреждены и/или произошли скачки температуры во время транспортировки. Исследуемое лекарственное средство хранится в безопасном помещении с ограниченным доступом, а температура контролируется ежедневно.

Разбавленные растворы исследуемого лекарственного средства хранят при температуре от 2 до 8°C (от 36 до 46°F) за 24 ч до введения. Перед введением раствору дают нагреться до комнатной температуры.

Смешанное лекарственное средство перед введением находится при комнатной температуре. Материал не нагревается (например, с помощью микроволновой печи или другого источника тепла) источниками, помимо температуры окружающего воздуха.

Упаковка и маркировка.

Первичная упаковка равулизумаба состоит из флакона объемом 30 мл (боросиликатное стекло I типа) с пробкой и пломбой. Вторичная упаковка представляет собой картонную коробку с одним флаконом. Как первичная (флакон), так и вторичная (картонная) упаковка включает этикетку-буклет с соответствующей информацией. Дополнительная информация представлена в табл. 13 и в аптечном руководстве. Плацебо имеет внешний вид, идентичный таковому у равулизумаба.

Отчетность.

Когда груз с лекарственным средством поступает в исследовательский центр, фармацевт проверяет содержимое, подписывает упаковочный счет-фактуру, прилагаемый к грузу, и хранит оригинал для проверки монитором исследовательского центра в фармацевтической папке. Кроме того, о получении исследуемого лекарственного средства (а также состоянии исследуемого лекарственного средства на момент получения) сообщается в систему IRT, чтобы обеспечить рандомизацию, пополнение запасов, оценку и контроль срока годности лекарственного средства.

Если не указано иное, пустые флаконы и флаконы с остаточными материалами хранятся для проверки и отчетности монитором исследовательского центра до их уничтожения или обработки в соответствии со стандартными рабочими процедурами местной аптеки для лекарственных средств клинических исследований. Уничтожение использованных и неиспользованных флаконов как на месте, так и в централизованном порядке документируется надлежащим образом. Отчетностью по лекарственным средствам управляют через систему IRT, а подробные инструкции по управлению модулем IRT отчетности по лекарственным средствам включены в руководство пользователя IRT. Модуль IRT выполняет отчетность в две стадии, когда персонал исследовательского центра заполняет первоначальную запись отчетности в системе, после чего монитор исследовательского центра подтверждает, что исследовательский центр правильно вводит соответствующий статус для всех исследуемых лекарственных средств. Фармацевт или назначенное им лицо ведет точные записи, демонстрирующие даты и количество полученного исследуемого лекарственного средства, кому оно было выдано (индивидуальный учет), а также счета любого исследуемого лекарственного средства, случайно или намеренно уничтоженного. Эти записи об ответственности за лекарственные средства доступны по запросу и просматриваются на протяжении всего исследования.

На каждом наборе имеется этикетка и место, где фармацевт записывает номер пациента и инициалы.

Монитор исследовательского центра изучает описание во время исследования. Кроме того, записи описи всегда доступны регулирующим органам, местным регулирующим органам или независимым аудиторам.

Касательно дополнительной информации см. аптечное руководство.

Обращение и утилизация.

Весь материал клинических исследований, предоставленный исследователю, хранится в надежном месте, и соответствующим образом обученный персонал размещает и распределяет его. Подробные записи о количестве полученного, распределенного и уничтоженного исследуемого лекарственного средства сохраняются.

Для удовлетворения нормативных требований в отношении отчетности о лекарственных средствах, весь оставшийся запас равулизумаба сверяется и уничтожается или возвращается в Alexion в конце исследования в соответствии с применимыми правилами.

Касательно дополнительной информации см. аптечное руководство.

Рандомизация.

Пациенты рандомизируются в 1-й день после того, как исследователь подтверждает, что они соответствуют критериям отбора. Пациентов стратифицируют по регионам (Северная Америка, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион и Япония) и рандомизируют 1:1 либо для в/в инфузии равулизумаба, либо для в/в инфузии плацебо. Пациентов рандомизируют централизованно с использованием IRT.

#### Маскировка.

Весь персонал исследовательского центра, штат спонсора, назначенные спонсором сотрудники, персонал, непосредственно связанный с проведением исследования, и все пациенты не осведомлены о назначении лечения пациентам. Двойной слепой метод поддерживается за счет использования идентичных наборов исследуемых лекарственных средств и этикеток для равулизумаба и плацебо. Плацебо имеет внешний вид, идентичный таковому у равулизумаба. Случайный код поддерживается поставщиком IRT. После 26-недельного рандомизированного контролируемого периода и оценок на 183-й день (26-я неделя) пациенты в группе плацебо получали маскированную ударную дозу равулизумаба, а пациенты в группе равулизумаба получали маскированную дозу равулизумаба на уровне 900 мг. Начиная с 28-й недели, все пациенты начинали прием открытых поддерживающих доз равулизумаба 1 р./8 недель. Для пациентов в группе равулизумаба выбирали маскированную дозу равулизумаба на уровне 900 мг для обеспечения полного ингибирования C5 до следующей запланированной поддерживающей дозы на 28-й неделе (197-й день).

Рассмотрение возможности демаскировки следует учитывать только в целях безопасности пациента. Если исследователь считает необходимым, он делает обоснованную попытку связаться со спонсором для обсуждения возможности демаскировки. После того как была предпринята обоснованная попытка, исследователь демаскирует назначение лечения пациенту с помощью IRT. Исследователь отмечает дату, время и причину демаскировки. Исследователь также сообщает медицинскому монитору, что пациент демаскирован; однако он не раскрывает медицинскому монитору распределения пациентов по лечению.

Когда нежелательное явление (АЕ) является неожиданным или связанным и серьезным, маскировка открывается только для этого конкретного пациента. Маскировка поддерживается для лиц, ответственных за текущее проведение исследования (таких как руководство, мониторы, исследователи и т.д.), а также для лиц, ответственных за анализ данных и интерпретацию результатов по завершении исследования, таких как персонал, занимающийся биометрическими данными. Открытая информация доступна только тем, кто должен участвовать в составлении отчетов по безопасности в органы здравоохранения, независимые комитеты по этике (IEC) и/или институциональные наблюдательные советы (IRB).

Любой пациент, который не был маскирован во время исследования, исключается из исследования.

Исследователи получают только маскированную информацию, если получение демаскированной информации не считается необходимым по соображениям безопасности.

#### Сопутствующая терапия.

Предшествующие лекарственные средства (включая витамины и растительные препараты), в том числе те, которые обсуждаются в критериях исключения и процедурах (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургическое вмешательство/биопсия или физиотерапия), пациент принимает или проходит за 28 дней до начала скрининга до первой дозы исследуемого лекарственного средства, фиксируются. Кроме того, анамнез менингококковой вакцинации собирается за 3 года до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Все приемы лекарственных средств и процедуры, предпринимаемые во время исследования, фиксируются. Они включают в себя все рецептурные лекарственные средства, растительные препараты, витамины, минералы, безрецептурные лекарственные средства и любые другие текущие лекарственные средства. Сопутствующие лекарственные средства фиксируются с момента первой инфузии исследуемого лекарственного средства в течение 8 недель после последней дозы приема исследуемого лекарственного средства пациентом. Также фиксируются любые изменения в приеме сопутствующих лекарственных средств. Любые сопутствующие лекарственные средства, которые считаются необходимыми для стандартного ухода за пациентом во время исследования или для лечения любого АЕ, наряду с любыми другими лекарственными средствами, кроме тех, которые перечислены в качестве запрещенных лекарственных средств, как определено в данном изобретении, предоставляются на усмотрение исследователя. Тем не менее, исследователь несет ответственность за регистрацию подробной информации обо всех лекарственных средствах.

#### Комплаентность исследуемым лекарственным средствам.

Исследуемое лекарственное средство вводится в контролируемых условиях под наблюдением исследователя или назначенного лица, что обеспечивает соблюдение режима приема исследуемого лекарственного средства.

#### Паллиативная и поддерживающая терапия.

Паллиативная и поддерживающая терапия разрешена в ходе исследования при основных состояниях.

#### Разрешенные лекарственные средства.

Лекарственные средства, описанные в следующих разделах, разрешены при определенных обстоятельствах и ограничениях.

#### Ингибиторы холинэстеразы.

Для пациентов, принимающих участие в исследовании и получающих ингибитор холинэстеразы при скрининге, доза и режим приема ингибитора холинэстеразы остаются стабильными в течение всего рандомизированного контролируемого периода и OLE периода, за исключением случаев, когда в этом имеется острая медицинская необходимость. Усиление холинэстеразной терапии, которое требуется в

результате сопутствующего заболевания или другой медицинской причины ухудшения состояния, разрешено, но введение дозы возвращается к уровням дозы при включении в исследование, как только это становится возможным, и спонсор уведомляется об изменении.

1. Лечение ингибитором холинэстеразы прекращается за по меньшей мере 10 ч до проведения тестов по шкале QMG и MGC.

2. Если снижение уровня ингибитора холинэстеразы рассматривается на основании клинической оценки, одобрение спонсора получают до изменения дозы для продолжения исследования пациентом.

Иммуносупрессоры.

Во время исследования разрешены следующие иммуносупрессоры: кортикостероид, AZA, MMF, MTX, TAC, CYC или CY. Иммунодепрессор(ы) и соответствующий уровень дозы, который будет использоваться для отдельного пациента, остается на усмотрение лечащего врача/исследователя.

1. Кортикостероид. Для пациентов, принимающих участие в исследовании, принимающих пероральные кортикостероиды, например преднизон, доза/график не изменяются в течение всего периода двойного слепого исследования (т.е. периода рандомизированного контроля). Если снижение или постепенное снижение дозы стероидов рассматривается в течение рандомизированного контролируемого периода на основании клинической оценки, до внесения изменений в исследование пациенту предоставляется одобрение спонсора. Если уровень дозы впоследствии повышается, увеличение уровня дозы не превышает уровня дозы, указанного на исходном уровне (в начале рандомизированного лечения).

2. Высокие дозы стероидов предназначены для пациентов, у которых наблюдается клиническое ухудшение, как определено в данном изобретении. Прилагаются все усилия, чтобы уведомить спонсора в течение 24 ч после введения, если пациенту потребуется резервная терапия в связи с клиническим ухудшением.

3. AZA, MMF, MTX, TAC, CYC или CY. Для пациентов, которые участвуют в исследовании, принимающем вышеупомянутые иммуносупрессоры, режим введения дозы иммуносупрессоров не изменяется в течение всего рандомизированного контролируемого периода. Если рассматривается изменение режима введения дозы в связи с известной токсичностью или побочными эффектами, ассоциированными с данным иммуносупрессором, до изменения дозы пациенту предоставляется одобрение спонсора для продолжения участия в исследовании. Другой иммуносупрессор не добавляется или не заменяется в течение 26-недельного рандомизированного контролируемого периода.

Плазмаобмен/плазмаферез/внутривенный иммуноглобулин.

Применение PE/PP или IVIg разрешено для пациентов, у которых наблюдается клиническое ухудшение, как определено в данном изобретении. Резервная терапия, применяемая для конкретного пациента, осуществляется на усмотрение исследователя. Прилагаются все усилия, чтобы уведомить спонсора в течение 24 ч, если пациенту потребуется резервная терапия.

Дополнительное введение дозы исследуемого лекарственного средства (или плацебо) требуется, если в дни без введения лекарственного средства проводится резервная терапия PE/PP или введение IVIg; если осуществление PE/PP или инфузия IVIg проводится в день введения дозы, это должно происходить до введения исследуемого лекарственного средства.

1. Если PE/PP осуществляется или IVIg вводится во время незапланированных визитов для введения дозы.

a) Пациенты, получающие PE/PP: дополнительная доза вводится через 4 ч после завершения сеанса PE/PP.

b) Пациенты, получающие введение IVIg: дополнительная доза вводится через 4 ч после завершения последнего непрерывного сеанса (ов) введения IVIg.

c) Количество дополнительной дозы может изменяться или не меняться в зависимости от PE/PP или IVIg (табл. 1 и 2).

2. Если PE/PP осуществляется или IVIg вводится во время запланированных визитов для введения дозы.

Регулярное введение дозы соблюдали через 60 мин после завершения PE/PP или введения IVIg.

3. Интервал между дополнительной дозой и обычной запланированной дозой не требуется.

Запрещенные лекарственные средства.

Во время исследования запрещены следующие сопутствующие лекарственные средства:

ритуксимаб;

экулизумаб (или другие ингибиторы комплемента)

Применение пациентом ритуксимаба или экулизумаба (или других ингибиторов комплемента) на любой стадии исследования приводит к тому, что пациент исключается из исследования.

Резервная терапия.

Резервная терапия (например, высокие дозы кортикостероидов, PP/PE или IVIg) разрешена, когда здоровье пациента находится под угрозой, если резервная терапия не будет проводиться (например, в экстренных ситуациях) или если у пациент испытывает клиническое ухудшение, как определено в данном изобретении. Резервная терапия, применяемая для конкретного пациента, осуществляется на усмотрение исследователя. Фиксируются дата и время приема лекарственного средства резервной терапии, а

также название и режим введения дозы лекарственного средства резервной терапии.

Если пациенту требуется резервная терапия, предпринимается все возможное, чтобы уведомить спонсора в течение 24 ч.

Мероприятия после окончания исследования.

По завершении участия в исследовании пациенты возвращаются к лечащему врачу.

9. Прекращение участия в исследовании и завершение исследования пациентов/исключение пациента.

Прекращение участия в исследовании.

Пациент может выйти из исследования в любое время по его/ее собственному запросу или может быть исключен в любое время по усмотрению исследователя по соображениям безопасности, поведенческим, комплаентным или административным причинам. Если пациент прекращает лечение в исследовании, исследователь пытается выполнить (если пациент дает согласие) оценки, указанные для визита ET, или, если это невозможно, связывается по телефону через 8 недель после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства (табл. 10 и 11). Также предпринимались попытки наблюдения за всеми пациентами в отношении безопасности в течение в целом 8 недель со дня введения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Спонсор и монитор исследовательского центра уведомляются так быстро, как только возможно. Если пациент исключается из исследования или отзывает согласие, никакие дальнейшие данные не собираются. Пациенты, выбывшие из исследования, замене не подлежат.

Пациенты прекращают прием исследуемого лекарственного средства, если во время исследования происходит одно из следующих событий:

1) серьезная реакция гиперчувствительности (например, бронхоспазм с хрипом или необходимость поддержки искусственной вентиляции легких, симптоматическая гипотензия или реакции, подобные сывороточной болезни, проявляющиеся через 1-14 дней после введения исследуемого лекарственного средства;

2) тяжелая неконтролируемая инфекция;

3) беременность или планируемая беременность; или

4) спонсор считает, что это выполняется в интересах пациента;

5) применение ритуксимаба, экулизумаба (или других ингибиторов комплемента). Исследователь связывается с медицинским монитором до прекращения приема исследуемого лекарственного средства пациентом. Если пациент прекращает лечение, ему рекомендуется вернуться для визита ET (табл. 10 и 11) через 8 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Причина прекращения лечения (например, отзыв пациентом согласия, отказ пациента от процедур, решение врача, АЕ или другая причина, указанная в eCRF) фиксируется.

Если пациенткой окончательно прекращен прием исследуемого лекарственного средства в связи с беременностью, исследователь предпринимает обоснованную попытку для последующего наблюдения в соответствии с местными законами и постановлениями до тех пор, пока не станет известен исход беременности.

Если пациент отзывает согласие на раскрытие информации в будущем, спонсор сохраняет и продолжает использовать все данные, собранные до такого отзыва согласия.

Если пациент отказывается от участия в исследовании, он может потребовать уничтожения любых взятых и не прошедших тестирование образцов, и исследователь фиксирует это в записях исследовательского центра, а также информирует наблюдателя и спонсора.

Пациенты, с которыми утерян контакт для последующего наблюдения.

Пациент считается таким, с которым утерян контакт для последующего наблюдения, если он неоднократно не возвращается на запланированные визиты и не может связаться с исследовательским центром.

Если пациент не может вернуться в клинику для необходимого исследовательского визита, необходимо предпринять следующие действия.

1. Исследовательский центр предпринимает попытку связаться с пациентом и перенести пропущенный визит так быстро, как только возможно, консультирует пациента о важности соблюдения назначенного графика визитов и выясняет, желает ли пациент и/или должен ли он продолжать участие в исследовании.

2. Прежде чем пациент будет признан таким, с которым утерян контакт для последующего наблюдения, исследователь или назначенное им лицо прилагают все усилия для восстановления контакта с пациентом (по возможности, 3 телефонных звонка и, при необходимости, заказное письмо на последний известный почтовый адрес пациента или местные эквивалентные методы связи). Эти попытки контакта фиксируются в медицинской карте пациента.

3. Если пациент по-прежнему недоступен, считается, что пациент отозвал согласие, и пропущенные визиты в будущем не считаются отклонениями от протокола.

10. Оценки и процедуры исследования.

Оценки эффективности.

Госпитализация.

Информация, относящаяся к госпитализации по любой причине, собирается после подписания пациентом ICF в течение OLE периода. Госпитализации определяются как все помещения в медицинское

учреждение, независимо от лежащего в основе отношения к MG. Собираются даты госпитализации/выписки, причины госпитализации, отношение к MG и другая соответствующая информация.

Госпитализация включает в себя следующее:

- 1) визиты в отделения неотложной помощи по поводу MG с госпитализацией или без независимо от продолжительности;
- 2) незапланированная госпитализация в медицинское учреждение, независимо от отношения к MG;
- 3) стационарное введение инфузии/лечения по поводу MG в условиях стационара (например, IVIg, PP, PE, аппарат искусственной вентиляции легких).

Госпитализация не включает следующее:

- 1) обычное введение исследуемого лекарственного средства;
- 2) реабилитационное учреждение;
- 3) хоспис;
- 4) медсестринский уход/дом престарелых/учреждение длительного ухода;
- 5) амбулаторно-поликлинические учреждения;
- 6) планируемая госпитализация для лечения ранее существовавшего состояния (т.е. состояния, которое началось до получения информированного согласия);
- 7) запланированное/внеплановое амбулаторное хирургическое вмешательство (например, применяемое в качестве хирургического оборудования);
- 8) посещение отделения неотложной помощи, не связанного с MG, без госпитализации;
- 9) амбулаторное введение инфузии/лечения в стационаре (например, IVIg, PP).

Клиническое ухудшение.

Информацию, относящуюся к клиническому ухудшению, как определено в данном изобретении, собираются с момента подписания пациентом ICF в течение OLE периода. Визит для оценки клинического ухудшения проводится так быстро, как только возможно, в течение 48 ч после уведомления исследователя о появлении симптомов. Дополнительные незапланированные визиты, как определено в данном изобретении, планируются по усмотрению исследователя. Во время этого визита выполняются следующие тесты и процедуры:

- 1) измерение показателей жизненно важных функций и пульсоксиметрия, включая оценку систолического и артериального давления (BP), температуры (°C или °F), сатурации кислорода (SO<sub>2</sub>) и частоты сердечных сокращений (HR);
- 2) запись любых новых лекарственных средств или изменения в приеме сопутствующих лекарственных средства, включая все виды лечения MG;
- 3) оценка и фиксация любых новых АЕ или изменения АЕ с момента предыдущего визита;
- 4) на протяжении всего исследования проведение оценки по шкале MG-ADL должным образом обученным оценщиком, предпочтительно одним и тем же оценщиком. Период отзыва представляет собой предшествующие 7 дней или с момента последнего визита в зависимости от того, что произошло раньше;
- 5) проведение клинических оценок QMG и MGC; они выполняются примерно в одно и то же время дня должным образом обученным оценщиком, предпочтительно одним и тем же оценщиком, на протяжении всего исследования;
- 6) сбор образца крови для теста на аутоантитела к AChR;
- 7) сбор образца крови для клинических лабораторных исследований (табл. 17); тесты, подробно представленные в табл. 17, проводятся центральной лабораторией; требования к протоколу для включения или исключения пациентов подробно описаны в данном изобретении; дополнительные тесты проводятся в любое время во время исследования;
- 8) если по медицинским показаниям для оценки клинического ухудшения, по усмотрению исследователя проводятся дополнительные тесты;
- 9) взятие РК/PD образцов при визите в связи клиническим ухудшением или во время него:
  - а) соберите 1 образец крови для РК анализа и анализов свободного C5, если исследуемое лекарственное средство не вводится;
  - б) если исследуемое лекарственное средство вводится во время визита в связи с клиническим ухудшением, в соответствии с графиком протокола, возьмите 2 образца крови, при минимальной и пиковой концентрации, за [1] 5-90 мин до инфузии исследуемого лекарственного средства и [2] в течение 30 мин после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства;
  - в) если пациент получает PP/PE или IVIg во время клинического ухудшения, вводится дополнительная доза исследуемого лекарственного средства. Сбор образцов крови для РК анализа и анализа свободного C5 за [1] 5-90 мин до PP/PE или IVIg, [2] после PP/PE или IVIg и перед инфузией исследуемого лекарственного средства и [3] в течение 30 мин после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства.

Лабораторные оценки безопасности в соответствии с протоколом

Лабораторные оценки	Показатели		
Клинический анализ крови	Содержание тромбоцитов	Показатели RBC:	
	Содержание RBC	Ширина распределения	Лейкоцитарная (WBC) формула:
	Гемоглобин	Средний объем эритроцита	Нейтрофилы
	Гематокрит	Сред. кол-во гемоглобина в эритроците	Лимфоциты
		% ретикулоцитов	Моноциты
			Эозинофилы
			Базофилы
Биохимический анализ крови	BUN	AST/SGOT	Общий и прямой билирубин
	C-реактивный белок	ALT/SGPT	Общий белок
	Креатинин	Щелочная фосфатаза,	Альбумин
	Хлор	гамма-глутамилтрансфераза	Мочевая кислота
	Калий		
	Бикарбонат натрия Глюкоза (не натощак)		
Коагуляция	международное нормализационное соотношение, частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время		
Общий анализ мочи	Внешний вид, цвет, удельный вес, pH, глюкоза, белок, креатинин, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, микроскопическое исследование (если кровь или белок отклоняются от нормы)		
Другие тесты	Тест сыворотки крови/мочи на беременность по содержанию бета-hCG (при необходимости для пациенток с детородным потенциалом) Тест на фолликулостимулирующий гормон сыворотки крови (при необходимости для пациенток, которые считают себя находящимися в постменопаузе)  Антитела к HIV-1 и HIV-2  Результаты каждого теста должны быть внесены в eCRF.		
Активность комплемента	Свободный C5		

Сокращения.

ALT=аланинаминотрансфераза;

AST=аспартатаминотрансфераза;

BUN=азот мочевины крови;

C5=компонент комплемента 5;

eCRF=электронная индивидуальная регистрационная карта;

hCG=хорионический гонадотропин человека;

HIV-1=вирус иммунодефицита человека 1 типа;

HIV-2=вирус иммунодефицита человека 2 типа;

RBC=эритроциты;

SGOT=щавелево-уксусная трансаминаза глутаминовой кислоты сыворотки;

SGPT=пировиноградная трансаминаза глутаминовой кислоты сыворотки;

WBC=лейкоциты.

Оценки безопасности.

Физическое обследование.

Физическое обследование включает оценку следующих органов/систем организма: кожи, головы, ушей, глаз, носа, горла, шеи, лимфатических узлов, пульса, грудной клетки, сердца, живота, конечностей; костно-мышечное и общее неврологическое обследование. Сокращенный медицинский осмотр состоит из осмотра, относящегося к системе организма, на основе оценки исследователя и симптомов пациента. Для единообразия прилагаются все усилия, чтобы медицинский осмотр проводил один и тот же квалифицированный исследовательский персонал.

Основные показатели жизненно важных функций и пульсоксиметрия.

Основные показатели жизненно важных функций и пульсоксиметрию измеряют при каждом визите и они включают оценку систолического и диастолического ВР (мм рт. ст.), температуры (°C или °F), SO<sub>2</sub>

и HR (ударов/минута). Основные показатели жизненно важных функций измеряют после того, как пациент лежал на спине или сидел в течение по меньшей мере 5 мин. В идеале ВР каждого пациента измеряется на одной руке. Электрокардиограмма

Одну электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях получают в соответствии с графиком проведения мероприятий (табл. 10 и 11) с использованием аппарата ЭКГ, который автоматически рассчитывает HR и измеряет интервалы PR, QRS, QT и QTc. Пациенты лежат на спине примерно 5-10 мин перед снятием ЭКГ и остаются в лежачем положении, но бодрствуют во время снятия ЭКГ.

Исследователь или назначенное лицо несет ответственность за просмотр ЭКГ для того, чтобы оценить, находится ли ЭКГ в пределах нормы, и определить клиническую значимость результатов.

Лабораторные оценки клинической безопасности.

Лабораторные оценки проверяются в центральной лаборатории. За любыми клинически значимыми отклонениями от нормы следят до разрешения или стабилизации.

Все лабораторные оценки, требуемые протоколом, как определено в данном изобретении, проводятся в соответствии с лабораторным руководством и графиком проведения мероприятий (табл. 10 и 11).

Исследователь изучает лабораторный отчет, документирует данный обзор и записывает любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования. Лабораторные отчеты приобщают к первичным документам.

Клинически значимые отклонения лабораторных данных, ассоциированные с основным заболеванием, не считаются АЕ, если исследователь не считает их более серьезными, чем ожидалось для состояния пациента.

Если такие значения не возвращаются к нормальным значениям/значениям на исходном уровне в течение периода времени, который исследователь считает разумным, определяется этиология и уведомляется спонсор.

Общий анализ мочи и биохимический анализ мочи.

Образцы мочи анализируют по параметрам, приведенным в табл. 17. Микроскопическое исследование образцов мочи проводится, если результаты макроскопического анализа отклоняются от нормы.

Образцы мочи также анализируются для измерения содержания белка и креатинина для расчета соотношения белок:креатинин в моче.

Серологический анализ вирусов.

Перед включением всех пациентов в исследование необходимо пройти тестирование на вирус иммунодефицита человека HIV-1 и HIV-2. Пациенты с положительной реакцией на HIV не включаются в исследование.

Оценка иммуногенности.

Перед введением исследуемого лекарственного средства берут образцы крови для проверки наличия ADA к равулизумабу в сыворотке крови. При необходимости проводят дополнительную характеристику ответов антител, включая связывание и нейтрализацию антител, PK/PD, безопасность и активность равулизумаба. Антитела к равулизумабу оценивают в образцах сыворотки крови, взятых у всех пациентов в соответствии с графиком проведения мероприятий (табл. 10 и 11). Образцы сыворотки крови подвергают скринингу на антитела, связывающиеся с равулизумабом, и сообщается титр подтвержденных положительных образцов. Обнаружение и характеристика антител к равулизумабу выполняют с использованием утвержденного анализа спонсором или под его контролем. Мониторинг суицидального риска

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета.

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS; фиг. 4 и 5) представляет собой валидированный опросник, широко используемый в первичной медико-санитарной помощи, клинической практике, эпиднадзоре, исследованиях и учреждениях для оценки суицидальных намерений и поведения (Posner, K. et al., *Am. J. Psychiatry*, 168:1266-77, 2011). Оценка по шкале C-SSRS назначается исследователем или соответствующим образом обученным уполномоченным лицом. C-SSRS оценивается в соответствии с графиком проведения мероприятий (табл. 10 и 11). Оценка по шкале C-SSRS применяется для того, чтобы гарантировать, что пациенты, которые испытывают суицидальные намерения или поведение, должным образом распознаются и адекватно контролируются.

Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления.

Пациент (или при необходимости опекун, суррогатная мать или законный уполномоченный представитель пациента) сообщает о нежелательных явлениях исследователю или уполномоченному лицу.

Исследователь или уполномоченные лица несут ответственность за обнаружение, документирование и фиксацию явлений, которые соответствуют определению АЕ или SAE, и несут ответственность за последующее наблюдение за серьезными явлениями, которые считаются связанными с исследуемым лекарственным средством или исследуемыми процедурами; или за то, что пациент прекратил прием исследуемого лекарственного средства.

Период времени и частота сбора информации о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях.

Все АЕ собираются с момента подписания ICF до 8 недель после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Фиксируют медицинские события, которые начались до начала приема исследуемого лекарственного средства, но после получения информированного согласия.

Все SAE регистрируются и о них сообщается спонсору или уполномоченному лицу в течение 24 ч. Исследователь отправляет все обновленные данные по SAE спонсору в течение 24 ч после получения информации.

Исследователи не обязаны активно искать АЕ или SAE после завершения участия в исследовании. Однако, если исследователь узнает о любом SAE, включая смерть, в любое время после того, как пациент был исключен из исследования, независимо от того, связано ли событие с исследуемым лекарственным средством или нет, исследователь незамедлительно уведомляет спонсора.

Способ обнаружения нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

При обнаружении АЕ и/или SAE стараются не вносить систематической ошибки. Не ограниченный временем и не провоцирующий вербальный опрос пациента является предпочтительным способом выяснения случаев возникновения АЕ.

Последующее наблюдение за нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями.

После первоначального отчета о АЕ/SAE исследователь должен активно следить за каждым пациентом при последующих визитах/контактах. Все SAE будут отслеживаться до разрешения, стабилизации, до тех пор, пока явление не будет объяснено иным образом, или пока с пациентом не будет утерян контакт последующего наблюдения (как определено в данном изобретении).

Требования к регулирующей отчетности о серьезных нежелательных явлениях.

Исследователь уведомляет спонсора о SAE в течение 24 ч с момента первой осведомленности о явлении.

Спонсор несет юридическую ответственность за уведомление местных регулирующих органов и других регулирующих органов о безопасности исследуемого лекарственного средства, находящегося в клинических исследованиях. Спонсор соблюдает нормативные требования конкретной страны, касающиеся отчетности по безопасности перед регулирующим органом, IRB/IEC и исследователями.

Отчеты Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS) или MedWatch готовят для подозреваемых неожиданных серьезных побочных реакций (SUSAR) в соответствии с местными нормативными требованиями и политикой спонсора и при необходимости направляются исследователям. Процедуры Alexion для сообщения о SUSAR соответствуют Разделу 21 свода федеральных нормативных актов США (CFR) 312.32 и Директиве Европейского Союза о клинических испытаниях 2001/20/ЕС и связанным с ней подробным сведениям.

Руководящие документы или национальные нормативные требования в странах-участницах, а также IRB/IEC, где это применимо.

Исследователь, который получает отчет исследователя о безопасности с описанием SAE или другой конкретной информации по безопасности (например, краткое изложение или перечень SAE) от спонсора, проверяет и подтверждает отчет, а также уведомляет IRB/IEC при необходимости в соответствии с местными требованиями.

Беременность.

Пациентам с детородным потенциалом проводится тест сыворотки крови на беременность (т.е. бета-хорионический гонадотропин человека) во время скрининга и в EOS/ET. Тесты на беременность проводят во все другие требуемые временные точки, как указано в графике проведения мероприятий (табл. 10 и 11). Перед назначением равулизумаба пациенткам детородного возраста необходимо иметь отрицательный тест на беременность.

Если сообщается о беременности, исследователь информирует спонсора в течение 24 ч после того, как узнает о беременности.

Аномальные исходы беременности (например, самопроизвольный аборт, гибель плода, мертворождение, врожденные аномалии и внематочная беременность) считаются SAE и регистрируются.

Профилактика вакцинами и антибиотиками.

Как и в случае с любым антагонистом терминального комплекса комплемента, применение равулизумаба увеличивает восприимчивость пациента к менингококковой инфекции (*N. meningitidis*). Для снижения риска менингококковой инфекции всех пациентов вакцинируют против менингококковых инфекций за 3 года до или во время начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения менингококковой вакцины, получали лечение соответствующими профилактическими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

Вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В, если таковые имеются, рекомендуются для предупреждения развития распространенных патогенных менингококковых серотипов. Пациентов вакцинируют или ревакцинируют в соответствии с действующими национальными руководящими принципами вакцинации или местной практикой вакцинации ингибиторами комплемента (например, экулизумабом).

Вакцинация может быть недостаточной для предупреждения менингококковой инфекции. Следует учитывать официальные инструкции и местную практику по надлежащему применению антибактериальных средств. Все пациенты находятся под наблюдением в отношении ранних признаков менингокок-

ковой инфекции, немедленно оцениваются при подозрении на инфекцию и при необходимости получают лечение соответствующими антибиотиками.

Для повышения осведомленности о рисках и содействии быстрому выявлению любых потенциальных признаков или симптомов инфекции, с которыми пациенты сталкивались в ходе исследования, пациентам предоставляется карта безопасности, которую они могут всегда носить с собой. Дополнительное обсуждение и объяснение потенциальных рисков, признаков и симптомов происходит при каждом визите как часть обсуждения карты безопасности пациента, как описано в графике проведения мероприятий (табл. 10 и 11). Вакцинация(и) против *N meningitidis* фиксирует(ют)ся.

Реакции на введение исследуемого лекарственного средства.

Местные и системные реакции.

Реакции в месте введения представляют собой реакции, локализованные в месте внутривенного введения исследуемого лекарственного средства, и включают реакции, такие как эритема, зуд и синяки. Ассоциированные с инфузией реакции представляют собой реакции, которые носят системный характер и могут быть иммунными или неиммунно-опосредованными, как правило, происходящими в течение нескольких часов после введения исследуемого лекарственного средства. Имуноопосредованные реакции включают аллергические реакции (например, анафилаксию), тогда как неиммуноопосредованные реакции неспецифичны (например, головная боль, головокружение, тошнота). Мониторинг этих реакций проводится как часть обычных оценок безопасности для данного исследования.

Реакции, ассоциированные с инфузией.

Реакции, ассоциированные с инфузией реакции определяются как системные АЕ (например, лихорадка, озноб, приливы, изменения HR и BP, одышка, тошнота, рвота, диарея и генерализованные кожные высыпания), возникающие во время или в течение 24 ч после начала в/в инфузии, которые по оценке исследователя, возможно, вероятно или определенно связаны с исследуемым лекарственным средством.

Нежелательные явления, представляющие особый интерес.

Менингококковые инфекции в совокупности рассматриваются как нежелательные явления, представляющие особый интерес (AESI) для этого исследования.

Фармакокинетика.

Образцы крови берут для оценки концентрации равулизумаба в сыворотке крови до и после лечения во временные точки и в пределах окон, указанных в графике проведения мероприятий (см. табл. 10 и 11). Образцы, полученные за пределами отведенных окон, считаются отклонениями от протокола. Неиспользованные образцы хранятся до 5 лет для проведения дополнительных оценок при необходимости.

Фармакодинамика.

Образцы крови берут для оценки свободного C5 в сыворотке крови до и после лечения во временные точки и в пределах окон, указанных в графике проведения мероприятий (см. табл. 10 и 11). Образцы, полученные за пределами отведенных окон, считаются отклонениями от протокола. Неиспользованные образцы хранятся до 5 лет для проведения дополнительных оценок при необходимости.

Биомаркеры.

Образцы крови для оценки ауто-Ab к AChR берут в моменты времени, указанные в графике проведения мероприятий (табл. 10 и 11).

Использование ресурсов здравоохранения и экономика здравоохранения.

Данные об использовании медицинских ресурсов и экономике здравоохранения, ассоциированные с обращениями за медицинской помощью, собираются исследователем или уполномоченным лицом для всех пациентов на протяжении всего исследования. Данные фиксируются. Требуемые протоколом процедуры, тесты и встречи исключены.

Собранные данные используются для проведения исследовательского экономического анализа и включают

количество и продолжительность обращений за медицинской помощью, включая хирургические вмешательства и другие выбранные процедуры (стационарные и амбулаторные);

продолжительность госпитализации (общее количество дней или продолжительность пребывания, включая продолжительность пребывания в палатах (например, в отделении интенсивной терапии));

количество и вид диагностических и лечебных тестов и процедур;

амбулаторные медицинские осмотры и лечение (включая визиты врача или отделений неотложной помощи, анализы и процедуры, а также лекарственные средства).

11. Статистические аспекты.

Статистические методы, описанные в данном изобретении, будут более подробно описаны в отдельной SAP. SAP разрабатывается и дорабатывается до закрытия базы данных. Анализы выполняются с использованием статистического программного обеспечения SAS® версии 9.4 или новее. Статистический анализ включает сводные данные в таблицах, результаты анализа, списки пациентов и фигуры. Вывод из анализа эффективности основан на двусторонней ошибке I типа ( $\alpha$ )=5%. Сводная статистика для непрерывных переменных как минимум включает n, среднее значение, стандартное отклонение, минимум, медианное значение и максимум. Для категориальных переменных представлены частоты и проценты.

Исходное значение для анализа и отчетности основано на последнем непропускаемом измерении во время введения или до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства. Группы лечения для анализа и отчетности основаны на условных обозначениях, изложенных в табл. 18. Группа "Всего" формируется для сообщения о демографических, исходных характеристиках и другой предварительной информации, такой как SAE в предшествующих исследованиях, медицинский анамнез или предшествующие лекарственные средства. Подробная информация для подстановки данных об эффективности описаны в SAP. Отсутствующие данные по безопасности не подставляются.

Статистические гипотезы.

Первичная гипотеза.

Первичная гипотеза этого исследования заключается в том, что равулизумаб превосходит плацебо в улучшении общего балла по шкале MG-ADL на 26-й неделе.

Эффект лечения, основанный на первичной конечной точке, оценивают по разнице средних значений между группой равулизумаба и группой плацебо в изменении общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе независимо от резервной терапии. Более низкое значение соответствующей оценки указывает на положительный лечебный эффект.

Вторичная гипотеза.

Следующая вторичная гипотеза включена в поправку на множественность исследований (при условии, что нулевая гипотеза для первичной конечной точки отклонена) и как предусмотрено в данном изобретении.

Равулизумаб превосходит плацебо в улучшении общего балла по шкале QMG на 26-й неделе.

Гипотезы, связанные с исследовательскими целями эффективности.

1. Равулизумаб превосходит плацебо в снижении частоты госпитализаций по любой причине или клинических ухудшений в течение 26 недель.

2. Равулизумаб превосходит плацебо в улучшении общего балла по шкале MG-QOL15r на 26-й неделе.

3. Равулизумаб превосходит плацебо в улучшении общего балла по шкале нервного утомления QOL на 26-й неделе.

4. Равулизумаб превосходит плацебо в улучшении общего балла по шкале MGC на 26-й неделе.

5. Равулизумаб превосходит плацебо по 5-балльному ответу по шкале QMG (улучшение на  $\geq 5$  баллов по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале QMG) на 26-й неделе.

6. Равулизумаб превосходит плацебо по 3-балльному ответу по шкале MG-ADL (улучшение на  $\geq 3$  баллов по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале MG-ADL) на 26-й неделе.

7. Равулизумаб превосходит плацебо по шкале MGFA-PIS на 26-й неделе.

8. Равулизумаб превосходит плацебо в улучшении показателя шкалы EQ-5D-5L на 26-й неделе.

9. Равулизумаб превосходит плацебо в улучшении оценки по шкале EQ-5D-5L VAS на 26-й неделе.

Эффект лечения, соответствующий изменению от исходных непрерывных конечных точек, оценивают аналогично первичной конечной точке.

Эффект лечения, соответствующий следующим дихотомическим конечным точкам, оценивают с помощью отношения шансов (OR) пропорций соответствующей конечной точки в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо:

а) частота госпитализаций по любой причине или клинических ухудшений в течение 26 недель независимо от терапии;

б) ответ по 5-балльной шкале QMG на 26-й неделе независимо от резервной терапии;

с) ответ по 3-балльной шкале MG-ADL на 26-й неделе независимо от резервной терапии.

Оценка  $OR < 1$ , соответствующая комбинированной конечной точке госпитализации, указывает на положительный лечебный эффект, аналогично оценке  $OR > 1$  соответствующая конечной точке респондера указывает на положительный лечебный эффект.

Лечебный эффект, соответствующий конечной точке MGFA-PIS, оценивается пропорциональным OR кумулятивных пропорций по порядковым категориям (начиная с наилучшего результата) этой конечной точки в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо на 26-й неделе, независимо от резервной терапии. Оценка  $OR > 1$  указывает на положительный лечебный эффект.

Определение размера выборки.

Примерно 160 пациентов случайным образом распределяют на группы с применением равулизумаба и плацебо в соотношении 1:1 (равулизумаб:плацебо), стратифицированные по региону (Северная Америка, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион и Япония) для того, чтобы гарантировать по меньшей мере 90% номинальную мощность для отклонения нулевых гипотез отсутствия разницы в лечении для первичных и вторичных конечных точек на основе двусторонней ошибки I типа ( $\alpha$ )=5%. Предположения, относящиеся к статистическим расчетам мощности, основаны на исследовании ECU-MG-301. Подробные данные представлены, как определено в данном изобретении.

Выборки для анализа исследования ALXN1210-MG-306

Описание	группы пациентов
Рандомизированная совокупность	Все рандомизированные пациенты сгруппированы по рандомизированной группе лечения (для сообщения о распределении, демографических данных и характеристиках исходного уровня).
Совокупность для РК анализа (PKAS)	Все пациенты, получающие лечение равулизумабом, с доступными данными в отношении по меньшей мере одной концентрации для анализа РК после исходного уровня.
Полная совокупность для анализа (FAS) Совокупность согласно протоколу (PPS)	Все рандомизированные пациенты, получающие по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, сгруппированы по рандомизированной группе лечения (для представления данных об эффективности). Подсовокупность FAS без каких-либо серьезных отклонений от протокола <sup>1</sup> в течение рандомизированного контролируемого периода, сгруппированная по рандомизированной группе лечения (для представления основных данных эффективности).
Совокупность для анализа безопасности (SS)	Все пациенты, получающие по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, сгруппированные по фактически полученному лечению (для представления данных о воздействии и безопасности). Для того чтобы пациента можно было проанализировать в соответствии с фактически полученным лечением, а не в соответствии с графиком рандомизации, он должен будет получать это лечение в течение всего рандомизированного контролируемого периода.
Совокупность для открытого расширенного периода	Все пациенты, которые получали по меньшей мере 1 дозу равулизумаба, начиная с 26-й недели (для представления всех данных OLE периода).

<sup>1</sup> Определение применимых основных отклонений протокола для этой цели будет сделано до закрытия базы данных и демаскировки исследования.

Статистический анализ.

Включение в исследование и распределение.

Представлено количество пациентов, прошедших скрининг, неудачных попыток скрининга и рандомизированных пациентов. Информация о включении в исследование представлена сгруппированной по фактору стратификации и группе лечения. Суммируется количество пациентов, прекративших лечение, с указанием причин, в рандомизированном контролируемом периоде, OLE периода и всем исследовании.

Демографические данные, исходные характеристики, критерии включения и исключения и отклонения протокола.

Вся демографическая информация и исходные характеристики представлены по группам лечения и в целом. Статистический тест на однородность среди групп лечения не проводится.

Суммируются количество и процент пациентов, не отвечающих конкретным критериям включения или исключения. Аналогичные общие результаты представлены для основных отклонений протокола, основанных на заранее определенных категориях.

Медицинский/хирургический анамнез, медицинский осмотр и анамнез миастении гравис.

Медицинский и хирургический анамнез обобщен в Медицинском словаре терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 20.1 или более поздней версии по системным классам органов (SOC) и предпочтительному термину. Также обобщается MG и патологические физическое обследование.

Предшествующие и сопутствующие лекарственные средства.

Для целей анализа и отчетности любое лекарственное средство, прием которого начат до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, считается предшествующим лекарственным средством; и лекарственные средства, которые начали принимать во время или после первой дозы исследуемого лекарственного средства, считаются сопутствующими лекарственными средствами. Обобщаются все предшествующие и сопутствующие лекарственные средства, включая лекарственные средства, специфичные для MG, и резервную терапию во время исследования, если таковая имела место.

Анализ эффективности.

Первичный анализ эффективности.

Модель смешанных эффектов с повторными измерениями (MMRM) используется для оценки первичной конечной точки эффективности (изменение общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе) с использованием всех доступных лонгитюдных данных (полных или частичных) независимо от того, получали ли пациенты резервную терапию. Резервная терапия включает высокие дозы кортикостероидов, PP/PE или IVIg. Она разрешена, когда здоровье пациента находится под угрозой, если не проводится резервная терапия (например, в экстренных ситуациях) или если пациент испытывает клиническое ухудшение. Отсутствующие данные не подставляются для первичного анализа. Модель включает изменение по шкале MG-ADL по сравнению с исходной оценкой в каждой заранее заданной временной точке в качестве переменной ответа, фиксированные категориальные эффекты лечения, исследовательский визит и взаимодействие между визитами от лечения к исследованию, регион; а также фиксированную ковариату исходного общего балла по шкале MG-ADL. Эффект лечения оценивается с помощью контраста для термина лечения по отношению к визиту на 26-й неделе. Неструктурированная ковариационная матрица используется для моделирования корреляций между повторными измерениями у каждого пациента. Другие ковариационные структуры применяются, если возникает проблема конвергенции (подробности представлены в SAP). Для оценки степеней свободы знаменателя используется метод Кенворда-Роджерса.

Анализ чувствительности для первичной конечной точки.

Два анализа чувствительности выполняются для первичной конечной точки эффективности, чтобы изучить надежность результатов MMRM для первичного анализа эффективности.

1. Анализ чувствительности на основе плацебо.

Анализ чувствительности на основе плацебо рассматривает механизм неслучайных пропусков (MNAR) для недостающих данных, где предполагается, что пациенты, которые преждевременно прекращают прием равулизумаба, следуют траектории результатов, аналогичной той, что имела место в группе плацебо после прекращения приема равулизумаба, с учетом наблюдаемых значений до прекращения приема.

2. Анализ чувствительности переломных моментов.

Этот подход предполагает, что пациенты, которые прекращают лечение равулизумабом, испытывают ухудшение, определяемое заранее определенной корректировкой первичной конечной точки эффективности.

Анализ вторичных и исследовательских конечных точек.

Все непрерывные вторичные и исследовательские конечные точки, связанные с отклонением от исходного уровня, анализируются так же, как и первичные конечные точки.

Составная конечная точка клинического ухудшения или госпитализации по любой причине анализируется с использованием модели логистической регрессии с группой лечения, регионом. Отдельные компоненты (клиническое ухудшение состояния и госпитализация по любой причине отдельно) также анализируются аналогичным образом.

Конечные точки респондеров по шкале QMG из 5 баллов и по шкале MG-ADL из 3 баллов анализируются с использованием модели повторных измерений со смешанным эффектом. Модель включает переменную ответа в каждый заранее заданной временной точке как зависимую переменную, фиксированные категориальные эффекты лечения, исследовательский визит и взаимодействие между визитом в ходе исследования, и регион; а также фиксированную ковариату исходного уровня QMG или общего балла MG-ADL (в зависимости от переменной ответа). Эффект лечения оценивается с помощью контраста для термина лечения по отношению к визиту на 26-й неделе. Неструктурированная ковариационная матрица используется для моделирования корреляций между повторными измерениями у каждого пациента. Другие ковариационные структуры применяются, если возникает проблема конвергенции (подробности представлены в SAP).

Конечная точка оценки по шкале MGFA-PIS на 26-й неделе считается порядковой шкалой. Логистическая регрессия кумулятивных шансов (накопленных по категориям, начиная с наилучшего результата) выполняется с использованием обработки как фиксированного категориального эффекта и корректировки на регион.

Данные по долгосрочной эффективности обобщены описательно на основе выборки OLE.

Корректировка множественности для первичных и вторичных конечных точек.

Исследование разработано для строгого контроля над общей двусторонней ошибкой I типа  $\alpha=0,05$ . Первичная нулевая гипотеза проверяется сначала при  $\alpha=0,05$ . При наличии статистической значимости, гипотеза вторичной эффективности проверяется при  $\alpha=0,05$ .

Анализ согласно протоколу для первичных и вторичных конечных точек.

Дополнительные анализы согласно протоколу для первичных и вторичных конечных точек выполняются на основе совокупности протоколов (PPS) таким же образом, как и для FAS.

Анализы безопасности.

Безопасность и переносимость равулизумаба оценивают на основании побочных эффектов, данных клинических лабораторных исследований, показателей жизненно важных функций и отклонений ЭКГ. Анализ безопасности выполняется на группе пациентов для оценки безопасности и выборке OLE на основе рассматриваемого периода исследования.

Анализ нежелательных явлений.

Анализ и отчетность по АЕ основаны на нежелательных явлениях, возникающих во время лечения (TEAE), включая серьезные нежелательные явления, возникающие во время лечения (TESAE), определяемые как АЕ при начале приема или после первой дозы равулизумаба в рандомизированном контролируемом периоде. Нежелательные явления, возникающие во время лечения, и TESAE суммируются с помощью SOC и предпочтительного термина MedDRA, по степени тяжести и в зависимости от исследуемого лекарственного средства. Для характеристики долгосрочного профиля безопасности рассчитывается скорректированная частота событий в пациенто-годах.

Анализ клинических лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций и показателей электрокардиограммы.

Лабораторные измерения, а также их изменения относительно исходного уровня при каждом визите и отклонение от исходного уровня, если применимо, обобщены в описательном виде. Значимые результаты ЭКГ, показатели жизненно важных функций и пульсоксиметрия также обобщены с использованием описательного анализа.

Другие анализы безопасности.

Получают количество и процент пациентов в каждой из категорий C-SSRS и анализ смещений. Обобщены результаты тестов на беременность.

Анализ фармакокинетики и фармакодинамики.

Приводятся и обобщаются фармакокинетические параметры, такие как пиковая и остаточная концентрации равулизумаба в сыворотке крови. Популяционный PK анализ равулизумаба проводят для характеристики PK равулизумаба у пациентов с gMG с использованием немногочисленных PK данных. Ключевые фармакокинетические параметры равулизумаба, такие как клиренс, объем распределения и конечный период полувыведения, оцениваются с использованием популяционного фармакокинетического анализа. Также оценивается потенциальное влияние внутренних и внешних факторов на PK равулизумаба. Представлены и обобщены фармакодинамические данные (свободный C5 до и после лечения). Исследуются корреляции между PK и PD. При необходимости рассматриваются дополнительные анализы.

Анализ иммуногенности.

Присутствие ADA в сыворотке крови с равулизумабом оценивают на протяжении всего исследования. Результаты иммуногенности анализируют путем суммирования количества и процента пациентов, у которых развивается обнаруживаемые ADA. Оценивается ассоциация ADA с концентрацией равулизумаба, параметрами PD, эффективностью и TEAE.

Анализ исследовательских биомаркеров.

Уровни титров антител к ацетилхолиновым рецепторам, а также их изменения по сравнению с исходным уровнем при каждом визите обобщены в описательном виде.

Промежуточные анализы.

Промежуточный анализ для исследования ALXN1210-MG-306 в течение рандомизированного контролируемого периода не планируется. Первичный анализ проводится, когда последний пациент завершает рандомизированный контролируемый период, база данных закрывается, а график рандомизации исследования демаскируется. Периодический анализ и отчетность выполняют в течение OLE периода в соответствии с нормативными требованиями. Окончательный анализ и отчет проводят по завершении исследования.

Дополнительные сведения об определении размера выборки.

Расчеты мощности основаны на лонгитюдном изменении общего балла по шкале.

MG-ADL от исходного уровня, наблюдаемом в исследовании ECU-MG-301. Подход, основанный на симуляции, принят для расчета мощности на основе эффекта лечения на основе модели по шкале MG-ADL. Всего требуется 160 пациентов, для того чтобы гарантировать по меньшей мере 90% мощность для отклонения нулевой гипотезы об отсутствии эффекта лечения на основе изменения общего балла по шкале MG-ADL по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе. Более подробная информация представлена в SAP.

Дополнительные сведения об анализе чувствительности для первичной конечной точки.

Для оценки достоверности первичного анализа запланированы следующие анализы чувствительности, основанные на предположениях, которые достаточно неблагоприятны для группы с применением равулизумаба для того, чтобы составить убедительный стресс-тест первичного анализа.

Анализ чувствительности на основе плацебо.

Анализ чувствительности на основе плацебо рассматривает механизм MNAR для недостающих данных, где предполагается, что пациенты, которые преждевременно прекратили прием в группе равулизумаба, следуют траектории результатов, аналогичной той, которая наблюдалась в группе плацебо после прекращения

приема равулизумаба, с учетом наблюдаемых значения до прекращения приема (Little, R. & Yau, L., Biometrics, 52:1324-33, 1996; Ratitch, B. et al., Pharm. Stat., 12:337-47, 2013). Предполагается, что пациенты, преждевременно прекращающие прием плацебо, будут иметь ненаблюдаемые результаты, аналогичные результатам у пациентов, получающих плацебо, которые продолжают получать рандомизированное лечение. Предположение о том, что профили эффективности выбывших пациентов после отмены равулизумаба аналогичны профилям пациентов в группе плацебо, обеспечивает оценку эффективности, присущей пациентам в группе с применением равулизумаба, если они были получены во временной точке, представляющий интерес, при этом ограничивая эффективность после раннего прекращения приема по сравнению с таковой групп плацебо.

Анализ чувствительности переломных моментов.

Дополнительный анализ чувствительности выполняется на основе метода стресс-тестирования с корректировкой дельты (анализ критической точки). Этот подход предполагает, что пациенты, которые прекращают активное лечение, испытывают ухудшение, определяемое заранее определенной корректировкой (дельта) в первичной конечной точке эффективности по сравнению с наблюдаемой оценкой эффективности пациентов, которые продолжают исследование до следующего визита (O'Kelley M RB, Statistics in Practice, 1 ed., Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 257-368). Поскольку отрицательное изменение общего балла по шкале QMG указывает на улучшение, заранее заданное значение дельты является неотрицательной фиксированной величиной. Для каждого значения дельты определяется лечебный эффект, и значение дельты, для которого номинальное двустороннее значение  $p$  пересекает 0,05, рассматривается как "переломный момент" в том смысле, что положительный вывод, сделанный на основе первичного анализа, обращается, когда предполагается, что выбывшие пациенты испытывают это фиксированное ухудшение после визита отмены. После определения такой переломной точки применяется клиническая оценка правдоподобности допущений, лежащих в основе этой переломной точки. Ожидается, что эта методология даст информацию о том, что нужно сделать, чтобы опровергнуть выводы исследования, основанные на различных предположениях об отсутствующих данных. Значение дельты, равное нулю, считается эквивалентным первичному анализу.

#### Краткая информация о последовательностях

SEQ ID NO:1
GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2
EILPGSGSTEYTFKD
SEQ ID NO:3
YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4
GASENIYGALN
SEQ ID NO:5
GATNLAD
SEQ ID NO:6
QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTFKDRVMTTRDTSTVYMEISSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS

**SEQ ID NO:8**

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWIYQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSG  
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO:9**

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKD  
TLMISRTPPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSL  
SLSLGK

**SEQ ID NO:10**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENF  
KDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGP  
SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  
VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
TPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

**SEQ ID NO:11**

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWIYQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSG  
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG  
TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY  
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO:12**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGHI FSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENF  
KDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS

**SEQ ID NO:13**

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKD  
TLMISRTPPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYHQKSL  
SLSLGK

**SEQ ID NO:14**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGHI FSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENF  
KDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGP  
SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  
VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
TPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

<p>NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV<u>L</u>HEALH<u>S</u>HYTQKSLSLSLGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:15</b></p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  LSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKD  <u>T</u><u>L</u><u>Y</u><u>I</u><u>T</u><u>R</u><u>E</u>PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW  LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSMHEALHNHYTQKSL  SLSPGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:16</b></p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGGLEWMGEILPGSGSTEYTENF  KDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGP  SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  VTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT<u>L</u><u>Y</u><u>I</u><u>T</u><u>R</u>  <u>E</u>PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY  KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  NGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:17</b></p> <p>GASENIY<u>H</u>ALN</p>
<p><b>SEQ ID NO:18</b></p> <p>EILPGSCH<u>T</u>EYTENFKD</p>
<p><b>SEQ ID NO:19</b></p> <p>G<u>H</u>IFSNYWIQ</p>
<p><b>SEQ ID NO:20</b></p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG<u>H</u>IFSNYWIQWVRQAPGGLEWMGEILPGSG<u>H</u>EYTENF  KDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGP  SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR  TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES</p>

<p>NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV<u>M</u>HEAL<u>H</u>NHYTQKSLSLSLGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:21</b></p> <p>SYAIS</p>
<p><b>SEQ ID NO:22</b></p> <p>GIGPFFGTANYAQKFQG</p>
<p><b>SEQ ID NO:23</b></p> <p>DTPYFDY</p>
<p><b>SEQ ID NO:24</b></p> <p>SGDSIPNYVVY</p>
<p><b>SEQ ID NO:25</b></p> <p>DDSNRPS</p>
<p><b>SEQ ID NO:26</b></p> <p>QSFDSLNAEV</p>
<p><b>SEQ ID NO:27</b></p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAI SVWRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGLVTVSS</p>
<p><b>SEQ ID NO:28</b></p> <p>DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYVYVYVYQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGGTKLTVL</p>
<p><b>SEQ ID NO:29</b></p> <p>NYIS</p>
<p><b>SEQ ID NO:30</b></p> <p>IIDPDDSYTEYSPSFQG</p>
<p><b>SEQ ID NO:31</b></p>

YEYGGFDI
<b>SEQ ID NO:32</b>
SGDNIGNSYVH
<b>SEQ ID NO:33</b>
KDNRPS
<b>SEQ ID NO:34</b>
GTYDIESYV
<b>SEQ ID NO:35</b>
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGLTVTVSS
<b>SEQ ID NO:36</b>
SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQOKPGQAPVLVIYKDNRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
<b>SEQ ID NO:37</b>
SSYYVA
<b>SEQ ID NO:38</b>
AIYTGSGATYKASWAKG
<b>SEQ ID NO:39</b>
DGGYDYPTHAMHY
<b>SEQ ID NO:40</b>
QASQNIGSSLA
<b>SEQ ID NO:41</b>
GASKTHS
<b>SEQ ID NO:42</b>

QSTKVGSSYGNH
<b>SEQ ID NO:43</b>
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTGSGATYKASW AKGRFTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDGGYDYPHAMHYWGQGLTVTVSS
<b>SEQ ID NO:44</b>
DVVMQTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNISSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTHSGVPSRFSG SGSGTDFLTITSSLPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
<b>SEQ ID NO:45</b>
QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAI FTGSGAEYKAEW AKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYPHAMHYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPAPAPLRRGPKVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVLHEALHAHYTRKELS LSP
<b>SEQ ID NO:46</b>
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVP SRFSGSGSCTDFLTITSSLPEDFATYYCQNTKVGSSYCNTEFCGCTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
<b>SEQ ID NO:47</b>
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSNY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI FDYWGQGLTVTVSS
<b>SEQ ID NO:48</b>
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFAGRSGTDFLTITSSLPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
<b>SEQ ID NO:49</b>

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSNYNPSLK  
 SRATISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV  
 FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
 SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKRVEISKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT  
 PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK

SEQ ID NO: 50

AIQMTQSPSSLSASVGRVTTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFAG  
 RGSGLDFTLTISLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG  
 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY  
 ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции для лечения миастении гравис (MG) у пациента-человека, причем указанное лечение включает введение пациенту эффективного количества композиции, при этом композиция содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в цикле введения, включающем введение

- (a) 1 раз в 1-й день в нагрузочной дозе
  - (i) 2400 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,
  - (ii) 2700 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или
  - (iii) 3000 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг; и
- (b) в 15-й день и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе
  - (i) 3000 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,
  - (ii) 3300 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или
  - (iii) 3600 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг.

2. Применение композиции по п.1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

3. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варируемую область тяжелой цепи SEQ ID NO: 12 и варируемую область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

4. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 13.

5. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

6. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации ( $K_D$ ), которая находится в диапазоне  $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$ .

7. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с  $K_D \geq 10 \text{ nM}$ .

8. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включены в состав для внутривенного введения.

9. Применение композиции по любому из пп.1-8, причем указанная миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис (gMG).

10. Применение композиции по п.9, причем указанный пациент с gMG характеризуется положительными результатами по антителам к AChR.

11. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов, в которой указанное антитело

представляет собой равулизумаб.

12. Набор для лечения миастении гравис (MG) у пациента-человека, содержащий

(a) дозу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 8; и

(b) инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из предыдущих пунктов.

13. Набор для применения по п.12, в котором указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

14. Набор по п.12 или 13, в котором указанное антитело представляет собой равулизумаб.

15. Применение антитела для лечения миастении гравис (MG) у пациента-человека, причем указанное антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 8, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в цикле введения, включающем введение

(a) 1 раз в 1-й день в нагрузочной дозе

(i) 2400 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

(ii) 2700 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

(iii) 3000 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг; и

(b) в 15-й день и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе

(i) 3000 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

(ii) 3300 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

(iii) 3600 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг.

16. Применение антитела по п.15, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

17. Применение антитела по п.15 или 16, причем указанное антитело представляет собой равулизумаб.

18. Способ лечения пациента-человека с миастенией гравис (MG), причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6, соответственно, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в цикле введения, включающем введение

(a) 1 раз в 1-й день в нагрузочной дозе

(i) 2400 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

(ii) 2700 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

(iii) 3000 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг; и

(b) в 15-й день и каждые 8 недель после этого в поддерживающей дозе

(i) 3000 мг пациенту с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг,

(ii) 3300 мг пациенту с массой тела от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг, или

(iii) 3600 мг пациенту с массой тела  $\geq 100$  кг.

19. Способ по п.18, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариантную константную Fc-область человека, которая связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), при этом CH3 вариантной константной Fc-области человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434, каждый из которых представлен в соответствии с нумерацией EU.

20. Способ по любому из пп.18 и 19, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 12 и варибельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

21. Способ по любому из пп.18-20, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 13.

22. Способ по любому из пп.18-21, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

23. Способ по любому из пп.18-22, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации ( $K_D$ ), которая находится в диапазоне  $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$ .

24. Способ по любому из пп.18-23, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с  $K_D \geq 10 \text{ нМ}$ .

25. Способ по любому из пп.18-24, причем указанное лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 100 мкг/мл или больше в течение цикла введения, предпочтительно указанное лечение поддерживает остаточную концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови на уровне 200 мкг/мл или больше в течение цикла введения.

26. Способ по любому из пп.18-25, причем указанное лечение поддерживает концентрацию свободных антител на уровне от 0,309 до 0,5 мкг/мл или меньше.

27. Способ по любому из пп.18-26, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводится в дозе 3000, 3300 или 3600 мг 1 раз в 8 недель после цикла введения в течение до двух лет.

28. Способ по любому из пп.18-27, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включены в состав для внутривенного введения.

29. Способ по любому из пп.18-28, причем указанный пациент ранее не получал лечение ингибитором комплемента.

30. Способ по любому из пп.18-29, причем указанный цикл введения составляет в целом 26 недель лечения.

31. Способ по любому из пп.18-30, причем указанное лечение приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

32. Способ по любому из пп.18-31, причем указанное лечение приводит к тому, что пациент испытывает клинически значимое улучшение (снижение) по шкале оценки повседневной деятельности при миастении гравис (MG-ADL) после 26 недель лечения, причем предпочтительно указанное клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение балла по шкале MG-ADL у пациента на по меньшей мере 3 пункта после 26 недель лечения.

33. Способ по любому из пп.18-32, причем указанное лечение приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале количественной оценки миастении гравис (QMG) после 26 недель лечения, причем предпочтительно указанное клинически значимое улучшение, которое испытывает пациент, представляет собой снижение балла по шкале QMG у пациента на по меньшей мере 5 пунктов после 26 недель лечения.

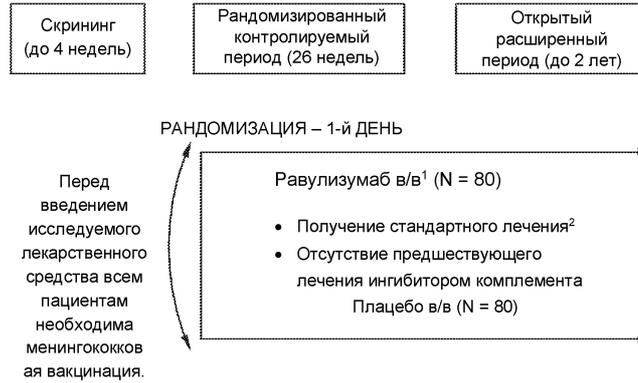
34. Способ по любому из пп.18-33, причем указанное лечение приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале комбинированной оценки миастении гравис (MGC) после 26 недель лечения, и/или причем указанное лечение приводит к клинически значимому улучшению (снижению степени тяжести) качества жизни, измеряемого с помощью шкалы оценки качества жизни при миастении гравис (MG-QOL15r), после 26 недель лечения, и/или причем указанное лечение приводит к клинически значимому улучшению (снижению) нервного утомления, измеряемого с помощью шкалы усталости нервного утомления QOL, после 26 недель лечения, и/или причем указанное лечение приводит к клинически значимому улучшению (повышению) состояния здоровья, измеряемого с помощью шкалы состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D-5L), после 26 недель лечения, и/или причем указанное лечение приводит к клинически значимому улучшению (снижению) по шкале состояния после вмешательства Американского фонда миастении (MGFA) после 26 недель лечения.

35. Способ по любому из пп.18-34, причем указанная миастения гравис представляет собой генерализованную миастению гравис (gMG).

36. Способ по п.35, причем указанный пациент с gMG характеризуется положительными результатами по антителам к AChR.

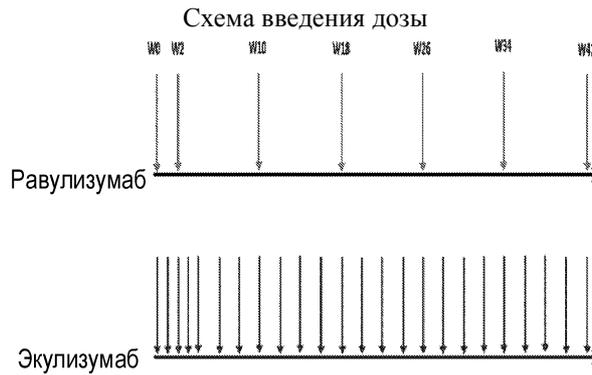
37. Способ по любому из пп.18-36, в котором указанное антитело представляет собой равулизумаб.

Схематический дизайн исследования для клинического протокола ALXN1210-MG-306



<sup>1</sup>Режим введены дозы равулизумаба:  
**НАГРУЗОЧНАЯ ДОЗА =**  
 2400 мг для пациентов с массой тела от  $\geq 40$  кг до  $<60$  кг 2700 мг для пациентов с массой тела от  $\geq 60$  кг до  $<100$  кг 3000 мг для пациентов с массой тела  $\geq 100$  кг  
**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА =**  
 3000 мг для пациентов с массой тела от  $\geq 40$  кг до  $<60$  кг 3300 мг для пациентов с массой тела от  $\geq 60$  кг до  $<100$  кг 3600 мг для пациентов с массой тела  $\geq 100$  кг.  
<sup>2</sup>Стандартное лечение для сохранения стабильности в течение всего рандомизированного контролируемого периода  
 Сокращение: в/в = внутривенный; N = количество [пациентов].

Фиг. 1



Фиг. 2

Шкала состояния здоровья Европейского опросника оценки качества жизни 5L (EQ-5D-5L)



Заголовок, подлежащий заполнению исследовательским центром

Номер исследования: ALXN1210-MG-306 Идентификатор (ID) субъекта: \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_ Заполнено: Пациент

Опросник состояния здоровья

Англоязычная версия для США

Фиг. 3А

## Описательная шкала Европейского опросника качества жизни 5L (EQ-5D)

## Опросник состояния здоровья

У меня нет проблем с ходьбой	1:1
У меня имеются незначительные проблемы с ходьбой	1:1
У меня имеются умеренные проблемы с ходьбой	1:1
У меня имеются серьезные проблемы с ходьбой	1:1
Я не в состоянии ходить	1:1
<b>УХОД ЗА СОБОЙ</b>	
У меня нет проблем с умыванием и одеванием	1:1
У меня имеются незначительные проблемы с умыванием и одеванием	1:1
У меня имеются умеренные проблемы с умыванием и одеванием	1:1
У меня имеются серьезные проблемы с умыванием и одеванием	1:1
Я не в состоянии умываться и одеваться	1:1
<b>ОБЫЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ</b> ( <i>например, работа, учеба, работа по дому, семья или досуг</i> )	
У меня нет проблем с обычной деятельностью	1:1
У меня имеются незначительные проблемы с обычной деятельностью	1:1
У меня имеются умеренные проблемы с обычной деятельностью	1:1
У меня имеются серьезные проблемы с обычной деятельностью	1:1
Я не в состоянии осуществлять обычную деятельность	1:1
<b>БОЛЬ И ДИСКОМФОРТ</b>	
У меня нет боли или дискомфорта	1:1
У меня имеется слабая боль или дискомфорт	1:1
У меня имеется умеренная боль или дискомфорт	1:1
У меня имеется серьезная боль или дискомфорт	1:1
У меня имеется чрезмерная боль или дискомфорт	1:1
<b>ТРЕВОЖНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ</b>	
Я не встревожен и не подавлен	1:1
Я слегка встревожен и подавлен	1:1
Я умеренно встревожен и подавлен	1:1
Я сильно встревожен и подавлен	1:1
Я чрезмерно встревожен и подавлен	1:1

США (английский) ©2009 EuroQoL Group EQ-5O™ представляет собой торговую марку EuroQoL Group

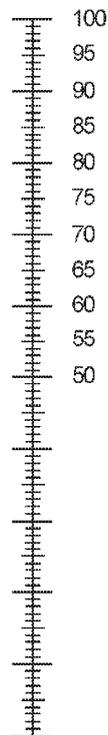
Фиг. 3В

Визуальная аналоговая шкала для шкалы состояния здоровья Европейского опросника качества жизни  
5L (EQ VAS)

- Мы хотели бы знать, насколько ваше здоровье СЕГОДНЯ хорошее или плохое.
- Эта шкала пронумерована от 0 до 100.
- 100 означает самое лучшее здоровье, которое вы можете себе представить. 0 означает самое худшее здоровье, которое у вас может быть.
- Отметьте X на шкале, чтобы указать, какое ваше здоровье СЕГОДНЯ.
- Теперь напишите число, которое вы отметили на шкале, в поле ниже.

ВАШЕ ЗДОРОВЬЕ СЕГОДНЯ =

Лучшее здоровье,  
которое вы можете  
себе представить



Фиг. 3С

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета - исходный уровень/скрининг (версия от 14.01.2009)

**Подлежит заполнению исследовательским центром**

Номер исследования: ALXN1210-MG-306 Идентификатор (ID) субъекта: \_\_\_\_\_  
 Дата заполнения: \_\_\_\_\_ Заполнено:  Оценщик (инициалы): \_\_\_\_\_

**ШКАЛА ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНЫХ  
 ТЕНДЕНЦИЙ КОЛУМБИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
 (C-SSRS)**

С момента последнего визита

Версия от 14.01.2009

*Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.*

**Заявление об ограниченной ответственности:**

*Эта шкала предназначена для использования лицами, прошедшими обучение по ее применению. Вопросы, содержащиеся в семидесятибалльной шкале Колумбийского университета для самоубийств, являются предлагаемыми образцами. В конечном итоге определение наличия суицидальных намерений или поведения зависит от суждения индивидуума, применяющего шкалу.*

*Определения поведенческих суицидальных событий в этой шкале основаны на определениях, используемых в Колумбийской форме суицидальной истории, разработанной John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo MA, Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M. B. First [Ed] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103-130, 2003.)*

*По поводу отписок C-SSRS свяжитесь с Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032, контактные данные для справок и требований к обучению posnerk@nyspi.columbia.edu*

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

*G-SSRS с момента последнего визита—Соединенные Штаты Америки/английская версия—Mapi.  
 C-SSRS-Since\_astVisit\_AU.5\_eng-Usori.doc*

Фиг. 4

<b>СУИЦИДАЛЬНЫЕ НАМЕРЕНИЯ</b>					
<p>Задайте вопросы 1 и 2. Если оба ответа отрицательные, перейдите к разделу «Суицидальное поведение». Если ответ на вопрос 2 – «да», задайте вопросы 3, 4 и 5. Если ответ на вопрос 1 и/или 2 – «да», заполните раздел «Интенсивность намерений» в разделе ниже.</p>	<b>С момента последнего визита</b>				
<p>1. Хочу умереть Субъект поддерживает мысли о желании умереть или больше не быть в живых, или о желании заснуть и не просыпаться. Хотели ли вы умереть или хотели бы вы заснуть и не проснуться? Если да, опишите:</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Да</td> <td style="width: 50%;">Нет</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Да	Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Да	Нет				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<p>2. Неспецифические активные суицидальные мысли Общие неспецифические мысли о желании покончить с собой/совершить самоубийство (например, «Я думал о самоубийстве») без мыслей о способах самоубийства/связанных с ними способов, намерений или планов в течение периода оценки. Были ли у вас мысли о самоубийстве? Если да, опишите:</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Да</td> <td style="width: 50%;">Нет</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Да	Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Да	Нет				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<p>3. Активные суицидальные намерения с помощью любых методов (без плана) без намерения действовать. Субъект поддерживает мысли о самоубийстве и придумал хотя бы один способ в течение периода оценки. Он отличается от конкретного плана с разработанными деталями времени, места или способа (например, мысль о способе самоубийства, но без конкретного плана). Включает человека, который сказал бы: «Я думал о передозировке, но я никогда не составлял конкретного плана относительно того, когда, где и как я на самом деле это сделаю ... и я никогда не доведу его до конца». Вы думали, как это можно сделать? Если да, опишите:</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Да</td> <td style="width: 50%;">Нет</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Да	Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Да	Нет				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<p>4. Активные суицидальные намерения с некоторым намерением действовать, без конкретного плана. Активные суицидальные мысли о самоубийстве и субъект сообщает о своем намерении действовать в соответствии с такими мыслями, в отличие от «У меня есть мысли, но я определенно ничего не буду с ними делать». Были ли у вас эти мысли и собирались ли вы действовать в соответствии с ними? Если да, опишите:</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Да</td> <td style="width: 50%;">Нет</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Да	Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Да	Нет				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<p>5. Активные суицидальные намерения с конкретным планом и намерениями Мысли о самоубийстве, когда детали плана полностью или частично разработаны, и субъект имеет некоторое намерение его осуществить. Вы начали прорабатывать или прорабатывали детали того, как убить себя? Собираетесь ли вы осуществить этот план? Если да, опишите:</p>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Да</td> <td style="width: 50%;">Нет</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Да	Нет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Да	Нет				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Фиг. 4 (продолжение)



СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ (Отметьте все, что применимо, если это отдельные события; необходимо спросить обо всех типах)	С момента последнего визита
<p><b>Фактическая попытка:</b> Потенциально самоповреждающее действие, совершенное по меньшей мере с некоторым желанием умереть в результате действия. Отчасти поведение рассматривалось как способ убить себя. Намерение не обязательно должно быть 100%. Если с этим действием связано какое-либо намерение/желание умереть, то это можно рассматривать как фактическую попытку самоубийства. Не должно быть никаких травм или повреждений, только возможность травмы или повреждения. Если человек нажимает на спусковой курок, когда пистолет находится во рту, но пистолет сломан и не причиняет травм, это считается попыткой. Предполагаемое намерение: Даже если индивидум отрицает намерение/желание умереть, об этом можно судить клинически на основании его поведения или обстоятельств. Например, смертельный акт, который явно не является несчастным случаем, поэтому нельзя сделать вывод о каком-либо другом намерении, кроме самоубийства (например, выстрел в голову, прыжок из окна с высокого этажа). Кроме того, если кто-то отрицает намерение умереть, но думает, что то, что он сделал, может быть смертельным, можно сделать вывод о намерении.</p> <p><b>Вы пытались покончить жизнь самоубийством?</b> <b>Вы сделали что-нибудь, чтобы навредить себе?</b> <b>Вы сделали что-нибудь опасное, что могли бы умереть?</b> Что вы сделали? Вы осуществляли _____ как способ покончить с собой? Вы хотели умереть (хоть немного), когда вы _____? Вы пытались покончить с собой, когда вы _____? Или вы думали, что могли умереть от _____?</p> <p>Или вы сделали это исключительно по другим причинам/без КАКОГО-ЛИБО намерения убить себя (например, чтобы снять стресс, почувствовать себя лучше, вызвать сочувствие или добиться чего-то еще)? (Самоповреждающее поведение без суицидальных намерений) Если да, опишите:</p> <p><b>Занимался ли субъект несуйцидальным самоповреждающим поведением?</b></p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество попыток _____</p> <p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Прерванная попытка:</b> Когда человеку мешают (со стороны внешних обстоятельств) начать потенциально самоповреждающее действие (если бы не это, то была бы фактическая попытка). Передозировка: Человек держит в руке пилюлю, но не может их проглотить. Как только он проглатывает какие-либо пилюли, это становится попыткой, а не прерванной попыткой. Стрельба: Человек направил пистолет на себя, пистолет унесен кем-то другим или он почему-то не может нажать на спусковой курок. Как только он нажимает на курок, даже если ружье не стреляет, это является попыткой. Прыжки: Человек готовится прыгнуть, его схватили и сняли с карниза. Повешение: У человека петля на шее, но он еще не начал висеть, ему помешали сделать это.</p> <p><b>Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но кто-то останавливал вас, прежде чем вы действительно что-то сделали?</b> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество прерванных попыток _____</p>
<p><b>Незавершенная попытка:</b> Когда человек начинает предпринимать шаги к попытке самоубийства, но делает шаг назад сам прежде, чем он на самом деле совершит какое-либо саморазрушительное поведение. Примеры аналогичны прерванным попыткам, за исключением того, что человек делает шаг назад сам, вместо того, чтобы быть остановленным кем-то другим.</p> <p><b>Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но останавливали себя, прежде чем что-то сделали?</b> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество незавершенных попыток _____</p>

Фиг. 4 (продолжение)





<b>СУИЦИДАЛЬНЫЕ НАМЕРЕНИЯ</b>		
Задайте вопросы 1 и 2. Если оба ответа отрицательные, перейдите к разделу «Суицидальное поведение». Если ответ на вопрос 2 – «да», задайте вопросы 3, 4 и 5. Если ответ на вопрос 1 и/или 2 – «да», заполните раздел «Интенсивность намерений» в разделе ниже.	<b>С момента последнего визита</b>	
1. Хочу умереть Субъект поддерживает мысли о желании умереть или больше не быть в живых, или о желании заснуть и не просыпаться. Хотели ли вы умереть или хотели бы вы заснуть и не проснуться?  Если да, опишите:	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
2. Неспецифические активные суицидальные мысли Общие неспецифические мысли о желании покончить с собой/совершить самоубийство (например, «Я думал о самоубийстве») без мыслей о способах самоубийства/связанных с ними способов, намерений или планов в течение периода оценки. Были ли у вас мысли о самоубийстве?  Если да, опишите:	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
3. Активные суицидальные намерения с помощью любых методов (без плана) без намерения действовать. Субъект поддерживает мысли о самоубийстве и придумал хотя бы один способ в течение периода оценки. Он отличается от конкретного плана с разработанными деталями времени, места или способа (например, мысль о способе самоубийства, но без конкретного плана). Включает человека, который сказал бы: «Я думал о передозировке, но я никогда не составлял конкретного плана относительно того, когда, где и как я на самом деле это сделаю ... и я никогда не доведу его до конца». Вы думали, как это можно сделать?  Если да, опишите:	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
4. Активные суицидальные намерения с некоторым намерением действовать, без конкретного плана. Активные суицидальные мысли о самоубийстве и субъект сообщает о своем намерении действовать в соответствии с такими мыслями, в отличие от «У меня есть мысли, но я определенно ничего не буду с ними делать». Были ли у вас эти мысли и собирались ли вы действовать в соответствии с ними?  Если да, опишите:	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
5. Активные суицидальные намерения с конкретным планом и намерениями Мысли о самоубийстве, когда детали плана полностью или частично разработаны, и субъект имеет некоторое намерение его осуществить. Вы начали прорабатывать или прорабатывали детали того, как убить себя? Собираетесь ли вы осуществить этот план?  Если да, опишите:	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>

Фиг. 5 (продолжение)



СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ (Отметьте все, что применимо, если это отдельные события; необходимо спросить обо всех типах)	С момента последнего визита	
<p><b>Фактическая попытка:</b> Потенциально самоповреждающее действие, совершенное по меньшей мере с некоторым желанием умереть в результате действия. Отчасти поведение рассматривалось как способ убить себя. Намерение не обязательно должно быть 100%. Если с этим действием связано какое-либо намерение/желание умереть, то это можно рассматривать как фактическую попытку самоубийства. Не должно быть никаких травм или повреждений, только возможность травмы или повреждения. Если человек нажимает на спусковой курок, когда пистолет находится во рту, но пистолет сломан, поэтому повреждения нет, это считается попыткой. Предполагаемое намерение: Даже если индивидум отрицает намерение/желание умереть, об этом можно судить клинически на основании его поведения или обстоятельств. Например, смертельный акт, который явно не является несчастным случаем, поэтому нельзя сделать вывод о каком-либо другом намерении, кроме самоубийства (например, выстрел в голову, прыжок из окна с высокого этажа). Кроме того, если кто-то отрицает намерение умереть, но думает, что то, что он сделал, может быть смертельным, можно сделать вывод о намерении. <b>Вы пытались покончить жизнь самоубийством?</b> <b>Вы сделали что-нибудь, чтобы навредить себе?</b> <b>Вы сделали что-нибудь опасное, что могли бы умереть?</b> Что вы сделали? Вы осуществляли _____ как способ покончить с собой? Вы хотели умереть (хоть немного), когда вы ____? Вы пытались покончить с собой, когда вы ____? Или вы думали, что могли умереть от ____? <b>Или вы сделали это исключительно по другим причинам/без КАКОГО-ЛИБО намерения убить себя (например, чтобы снять стресс, почувствовать себя лучше, вызвать сочувствие или добиться чего-то еще)? (Самоповреждающее поведение без суицидальных намерений)</b> Если да, опишите: <b>Занимался ли субъект несуйцидальным самоповреждающим поведением?</b></p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество попыток _____</p> <p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p><b>Прерванная попытка:</b> Когда человеку мешают (со стороны внешних обстоятельств) начать потенциально самоповреждающее действие (если бы не это, то была бы фактическая попытка). Передозировка: Человек держит в руке пилюли, но не может их проглотить. Как только он проглатывает какие-либо пилюли, это становится попыткой, а не прерванной попыткой. Стрельба: Человек направил пистолет на себя, пистолет унесен кем-то другим или он почему-то не может нажать на спусковой курок. Как только он нажимает на курок, даже если ружье не стреляет, это является попыткой. Прыжки: Человек готовится прыгнуть, его схватили и сняли с карниза. Повешение: У человека петля на шее, но он еще не начал висеть, ему помешали сделать это. <b>Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но кто-то останавливал вас, прежде чем вы действительно что-то сделали?</b> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество прерванных попыток _____</p>	
<p><b>Незавершенная попытка:</b> Когда человек начинает предпринимать шаги к попытке самоубийства, но делает шаг назад сам прежде, чем он на самом деле совершит какое-либо саморазрушительное поведение. Примеры аналогичны прерванным попыткам, за исключением того, что человек делает шаг назад сам, вместо того, чтобы быть остановленным кем-то другим. <b>Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но останавливали себя, прежде чем что-то сделали?</b> Если да, опишите:</p>	<p>Да Нет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество незавершенных попыток _____</p>	

Фиг. 5 (продолжение)

<p><b>Подготовительные действия или поведение:</b>          Действия или подготовка к неизбежной попытке самоубийства. Это может включать в себя все, что выходит за рамки вербализации или мысли, например, разработка определенного способа (например, покупка таблеток, покупка оружия) или подготовка к самоубийству (например, раздача вещей, написание предсмертной записки).  <b>Предпринимали ли вы какие-либо шаги к попытке самоубийства или подготовке к самоубийству (например, собирали таблетки, доставали ружье, раздавали ценные вещи или писали предсмертную записку)?</b>          Если да, опишите:</p>	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
<p><b>Суицидальное поведение:</b>          Суицидальное поведение присутствовало в период оценки?</p>	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
<p><b>Попытка самоубийства:</b></p>	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
<p><b>Ответьте только в случае наличия фактических попыток</b></p>	Самая смертоносная попытка Данные	
<p><b>Фактическая летальность/медицинское повреждение:</b>          0. Никаких физических повреждений или очень незначительные физические повреждения (например, царапины на поверхности)          1. Незначительные физические повреждения (например, летаргическая речь; ожоги первой степени; легкое кровотечение; растяжения).          2. Умеренное физическое повреждение; требуется медицинская помощь (например, находится в сознании, но имеется сонливость, некоторая реакция; ожоги второй степени; кровотечение из основного сосуда)          3. Умеренно тяжелые физические повреждения; <i>медицинская</i> госпитализация и вероятная интенсивная терапия (например, коматозное состояние с сохраненными рефлексами; ожоги третьей степени на менее 20% тела; обширная кровопотеря, но с возможностью восстановления; серьезные переломы).          4. Серьезные физические повреждения; требуется медицинская госпитализация с интенсивной терапией (например, коматозное состояние без рефлексов; ожоги третьей степени на более 20% тела; обширная кровопотеря с нестабильными показателями жизненно важных функций; серьезное повреждение жизненно важной области).          5. Смерть</p>	Введите код  _____	
<p><b>Потенциальная летальность: Ответьте только, если фактическая летальность = 0</b>          Вероятная летальность фактической попытки при отсутствии медицинских повреждений (следующие примеры, хотя и не имеется фактических медицинских повреждений, потенциально могут привести к очень серьезной летальности: положить пистолет в рот и нажать на спусковой курок, но пистолет не срабатывает, поэтому какое-либо медицинское повреждение отсутствует; лежать на рельсах, когда идет встречный поездом, но отодвинуться перед наездом).</p> <p>0 = поведение, которое вряд ли приведет к травме          1 = поведение, которое может привести к травме, но не приведет к смерти          2 = поведение, которое может привести к смерти, несмотря на доступную медицинскую помощь</p>	Введите код  _____	

©2008 Research Foundation for Mental Hygiene, Inc. C-SSRS со времени последнего визита (версия от 14.01.2009)

Фиг. 5 (продолжение)

