

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393235

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.23

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.09

(54) ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИОЗИТА (DM)

(31) 63/210,280

(32) 2021.06.14

(33) US

(86) PCT/US2022/032885

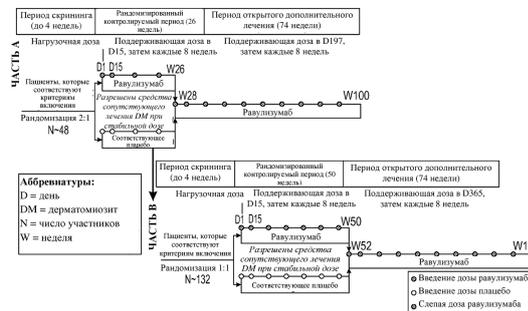
(87) WO 2022/265915 2022.12.22

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

(72) Изобретатель:  
Голт Лаура Мэри, Кьелхорн  
Эдриан Маркус, Ракхаде Санджай  
Нандкумар, Сохур Ушарбуд Шиврадж  
(US)

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

(57) Представлены дозировки и способы для клинического лечения дерматомиозита (DM), в частности тяжелого и/или рефрактерного DM, у пациентов-людей с применением антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, такого как равулизумаб (ULTOMIRIS®)).



202393235

A1

A1

202393235

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580041EA/042

### ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИОЗИТА (DM)

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/210280, поданной 14 июня 2021 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Упомянутая копия в формате ASCII, созданная 22 апреля 2022 года, имеет название 0662WO\_SL.txt и размер 54103 байта.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Опосредованное системой комплемента поражение было вовлечено в патологию дерматомиозита (DM), нарушения, характеризующегося выраженными кожными высыпаниями и мышечной слабостью (см., например, Dalakas MC, *N. Engl. J. Med.* 2015;372(18):1734-1747; Isak V, et al., *J. Dermatolog. Treat.* 2018;29(5):450-459; и Mahil S. et al., *Br. J. Hosp. Med.* (Lond). 2012;73(2):C18-22). У пациентов с DM обычно наблюдается слабость проксимальных мышц и кожные проявления, которые развиваются на протяжении недель или месяцев (см., например, Selva-O'Callaghan A, et al., *The Lancet Neurology*, 2018;17(9):816-828). В биопсиях мышц у пациентов с DM выявляют наличие мембраноатакующего комплекса (MAC) на эндотелиальных клетках эндомизиальных капилляров (см., например, Dalakas MC, et al., *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16(11):601-617, и Kissel JT, et al., *N. Engl. J. Med.* 1986;314(6):329-334). В настоящее время для лечения DM одобрены только 3 средства терапии: азатиоприн, инъекции кортикотропина и глюкокортикоиды. Однако, несмотря на терапию, у около примерно трети пациентов с DM сохраняется нарушение здоровья от легкой до тяжелой степени (см., например, Dalakas MC, et al., *Lancet.* 2003;362(9388):971-982), и половина пациентов, считающихся находящимися в стабильном состоянии, не возвращается к прежним уровням работы (см., например, Marie I, et al., *J. Rheumatol.* 2001;28(10):2230-2237). Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение усовершенствованных способов лечения пациентов с DM.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано отчасти на предположении, что лечение пациентов с помощью равулизумаба (ALXN1210; ULTOMIRIS) приведет к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента (C5) и одновременному уменьшению опосредованного терминальными компонентами системы комплемента повреждения кожных тканей. Предположение исследователей основано отчасти на их знании фармакодинамических (PD) эффектов равулизумаба на

терминальные компоненты системы комплемента *in vivo* и идентификации участия мембраноатакующего комплекса (МАС) в патофизиологии дерматомиозита (DM). Настоящее изобретение конкретно относится к новой терапевтической роли равулизумаба в улучшении в отношении клинических проявлений DM у пациентов, в частности, к эффективности равулизумаба в снижении мышечной слабости и/или кожных проявлений у пациентов с тяжелым и/или рефрактерным DM.

В данном документе представлены композиции и способы лечения дерматомиозита (DM) у пациента-человека (например, взрослого пациента), включающие введение пациенту антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретной клинической схемой введения доз (например, при определенном количестве доз и в соответствии с конкретной схемой введения доз). Композиции и способы по настоящему изобретению особенно применимы в лечении тяжелого и/или рефрактерного дерматомиозита.

Иллюстративным антителом к C5 является равулизумаб (ULTOMIRIS®), содержащий тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой и легкой цепей или переменные области (VR) равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области (VH) тяжелой цепи равулизумаба, содержащие последовательность, показанную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области (VL) легкой цепи равулизумаба, содержащие последовательность, показанную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, которая представлена под SEQ ID NO:13.

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

В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4,

5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5 (см. патент США № 9765135). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59 (кроволимаб). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела REGN3918 (позелимаб). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела LFG316 (тезидолумаб). В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей экулизумаба или антитела, биологически аналогичного ему (например, ABP 959; SB12 или Elizaria).

В одном варианте осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления вводят, например, 900 мг, 1200 мг, 2400 мг, 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, в зависимости от веса пациента. В другом варианте осуществления вводят 900 мг и/или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом менее 30 кг. В другом варианте осуществления вводят 1200 мг и/или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг. В другом варианте осуществления вводят 2400 мг и/или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления вводят 2700 мг и/или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления вводят 3000 мг и/или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления режимы введения доз корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

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

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

(а) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через

две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

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

(a) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1,

CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) человека, где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

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

(a) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от

30 или больше до менее 40 кг;

(с) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом менее 30 кг в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом 100 кг или больше в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом менее 30 кг в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь

недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом 100 кг или больше в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом.

В другом аспекте описанные режимы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. В одном варианте осуществления, например, режим лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В одном варианте осуществления режим лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше, 150 мкг/мл или больше, 200 мкг/мл или больше, 250 мкг/мл или больше или 300 мкг/мл или больше. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей

приблизительно 175 мкг/мл.

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

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание минимальной концентрации свободного C5. В одном варианте осуществления, например, антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание концентрации свободного C5, составляющей 0,5 мкг/мл или меньше (например, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл или 0,1 мкг/мл или меньше).

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

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В одном варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней растворимого C5b-9.

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней специфических для миозита аутоантител (например, антител к ассоциированному с дифференцировкой меланомы белку 5 (антител к MDA5), антител к белку 2 ядерного матрикса (антител к NXP2/MJ) и/или антител к синтетазе/Jo 1).

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней мышечных ферментов (например, креатинкиназы (СК), альдолазы, лактатдегидрогеназы (LDH), аланинаминотрансферазы (ALT) и аспаратаминотрансферазы (AST)).

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общего балла улучшения Международной группы по оценке миозита и клиническим исследованиям (IMACS-TIS), по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления лечение приводит к общему баллу улучшения (TIS),

составляющему по меньшей мере 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 пунктов или больше, оцененному по шкале IMACS-TIS, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью индекса площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит (CDASI), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, составляющему 7, 8, 9, 10, 11 или 12 пунктов или больше, оцененному с помощью CDASI, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы Европейского опросника качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью Информационной системы оценки сообщаемых пациентами исходов (PROMIS), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью краткой формы опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов) (SF 36), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью опросника симптомов заболевания при дерматомиозите (DM-DSQ), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью 30-секундного теста вставания со стула (30s CST), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению выявляемой сыпи у пациента, оцененному с помощью фотографического анализа, по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления лечение приводит к 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% уменьшению выявляемой сыпи у пациента, оцененному с помощью фотографического анализа, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы степени тяжести зуда по 5 показателям, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью анализа функционирования с использованием ручного динамометра, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью мануального мышечного тестирования подгруппы из 8 мышц

(MMT8), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью инструмента оценки активности заболевания при миозите (MDAAT), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки активности врачом, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки активности пациентом, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью опросника оценки состояния здоровья (HAQ), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки врачом активности кожного поражения при дерматомиозите, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению или прекращению сыпи и/или мышечной слабости у пациента.

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

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению нежелательных явлений.

В другом варианте осуществления пациент характеризуется оценкой MMT-8 142/150 или меньше и двумя или более из следующего до лечения:

а) общая оценка активности пациентом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS;

б) общая оценка активности врачом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS;

с) индекс инвалидизации согласно HAQ, составляющий 0,25 или больше;

д) повышение по меньшей мере одного мышечного фермента в 1,3 раза или больше от верхней границы нормы (ULN); и/или

е) общий индекс активности немускульного заболевания, составляющий 2,0 см или больше по 10-см визуальной аналоговой шкале (VAS).

В одном варианте осуществления общий индекс активности немускульного заболевания основан на оценках активности согласно шкалам конституции, кожных покровов, скелета, желудочно-кишечного тракта, легких и сердца MDAAT.

В другом варианте осуществления пациент характеризуется одним или несколькими из следующего до лечения:

а) биопсия мышц или кожи с признаками активного патологического диагноза DM в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

b) электромиография с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

c) магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

d) по меньшей мере один мышечный фермент (например, CK, альдолаза, LDH, ALT и/или AST) на панели IMACS, уровень которого в 2 раза или больше превышает ULN до лечения или на момент его начала; и/или

e) активная кожная сыпь при DM, характеризующаяся воспалительными изменениями (индекс активности согласно CDASI, составляющий 7 или больше), до лечения или на момент его начала.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент

вводят отдельно. В других вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, одновременно или отдельно). В одном варианте осуществления лечение дополнительно включает введение азатиоприна. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение циклоспорина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение глюкокортикоида. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение глюкокортикоидов для внутримышечного введения. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение гидроксихлорохина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение лефлуномида. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение метотрексата. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение микофенолата мофетила/микофеноловой кислоты. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение сульфасалазина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение антигистамина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение ибупрофена. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение ацетаминофена. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение противозудных средств. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение стероида для местного применения. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение витамина B12. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение витамина E. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение креатина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение коэнзима Q10. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение биотиновой добавки.

В одном из вариантов осуществления пациент ранее не принимал или не принимает на момент начала лечения или во время его ни одно из следующего:

иммуноглобулин для внутривенного введения (IVIg), иммуноглобулин для подкожного введения (SCIg), глюкокортикоиды IV, инъекция кортикотропина, циклофосфамид, ритуксимаб, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, тофацитиниб, руксолитиниб или анакинра.

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

Также в данном документе предусмотрены антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8; где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(с) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего

фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), имеющие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), имеющие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, для применения в лечении DM у пациента-человека, где композиция необязательно содержит средство фоновой терапии для лечения DM. В частности, в данном документе предусмотрены композиции, содержащие эффективные количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента, для лечения DM у пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение дозировок и схемы, описанных в данном документе, для антитела к C5, например, равулизумаба.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), имеющие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), имеющие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения DM у пациента-человека, где композиция необязательно содержит средство фоновой терапии для лечения DM. В частности, в данном документе предусмотрено применение эффективного количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего фрагмента в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения DM у пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение дозировок и схемы, описанных в данном документе, для антитела к C5, например, равулизумаба, необязательно вместе с дозировками и схемой средства фоновой терапии.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На **фиг. 1** представлена схема, на которой изображен общий дизайн исследования.

На **фиг. 2** представлен образец общей оценки активности врачом (форма 02 IMACS).

На **фиг. 3** представлен образец общей оценки активности пациентом/родителем (форма 03 IMACS).

На **фиг. 4** изложен образец опросника функциональной оценки терапии хронического заболевания для показателя утомляемости (FACIT для показателя утомляемости).

На **фиг. 5** изложен образец опросника симптомов заболевания при дерматомиозите (DM-DSQ).

На **фиг. 6A-6F** изложена схема проведения мероприятий для части A (от скрининга

до конца рандомизированного контролируемого периода).

**На фиг. 7А-7F** изложена схема проведения мероприятий для части В (от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода).

**На фиг. 8А-8G** изложена схема проведения мероприятий для периода открытого дополнительного лечения для частей А и В.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### I. Определения

Используемый в данном документе термин "субъект" или "пациент" представляет собой пациента-человека (например, пациента, у которого имеется DM).

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

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

Как используется в данном документе, дерматомиозит (DM) представляет собой аутоиммунное идиопатическое воспалительное заболевание, характеризующееся выраженными кожными высыпаниями и мышечной слабостью (см., например, Bendewald MJ, et al., *Archives of dermatology*. 2010;146(1):26-30; Bohan A, et al., *N. Engl. J. Med.* 1975;292(7):344-347; Dalakas MC, *N. Engl. J. Med.* 2015;372(18):1734-1747; Isak V. et al., *J. Dermatolog. Treat.* 2018;29(5):450-459; и Mahil S, et al., *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2012;73(2):C18-22). У пациентов с DM обычно наблюдается слабость проксимальных мышц и кожные проявления, которые развиваются на протяжении недель или месяцев (см., например, Selva-O'Callaghan A, et al., *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):816-828). DM поражаются как дети (ювенильный DM), так и взрослые, причем в большей степени женщины, чем мужчины (см., например, Dalakas MC, et al., *Lancet*; 2003;362(9388):971-982). В США заболеваемость DM была оценена в 9,63 на миллион с бимодальным распределением, пик которого приходится на возраст от 5 до 15 и от 50 до 60 лет (см., например, Bendewald MJ, et al., *Archives of dermatology*. 2010;146(1):26-30); Bohan A, Peter JB., *N. Engl. J. Med.* 1975;292(7):344-347; Isak V, et al., *J. Dermatolog. Treat.* 2018;29(5):450-459). У пациентов с DM обычно развивается медленное ослабление мышц, что затрудняет выполнение повседневных задач, таких как застегивание или удерживание предметов, расчесывание волос, вставание со стула, подъем по ступенькам или поднятие предметов (см., например, Dalakas MC., *N. Engl. J. Med.* 2015;372(18):1734-1747; и Dalakas MC, *Lancet*. 2003;362(9388):971-982).

Могут быть вовлечены такие системы органов, как сосудистая, легочная, желудочно-кишечная и сердечная системы, при этом редкие случаи интерстициального заболевания легких потенциально являются фатальными (см., например, Ernste FC, *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* 2013;88(1):83-105). Взрослые пациенты с DM характеризуются повышенным на 9% - 32% риском развития рака в течение первых 3-5 лет после постановки диагноза DM (см., например, Dalakas MC., *N. Engl. J. Med.* 2015;372(18):1734-1747). Наиболее распространенными видами рака у женщин с DM являются рак молочной железы и яичников; в то время как у мужчин с DM наиболее распространенными являются рак легких и предстательной железы (см., например, Ernste FC, *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* 2013;88(1):83-105).

В настоящее время для лечения DM в ЕС одобрен азатиоприн. В США глюкокортикоиды и инъекции кортикотропина (Acthar® Gel) являются единственными доступными лекарственными препаратами, одобренными для лечения DM (см., например, Isak V, *et al.*, *J. Dermatolog Treat.* 2018;29(5):450-459). Контроль DM состоит из глюкокортикоидов отдельно или в комбинации с иммуносупрессивными/иммуномодулирующими средствами терапии (IST), включая ритуксимаб и иммуноглобулин IV (IVIg) (см., например, Dalakas MC., *N. Engl. J. Med.* 2015;372(18):1734-1747). Длительное применение кортикостероидов может привести к таким пагубным осложнениям, как остеопороз, компрессионные переломы и аваскулярный некроз, и применение IST может повышать риск тяжелых инфекций и связано с проблемами переносимости, а также с гепатотоксичностью (см., например, Chandra T, *et al.*, *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2020:1-16; и Ernste FC, *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* 2013;88(1):83-105). Кроме того, несмотря на терапию, у около трети пациентов с DM сохраняется нарушение здоровья от легкой до тяжелой степени (см., например, Dalakas MC, *et al.*, *Lancet.* 2003;362(9388):971-982), и половина пациентов, считающихся находящимися в стабильном состоянии, не возвращается к прежним уровням работы (см., например, Marie I, *et al.*, *J. Rheumatol.* 2001;28(10):2230-2237). При доступных средствах терапии 5-летняя смертность была снижена, но все еще составляет около 25% (см., например, Rider LG, *et al.*, *JAMA.* 2011a;305(2):183-190).

Таким образом, поскольку в настоящее время существует ограниченное число вариантов лечения пациентов с DM (особенно пациентов с тяжелым и/или рефрактерным DM), многие клинические решения о лечении принимаются эмпирически и без достаточных клинических данных. Поэтому до сих пор существует высокая неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных и безопасных вариантах лечения в случае этого заболевания.

Считается, что хроническая активация иммунной системы под воздействием факторов риска окружающей среды у индивидуумов с генетической предрасположенностью является основной причиной DM (см., например, Rider LG, *et al.*, *JAMA.* 2011a;305(2):183-190). В развитие DM были вовлечены факторы воздействия окружающей среды, включая стрептококк, эховирус, человеческий гормон роста,

интерферон  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , имплантаты из бычьего коллагена, физические нагрузки и ультрафиолетовое излучение. Генетические факторы риска, связанные с восприимчивостью индивидуумов к DM, включают полиморфизмы генов, которые, как известно, регулируют поздние ответы на агенты окружающей среды (например, полиморфизмы человеческого лейкоцитарного антигена [HLA] и генов цитокина и иммуноглобулина).

Считается, что патогенез DM запускается, когда аутоантитела, направленные против эндотелия эндомизиальных капилляров, активируют нарушение компонента 3 системы комплемента (C3) (см., например, Dalakas MC, et al., *Lancet*. 2003;362(9388):971-982), что приводит к опосредованному компонентами системы комплемента повреждению в отношении эндотелиальных клеток при мышечном нарушении (см., например, Dalakas MC, et al., *Lancet*. 2003;362(9388):971-982; и Mahil S, et al., *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2012;73(2):C18-22), а также отложению MAC в коже и мышечной ткани (см., например, Magro CM, et al., *J. Cutan. Pathol*. 1997;24(9):543-552.). В пользу этой гипотезы свидетельствует активация системы комплемента как раннее проявление DM (см., например, Pinal-Fernandez I, et al., *J Rheumatol*. 2015;42(8):1448-1454).

Все пути системы комплемента (классический, альтернативный и лектиновый) сходятся на C5. Активация C5 обеспечивает расщепление белка на компоненты 5a и 5b системы комплемента (C5a и C5b); равулизумаб надежно блокирует эту активацию. C5a представляет собой один из сильнейших хемоаттрактантов и провоспалительных модуляторов (см., например, Harris CL, et al., *Mol. Immunol*. 2018;102:89-119), рекрутирующий В- и Т-клетки, макрофаги и другие иммунные клетки в очаг воспаления. Эти неадекватно активированные иммунные клетки высвобождают цитокины, которые еще больше усиливают аномальный иммунный ответ с образованием аутоантител и дальнейшим повреждением тканей. Было показано, что при DM активированный C5a системы комплемента повышает экспрессию молекул адгезии после связывания с эндотелиальными клетками, что может привести к индукции цитокинов (см., например, Sallum AM, et al., *Autoimmun. Rev*. 2006;5(2):93-100).

C5b участвует в образовании MAC терминальных компонентов системы комплемента (C5b-9) (см., например, Tegla CA, et al., *Immunol. Res*. 2011;51(1):45-60). MAC откладываются на капиллярах и индуцируют периваскулярное воспаление в мышечных волокнах (см., например, Dalakas MC., *N. Engl. J. Med*. 2015;372(18):1734-1747; и Dalakas MC, et al., *Lancet*. 2003;362(9388):971-982). MAC при DM вызывает некроз, снижение плотности эндомизиальных капилляров, ишемию и разрушение мышечных волокон (см., например, Dalakas MC., *N. Engl. J. Med*. 2015;372(18):1734-1747; и Pinal-Fernandez I, et al., *J Rheumatol*. 2015;42(8):1448-1454). Микроскопические поражения в мышечных волокнах приводят к снижению кровотока и перифасцикулярной атрофии (см., например, Dalakas MC., *N. Engl. J. Med*. 2015;372(18):1734-1747), что является высокоспецифическим признаком биопсий мышц у пациентов с DM (специфичность > 90%) (см., например, Suarez-Calvet X, et al., *Arthritis. Res. Ther*. 2017;19(1):174)

Используемый в данном документе термин "эффективное лечение" относится к лечению, обеспечивающему благоприятный эффект, например облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может проявляться в форме улучшения по сравнению с исходным уровнем, например улучшения по сравнению с показателем или результатом наблюдения, сделанным до начала терапии в соответствии со способом по настоящему изобретению. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома DM (например, появления сыпи фиолетового или темно-красного цвета, чаще всего на лице, веках, костяшках пальцев, локтях, коленях, груди и спине) и/или мышечной слабости (например, прогрессирующей мышечной слабости в мышцах, расположенных ближе к туловищу, таких как мышцы бедер, голеней, плеч, верхней части рук и шеи). Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома DM (например, характерной сыпи и/или мышечной слабости).

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Такой результат может представлять собой снижение выраженности, облегчение, смягчение, снижение тяжести, задержку и/или ослабление одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, которое, как клинически доказано, обеспечивает облегчение по меньшей мере одного симптома DM (например, характерной сыпи и/или мышечной слабости). Эффективное количество может быть введено в виде одного или нескольких введений.

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

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

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

Термин "антитело" описывает полипептид, содержащий по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, VH-/VL-область, или Fv, или CDR). Антитела включают известные формы антител, например, антитело может

представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, аффитело<sup>®</sup>, нанотело или однодоменное антитело. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD, IgE или их комбинаций. Антитело может представлять собой встречающееся в природе антитело или антитело, которое было изменено посредством методики белковой инженерии (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгирования с фрагментом, отличным от антитела). Антитело может содержать, например, одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с встречающимся в природе антителом), которые обеспечивают изменение свойства (например, функционального свойства) антитела. Из уровня техники известны многие такие изменения, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

## II. Антитела к C5

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

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

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

клиренса иммунных комплексов.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области тяжелой и легкой цепей (VH/VL) равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области равулизумаба, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области равулизумаба, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID: 14. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID: 15. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID: 16.

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

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области BNJ421. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области BNJ421, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области BNJ421, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID: 9.

В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID: 10.

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

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 305LO5, описанное в патенте США № 9765135. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные под SEQ ID NO:29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, представленные под SEQ ID NO:32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:35, и VL-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:36.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело SKY59 (Fukuzawa, T. *et al.*, *Sci. Rep.*, 7:1080, 2017). В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59 (кровалимаб). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:37, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:38.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей или тяжелую и легкую цепи антитела REGN3918 (позелимаб). См. патент США № 10633434. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность переменной области тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:39, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:40. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:41, и последовательность легкой цепи, представленную под SEQ ID NO:42.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR тяжелой и легкой цепей или тяжелые и легкие цепи антитела LFG316 (тесидолумаб).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR тяжелой и легкой цепей или тяжелые и легкие цепи экулизумаба или антитела, биологически аналогичного ему (например, ABP 959; SB12 или Elizaria).

В некоторых вариантах осуществления антитела содержат определяющие комплементарность области (CDR), предусматривающие CDR вариабельной области тяжелой цепи (VHCDR1-3) и CDR вариабельной области легкой цепи (VLCDR1-3). Точные границы CDR определяют различным образом в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в пределах вариабельного домена легкой или тяжелой цепи определены в соответствии с Kabat *et al.* [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях CDR могут называться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR вариабельной области легкой или тяжелой цепи определены в соответствии с Chothia *et al.* (*Nature*, 342:877-83, 1989). Соответственно, данные области могут называться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR вариабельных областей легкой и тяжелой цепей могут быть определены посредством комбинированного определения Kabat и Chothia. В таких вариантах осуществления данные области могут называться "CDR согласно комбинированному определению Kabat и Chothia". В Thomas, C. *et al.* (*Mol. Immunol.*, 33:1389-401, 1996) проиллюстрирована идентификация границ CDR согласно схемам нумерации Kabat и Chothia.

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

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

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

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

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNWIYQQKP GKAPKLLIYG  
ATNLADGVPS RFGSGSGGTD FTLTISLQPEDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK  
(SEQ ID NO:8).

Антитело к С5, описанное в данном документе, может в некоторых вариантах осуществления содержать вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная константная область Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или больше) аминокислотных замен относительно нативной константной области Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Замены могут обеспечивать повышение аффинности связывания антитела IgG, содержащего вариант константной области Fc, с FcRn при pH 6,0 при сохранении зависимости взаимодействия от pH. Способы тестирования того, повышает ли одна или несколько замен в константной области Fc антитела аффинность константной области Fc к FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники и проиллюстрированы в демонстрационных примерах. См., например, WO2015134894 и патент США № 9079949, раскрытие каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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

Подходящие антитела к С5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11. В качестве альтернативы, антитела к С5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:20, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

В одном варианте осуществления антитело связывается с С5 при pH 7,4 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), которая составляет по меньшей мере 0,1 (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975) нМ. В одном варианте осуществления антитело связывается с С5 при pH 7,4 и 25°C (и в ином случае в

физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), которая составляет приблизительно 0,5 нМ. В некоторых вариантах осуществления  $K_D$  антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2) нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с C5 при pH 6,0 и 25°C (и в ином случае в физиологических условиях) с  $K_D$ , которая составляет приблизительно 22 нМ.

В других вариантах осуществления [ $(K_D$  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, можно выявить и/или рассчитать количественно с применением разнообразных методик, таких как без ограничения вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, выявление посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, с помощью системы BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция и Пискатауэй, Нью-Джерси) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA; (Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); John, B. *et al.*, *J. Immunol. Meth.*, 160:191-8, 1993; Jönsson, U. *et al.*, *Ann. Biol. Clin.*, 51:19-26, 1993; Jönsson, U. *et al.*, *Biotechniques*, 11:620-7, 1991). Кроме того, способы измерения аффинности (например, констант диссоциации и ассоциации) приведены в демонстрационных примерах.

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

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

Способы определения того, ингибирует ли конкретное антитело, описанное в данном документе, расщепление C5, известны из уровня техники. Ингибирование

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

Иммунологические методики, такие как без ограничения ELISA, можно использовать для измерения концентрации белка C5 и/или его продуктов расщепления для определения способности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибировать преобразование C5 в биологически активные продукты. В некоторых вариантах осуществления измеряют образование C5a. В некоторых вариантах осуществления для выявления образования МАС применяют антитела, специфические к неоэпитопу C5b-9.

Гемолитические анализы можно применять для определения ингибирующей активности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении активации системы комплемента. Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного классическим путем активации системы комплемента, в тестируемом растворе сыворотки крови *in vitro*, например, в качестве клеток-мишеней используют эритроциты овцы, покрытые гемолизином, или куриные эритроциты, сенсibilизированные антителами к куриным эритроцитам. Процент лизиса подвергали нормализации, рассматривая 100% лизис как эквивалентный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления система комплемента активируется по классическому пути антителом IgM человека, например, используемым в наборе для активации системы комплемента по классическому пути Wieslab<sup>®</sup> (Wieslab<sup>®</sup> COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии антитела IgM человека. Образующееся

количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным субстратом и измерения поглощения при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления тестируемая сыворотка крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5.

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

В некоторых вариантах осуществления активность C5 или ее ингибирование оценивают количественно с применением анализа CH50eq. Анализ CH50eq представляет собой способ измерения общей активности системы комплемента, активируемой по классическому пути, в сыворотке крови. Данный тест представляет собой анализ лизиса, в котором используют эритроциты, сенсибилизированные антителами, в качестве активатора системы комплемента по классическому пути и различные разбавления тестируемой сыворотки крови для определения количества, необходимого для обеспечения 50% лизиса (CH50). Процентную степень гемолиза можно определить, например, с помощью спектрофотометра. Анализ CH50eq обеспечивает косвенную меру образования терминального комплекса системы комплемента (ТСС), поскольку сам ТСС непосредственно отвечает за измеряемую степень гемолиза. Анализ известен и обычно практикуется специалистами в данной области техники. Вкратце, для активации системы комплемента по классическому пути неразбавленные образцы сыворотки крови (например, восстановленные образцы сыворотки крови человека) добавляют в ячейки микропланшета, содержащие эритроциты, сенсибилизированные антителами, с получением таким образом ТСС. Затем активированные образцы сыворотки крови разбавляют в ячейках микропланшета, которые покрыты реагентом для захвата

(например, антителом, которое связывается с одним или несколькими компонентами ТСС). ТСС, присутствующий в активированных образцах, связывается с моноклональными антителами, покрывающими поверхность ячеек микропланшета. Ячейки промывают и в каждую лунку добавляют реагент для выявления, который содержит выявляемую метку и распознает связанный ТСС. Выявляемая метка может представлять собой, например, флуоресцентную метку или ферментативную метку. Результаты анализа выражают в единицах эквивалентов СН50 на миллилитр (ед. экв. СН50/мл).

Ингибирование, например, в той мере, в какой оно относится к активности терминальных компонентов системы комплемента, включает по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) снижение активности терминальных компонентов системы комплемента, например, в гемолитическом анализе или анализе СН50eq по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в сходных условиях и при эквимоллярной концентрации. Значительное ингибирование в контексте данного документа относится к ингибированию указанной активности (например, активности терминальных компонентов системы комплемента) на по меньшей мере 40% (например, по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с CDR экулизумаба (т. е. SEQ ID NO: 1-6), но при этом сохраняет по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) от ингибирующей активности экулизумаба в отношении системы комплемента в гемолитическом анализе или анализе СН50eq.

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

при измерении в одной из модельных систем на мышах, описанных в демонстрационных примерах (например, в модельной системе на мышах с дефицитом C5/NOD/SCID или мышах, трансгенных по hFcRn).

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

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

Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, применяемые в способах, описанных в данном документе, могут быть получены с применением разнообразных методик, известных из уровня техники. Моноклональные антитела могут быть получены посредством различных методик, известных специалистам в данной области техники. Вкратце, клетки селезенки животного, иммунизированного требуемым антигеном, подвергают иммортализации, обычно путем

слияния с клеткой миеломы (Köhler, G. & Milstein, C., *Eur. J. Immunol.*, 6:511-9, 1976)). Способы иммортализации включают трансформацию с помощью вируса Эпштейна-Барр, онкогенов или ретровирусов или других способов, известных из уровня техники. Колонии, возникающие из отдельных иммортализованных клеток, подвергают скринингу в отношении продуцирования антител требуемой специфичности и аффинности к антигену, а выход моноклональных антител, продуцируемых такими клетками, можно усилить с помощью различных методик, включая инъекцию в брюшную полость хозяина, относящегося к позвоночным. В качестве альтернативы, могут быть выделены последовательности ДНК, которые кодируют моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, посредством скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека (Huse, W. *et al.*, *Science*, 246:1275-81, 1989).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 не предусматривает экулизумаб (SOLIRIS®) или его антигенсвязывающий фрагмент (например, содержащий определяющие комплементарность области тяжелой и легкой цепей (HCDR<sub>1-3</sub> и LCDR<sub>1-3</sub> соответственно) экулизумаба). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 не представляет собой биоаналог экулизумаба (SOLIRIS®), например, антитело ABP 959 (изготовленное Amgen Inc., США), ELIZARIA® (изготовленное Generium JNC, Россия) или SB12 (изготовленное Samsung Bioepis, Инчхон, Южная Корея).

### III. Композиции

Также в данном документе предусмотрены композиции, содержащие антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления композиция содержит антитело к C5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в вариабельной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в вариабельной области легкой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно. В другом варианте осуществления антитело к C5 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные под SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно.

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

Композиции могут быть составлены в соответствии со стандартными способами.

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

Фармацевтические композиции могут находиться в различных формах. Данные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма частично зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, например, могут находиться в форме растворов для инъекций или инфузий. Соответственно, композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, путем внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). Термины "парентеральное введение", "вводимый парентерально" и другие грамматически эквивалентные выражения, используемые в данном документе, относятся к способам введения, отличным от энтерального и наружного введения, обычно путем инъекции, и включают без ограничения внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную, интрацеребральную, внутричерепную, интракаротидную и интратермальную инъекцию и инфузию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственному препарату, содержащим эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи

(HCDR), имеющие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), имеющие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, для применения в лечении DM у пациента-человека, где эффективное количество предусматривает введение антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

(a) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

(a) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

#### IV. Способы

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

В одном варианте осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В одном варианте осуществления вводят, например, 900 мг, 1200 мг, 2400 мг, 2700 мг, 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, в зависимости от веса пациента. В другом варианте осуществления вводят 900 мг и/или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом менее 30 кг. В другом варианте осуществления вводят 1200 мг и/или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг. В другом варианте осуществления вводят 2400 мг и/или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг. В другом варианте осуществления вводят 2700 мг и/или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг. В другом варианте осуществления вводят 3000 мг и/или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления режимы введения доз корректируют

для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

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

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

(a) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

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

(a) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300

мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

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

(а) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(с) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) человека, где вариант константной области Fc

человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(с) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом менее 30 кг в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом 100 кг или больше в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом менее 30 кг в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

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

где антитело к C5 вводят пациенту с весом 100 кг или больше в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент

вводят отдельно. В других вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, одновременно или отдельно). В одном варианте осуществления лечение дополнительно включает введение азатиоприна. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение циклоспорина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение глюкокортикоида. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение глюкокортикоидов для внутримышечного введения. В

другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение гидроксихлорохина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение лефлуномида. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение метотрексата. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение микофенолата мофетила/микофеноловой кислоты. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение сульфасалазина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение антигистамина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение ибупрофена. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение ацетаминофена. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение противозудных средств. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение стероида для местного применения. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение витамина B12. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение витамина E. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение креатина. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение коэнзима Q10. В другом варианте осуществления лечение дополнительно включает введение биотиновой добавки.

В одном из вариантов осуществления пациент ранее не принимал или не принимает на момент начала лечения или во время его ни одно из следующего: иммуноглобулин для внутривенного введения (IVIg), иммуноглобулин для подкожного введения (SCIg), глюкокортикоиды IV, инъекция кортикотропина, циклофосфамид, ритуксимаб, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, тофацитиниб, руксолитиниб или анакинра.

В одном варианте осуществления пациента ранее не лечили экулизумабом. В другом варианте осуществления пациента ранее лечили экулизумабом.

В другом варианте осуществления пациент характеризуется оценкой MMT-8 142/150 или меньше и двумя или более из следующего до лечения:

- a) общая оценка активности пациентом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS;
- b) общая оценка активности врачом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS;
- c) индекс инвалидизации согласно HAQ, составляющий 0,25 или больше;
- d) повышение по меньшей мере одного мышечного фермента в 1,3 раза или больше от верхней границы нормы (ULN); и/или
- e) общий индекс активности немышечного заболевания, составляющий 2,0 см или больше по 10-см визуальной аналоговой шкале (VAS).

В одном варианте осуществления общий индекс активности немышечного заболевания основан на оценках активности согласно шкалам конституции, кожных покровов, скелета, желудочно-кишечного тракта, легких и сердца MDAAT.

В другом варианте осуществления пациент характеризуется одним или несколькими из следующего до лечения:

а) биопсия мышц или кожи с признаками активного патологического диагноза DM в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

б) электромиография с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

с) магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

д) по меньшей мере один мышечный фермент (например, СК, альдолаза, LDH, ALT и/или AST) на панели IMACS, уровень которого в 2 раза или больше превышает ULN до лечения или на момент его начала; и/или

е) активная кожная сыпь при DM, характеризующаяся воспалительными изменениями (индекс активности согласно CDASI, составляющий 7 или больше), до лечения или на момент его начала.

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

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR), имеющие последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), имеющие последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения DM у пациента-человека, где композиция необязательно содержит средство фоновой терапии для лечения DM. В частности, в данном документе предусмотрено применение эффективного количества равулизумаба (ULTOMIRIS®) или его антигенсвязывающего

фрагмента в изготовлении композиции, например, фармацевтической композиции или лекарственного препарата, для лечения DM у пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество предусматривает применение дозировок и схемы, описанных в данном документе, для антитела к C5, например, равулизумаба, необязательно вместе с дозировками и схемой средства фоновой терапии.

#### V. Исходы

В данном документе предусмотрены способы лечения DM у пациента, включающие введение пациенту антитела к C5.

Симптомы DM включают без ограничения сыпь (например, появление сыпи фиолетового или темно-красного цвета, чаще всего на лице, веках, костяшках пальцев, локтях, коленях, груди и спине) и/или мышечной слабости (например, прогрессирующей мышечной слабости в мышцах, расположенных ближе к туловищу, таких как мышцы бедер, голеней, плеч, верхней части рук и шеи).

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

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

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В одном варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней растворимого C5b-9.

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней специфических для миозита аутоантител (например, антител к ассоциированному с дифференцировкой меланомы белку 5 (антител к MDA5), антител к белку 2 ядерного матрикса (антител к NXP2/MJ) и/или антител к синтетазе/Jo 1).

В другом варианте осуществления лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней мышечных ферментов (например, креатинкиназы (СК), альдолазы, лактатдегидрогеназы (LDH), аланинаминотрансферазы (ALT) и аспаратаминотрансферазы (AST)).

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общего балла улучшения Международной группы по оценке миозита и клиническим исследованиям (IMACS-TIS), по сравнению с исходным уровнем.

В одном варианте осуществления лечение приводит к общему баллу улучшения (TIS), составляющему по меньшей мере 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 пунктов или больше, оцененному по шкале IMACS-TIS, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью индекса площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит (CDASI), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, составляющему 7, 8, 9, 10, 11 или 12 пунктов или больше, оцененному с помощью CDASI, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы Европейского опросника качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью Информационной системы оценки сообщаемых пациентами исходов (PROMIS), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью краткой формы опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов) (SF 36), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью опросника симптомов заболевания при дерматомиозите (DM-DSQ), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью 30-секундного теста вставания со стула (30s CST), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению выявляемой сыпи у пациента, оцененному с помощью фотографического анализа, по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления лечение приводит к 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% уменьшению выявляемой сыпи у пациента, оцененному с помощью фотографического анализа, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы степени тяжести зуда по 5 показателям, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью анализа функционирования с использованием ручного динамометра, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента,

оцененному с помощью мануального мышечного тестирования подгруппы из 8 мышц (MMT8), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью инструмента оценки активности заболевания при миозите (MDAAT), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки активности врачом, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки активности пациентом, по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью опросника оценки состояния здоровья (HAQ), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки врачом активности кожного поражения при дерматомиозите (CD-IGA), по сравнению с исходным уровнем.

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению или прекращению сыпи и/или мышечной слабости у пациента.

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

В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению нежелательных явлений.

#### VI. Наборы и стандартные лекарственные формы

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

Необязательно, наборы содержат несколько упаковок однократных доз фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, для однократного введения в соответствии со способами, предусмотренными выше. Приборы или устройства, необходимые для введения фармацевтической(фармацевтических) композиции(композиций), также могут быть включены в наборы. Например, набор может содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих

определенное количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления набор для лечения DM у пациента-человека содержит: (а) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и (b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(с) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

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

#### ПРИМЕР

**ПРИМЕР 1. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2/3 в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности равулизумаба у взрослых участников с дерматомиозитом**

#### **1. Цели**

##### **а. Цели фазы 2**

Первичная цель исследования заключается в определении эффекта равулизумаба

по сравнению с плацебо при лечении DM на основании улучшения в отношении общего балла улучшения (TIS) в соответствии с критериями ответа при миозите ACR/EULAR 2016 года для DM у взрослых (также известными как IMACS) (например, оцененного по доле участников с улучшением ответа на 20 пунктов или больше в соответствии с IMACS TIS (TIS20) в неделю 26 рандомизированного контролируемого периода).

Вторичной целью является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо в лечении DM на основании улучшения в отношении конечных точек эффективности (например, на основании (а) среднего значения TIS в неделю 26, (б) среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем показателя активности согласно CDASI в неделю 26, (с) изменения по сравнению с исходным уровнем каждого из показателей основного набора IMACS в неделю 26, (д) времени до первого улучшения показателя активности согласно CDASI (минимально клинически значимые различия [MCID]=улучшение на 7 пунктов), (е) доли участников с улучшением показателя согласно CDASI MCID в неделю 26, (ф) изменения CD-IGA в неделю 26, (г) доли участников с TIS20 на каждом визите, (х) доли участников с TIS40 при каждом визите, (и) доли участников с TIS60 при каждом визите, (ж) времени до первого ответа TIS20, TIS40 или TIS60 соответственно и/или (к) времени до первых улучшений показателей основного набора при миозите IMACS (см. MCID для каждого показателя основного набора).

Дополнительной целью является получение характеристик РК/PD и иммуногенности равулизумаба у взрослых участников с DM (например, оцененных с помощью концентрации равулизумаба в сыворотке крови на протяжении исследования, изменения концентраций свободного и общего C5 в сыворотке крови на протяжении исследования, а также наличия и титра ADA на протяжении исследования).

Другая цель заключается в получении характеристик общей безопасности равулизумаба у участников с DM (например, с помощью частоты вызванных лечением нежелательных явлений (TEAE), тяжелых вызванных лечением нежелательных явлений (TESAE) и TEAE, приведших к прекращению применения исследуемого средства).

Исследовательские цели включают оценку (1) эффекта равулизумаба на общее качество жизни, связанное со здоровьем (HR-QoL), и исходы при DM, ориентированные на участника и сообщаемые участником (например, оцененные с помощью изменения по сравнению с исходным уровнем в EQ 5D 5L при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем в доменах PROMIS 29 v2.1 с течением времени, изменения по сравнению с исходным уровнем в SF-36 с течением времени, изменения по сравнению с исходным уровнем симптомов DM, отраженных в DM-DSQ, с течением времени и изменения по сравнению с исходным уровнем самооценки пациентом активности заболевания (последний вопрос в DM-DSQ) с течением времени), (2) биомаркеров системы комплемента, воспалительных, аутоиммунных и других растворимых биомаркеров у взрослых участников с DM (например, оцененных с помощью наличия специфических для миозита аутоантител (например, антитела к MDA5, антитела к NXP2/MJ и антитела к синтетазе/Jo-1) в крови и изменения по сравнению с исходным

уровнем титра специфического аутоантитела/аутоантител в течение исследования) и изменения по сравнению с исходным уровнем активации системы комплемента в плазме крови (например, sC5b-9 и т. д.) в течение исследования), (3) изменения видимых клинических кожных проявлений у участников с DM, одновременно получающих равулизумаб (например, оцененных с помощью изменения площади выявляемой сыпи с применением специального фотографического анализа при каждом визите), (4) эффективности равулизумаба в лечении DM на основании других конечных точек эффективности в ходе исследования (например, оцененной с помощью изменения по сравнению с исходным уровнем с использованием шкалы для измерения зуда (шкалы степени тяжести зуда по 5 показателям) при каждом визите, доли участников, отвечающих критериям клинического ухудшения, изменения по сравнению с исходным уровнем функционирования с использованием ручного динамометра при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем показателя 30-секундного теста вставания со стула (30s CST) при каждом визите и изменения по сравнению с исходным уровнем балла FACIT для показателя утомляемости с течением времени).

#### в. Цели фазы 3

Первичной целью фазы 3 является определение эффекта равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении DM на основании улучшения TIS согласно IMACS 2016 года (например, оцененного с помощью доли участников с улучшением, составляющим 20 пунктов или больше, согласно IMACS-TIS (TIS20) в неделю 50 в соответствии с определенным комплексным оцениваемым показателем рандомизированного контролируемого периода).

Ключевой вторичной целью является оценка эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении DM на основании улучшения в отношении компонентов IMACS и других показателей активности миозита (например, оцененного с помощью среднего значения TIS в неделю 50, среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем MMT-8 в неделю 50, среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем внемышечной активности заболевания на основании MDAAT в неделю 50 и среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем согласно шкале активности CDASI в неделю 50).

Вторичная цель заключается в оценке эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении DM на основании других конечных точек эффективности (например, оцененной с помощью (а) среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем общей оценки активности пациентом в неделю 50, (б) среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем общей оценки активности врачом в неделю 50, (с) среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем в HAQ в неделю 50, (д) среднего значения изменения по сравнению с исходным уровнем показателей мышечных ферментов в неделю 50, (е) среднего значения TIS при каждом визите с недели 2 до недели 50, (ф) доли участников с TIS20 при каждом визите, (г) доли участников с TIS40 при каждом визите, (х) доли участников с TIS60 при каждом визите,

(i) времени до первого ответа TIS20, TIS40 или TIS60 соответственно, (j) времени до первого улучшения показателей основного набора IMACS при миозите (см. MCID для каждого показателя основного набора), (k) T=время до первого улучшения согласно шкале активности CDASI (минимально клинически значимые различия [MCID]=улучшение на 7 пунктов), (l) доли участников с улучшением согласно MCID CDASI в неделю 50 и (m) изменения CD-IGA в неделю 50).

Дополнительной целью является получение характеристик РК/PD и иммуногенности равулизумаба у взрослых участников с DM (например, оцененных с помощью концентрации равулизумаба в сыворотке крови на протяжении исследования, изменения концентраций свободного и общего C5 в сыворотке крови на протяжении исследования, а также наличия и титра ADA на протяжении исследования).

Другая цель заключается в получении характеристик общей безопасности равулизумаба у участников с DM (например, оцененной с помощью частоты вызванных лечением нежелательных явлений (TEAE), тяжелых вызванных лечением нежелательных явлений (TESAE) и TEAE, приведших к прекращению применения исследуемого средства).

Исследовательские цели включают оценку (1) эффекта равулизумаба по сравнению с плацебо на общее качество жизни, связанное со здоровьем (HR-QoL), и исходы при DM, ориентированные на участника и сообщаемые участником (например, оцененного с помощью изменения по сравнению с исходным уровнем в EQ 5D 5L при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем в доменах PROMIS 29 v2.1 с течением времени, изменения по сравнению с исходным уровнем в SF-36 с течением времени, изменения по сравнению с исходным уровнем симптомов DM, отраженных в DM-DSQ, с течением времени и изменения по сравнению с исходным уровнем самооценки пациентом активности заболевания (последний вопрос в DM-DSQ) с течением времени), (2) биомаркеров системы комплемента, воспалительных, аутоиммунных и других растворимых биомаркеров у взрослых участников с DM (например, оцененных с помощью наличия специфических для миозита аутоантител (например, антитела к MDA5, антитела к NXP2/MJ и антитела к синтетазе/Jo-1) в крови и изменения по сравнению с исходным уровнем титра специфического аутоантитела/аутоантител в течение исследования и изменения по сравнению с исходным уровнем активации системы комплемента в плазме крови (например, sC5b-9 и т. д.) в течение исследования), (3) изменения видимых клинических кожных проявлений у участников с DM, одновременно получающих равулизумаб (например, оцененного с помощью изменения площади выявляемой сыпи с использованием специального фотографического анализа), (4) эффективности равулизумаба по сравнению с плацебо при лечении DM на основании других конечных точек эффективности в ходе исследования (например, оцененного с помощью изменения по сравнению с исходным уровнем с использованием шкалы для измерения зуда (шкалы степени тяжести зуда по 5 показателям) при каждом визите, доли участников, отвечающих критериям ухудшения заболевания, изменения по сравнению с

исходным уровнем функционирования с использованием ручного динамометра при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем показателя 30-секундного теста вставания со стула (30s CST) при каждом визите и изменения по сравнению с исходным уровнем балла FACIT для показателя утомляемости с течением времени).

с. Цели открытого дополнительного исследования

Цели открытого дополнительного исследования включают оценку (1) долговременной эффективности равулизумаба при лечении ДМ на основании других конечных точек эффективности в ходе исследования (например, изменения по сравнению с исходным уровнем с использованием шкалы для измерения зуда (шкалы степени тяжести зуда по 5 показателям) при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем согласно индексу активности CDASI при каждом визите, изменения согласно CD-IGA в неделю 78, доли участников, отвечающих критериям ухудшения заболевания, изменения по сравнению с исходным уровнем показателей с использованием ручного динамометра при каждом визите, изменения по сравнению с исходными показателями 30-секундного теста вставания со стула (30s CST) при каждом визите и изменения по сравнению с исходным уровнем балла FACIT для показателя утомляемости при каждом визите) и долговременного применения средства лечения ДМ у участников с ДМ, одновременно получающих равулизумаб (например, с помощью процентной доли участников, не принимающих стероиды или принимающих минимальную поддерживающую дозу 5 мг или меньше в конце периода OLE, кумулятивной дозы стероидов по сравнению с исходным уровнем, количества событий экстренной терапии и времени до первого лечения с применением экстренной терапии, а также процентной доли участников, изменивших разрешенное средство лечения ДМ, и времени до первого изменения средства лечения ДМ).

Исследовательские цели включают (1) оценку долговременного эффекта лечения с применением равулизумаба у участников с ДМ на основании улучшения в отношении компонентов IMACS (например, с помощью среднего значения TIS в неделю 78, изменения по сравнению с исходным уровнем ММТ-8 при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем общей оценки активности врачом при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем внемышечной активности заболевания на основании MDAAT при каждом визите и изменения по сравнению с исходным уровнем НАQ при каждом визите); (2) оценку долговременного эффекта равулизумаба на общее качество жизни, связанное со здоровьем (HR-QoL), и исходы при ДМ, ориентированные на участника и сообщаемые участником (например, с помощью изменения по сравнению с исходным уровнем EQ-5D-5L при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем в доменах PROMIS 29 v2.1 при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем SF-36 при каждом визите, изменения по сравнению с исходным уровнем в отношении симптомов ДМ, отраженных в DM-DSQ, при каждом визите и изменения по сравнению с исходным уровнем общей оценки активности заболевания пациентом (последний вопрос в DM-DSQ) при каждом визите), (3) получение

характеристик долговременной безопасности равулизумаба у участников с DM (например, с помощью частоты вызванных лечением нежелательных явлений (TEAE), вызванных лечением тяжелых нежелательных явлений (TESAE) и TEAE, приведших к прекращению применения исследуемого средства), (4) получение долговременных характеристик PK/PD и иммуногенности равулизумаба у взрослых участников с DM (например, с помощью концентрации равулизумаба в сыворотке крови на протяжении исследования, изменения концентраций свободного и общего C5 в сыворотке крови на протяжении исследования и наличия и титра ADA на протяжении исследования), и (5) оценку биомаркеров системы комплемента, воспалительных, аутоиммунных и других растворимых биомаркеров у взрослых участников с DM (например, с помощью изменения по сравнению с исходным уровнем (только у субъектов, положительных на исходном уровне) титров специфических аутоантител (например, антитела к MDA5, антитела к NXP2/MJ и антитела к синтетазе/Jo-1) на протяжении исследования и изменения по сравнению с исходным уровнем активации комплемента в плазме крови (например, sC5b-9 и т. д.) на протяжении исследования).

## **2. Первичные оцениваемые показатели**

Часть А исследования носит исследовательский характер, и предварительно определенный первичный оцениваемый показатель отсутствует.

Для части В первичным оцениваемым показателем является разница в доле ответа (TIS20) между группами равулизумаба и плацебо в конце рандомизированного контролируемого периода у участников с DM, определенных с помощью критериев включения в исследование. Первичный оцениваемый показатель рассчитан на комплексной стратегии, основанной на следующем.

Для целей первичного оцениваемого показателя к случаям неудавшегося лечения в течение рандомизированного контролируемого периода относят участников, у которых произошло любое из следующих интеркуррентных событий: (1) преждевременное прекращение исследования по причинам безопасности, переносимости или эффективности, связанных с равулизумабом; (2) исследуемое средство по причинам безопасности, переносимости или эффективности в течение рандомизированного контролируемого периода; (3) повышение дозы или начало применения новых средств лечения DM (глюкокортикоида и/или IST) в течение рандомизированного контролируемого периода по любой причине или (4) прием запрещенных лекарственных препаратов/средств терапии в любой момент в течение рандомизированного контролируемого периода.

У всех участников без какого-либо интеркуррентного события оценки согласно IMACS-TIS применяли для целей первичного оцениваемого показателя.

Любому, кто прекратил применение исследуемого средства, но не отозвал согласие, разрешается продолжать участие в исследовании для выполнения запланированных оценок.

Для участников, у которых наблюдались какие-либо из следующих

интеркуррентных событий, лечение считают неудачным для целей первичного оцениваемого показателя в течение рандомизированного контролируемого периода: преждевременное прекращение исследования по причинам безопасности, переносимости или эффективности, связанных с равулизумабом.

### **3. Дизайн исследования**

Исследование ALXN1210-DM-310 представляет собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2/3 в параллельных группах для оценки эффективности, безопасности, РК, PD и иммуногенности равулизумаба у взрослых участников с DM. Обзор исследования представлен на **фиг. 1**. Исследование проводят в 2 частях: часть А (фаза 2) и часть В (фаза 3). Для целей настоящего протокола предоставленная информация, относящаяся только к части А или части В, четко разграничивается. Информация без указания, относится ли она к части А или части В, применима к обеим частям.

#### **а. Часть А (часть фазы 2)**

В части А данного исследования имеется 3 периода: период скрининга, рандомизированный контролируемый период и период OLE. Пациенты проходят скрининг в отношении соответствия критериям включения в исследование в течение периода до 4 недель во время периода скрининга. Примерно 48 участников, отвечающих критериям участия, рандомизируют в соотношении 2:1 для получения либо IV инфузии равулизумаба из расчета веса, либо соответствующего плацебо в течение двойного слепого рандомизированного контролируемого периода. После завершения последней оценки рандомизированного контролируемого периода в неделю 26 участники могут продолжать участие в течение периода OLE.

Для каждого участника рандомизированный контролируемый период заканчивается, а период OLE начинается в неделю 26. В течение периода OLE участники в группе равулизумаба продолжают получать лечение с применением равулизумаба, и участники в группе плацебо переходят на получение лечения с применением равулизумаба. Участники получают равулизумаб до тех пор, пока равулизумаб не будет зарегистрирован или одобрен (в соответствии с конкретными для страны нормативными документами) или в течение периода до 74 недель (примерно 1,5 года), в зависимости от того, что наступит раньше.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства по любой причине и согласившиеся остаться в исследовании, подвергаются последующему наблюдению для оценок безопасности и эффективности в ходе рандомизированного контролируемого периода. Если решение о прекращении применения исследуемого средства принимается не во время исследовательского визита, участникам следует вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели. Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства и не согласные продолжать исследование, должны совершить визит в рамках исследования (если они

находятся в месте проведения запланированного визита) или вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели и выполнить визит ЕТ через 8 недель после приема участником последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства для осуществления сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим средствам терапии и процедурам, а также АЕ. Участники, прекратившие применение исследуемого средства в течение рандомизированного контролируемого периода, не подлежат включению в период OLE.

Через восемь недель после введения последней дозы исследуемого средства в период OLE все включенные участники возвращаются для визита EOS в неделю 100, во время которого выполняют окончательные оценки исследования. Участники в периоде OLE, досрочно прекратившие применение исследуемого средства, должны совершить исследовательский визит (если они находятся в месте проведения запланированного визита) или вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели и выполнить визит ЕТ через 8 недель после приема участником последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства для осуществления сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим средствам терапии и процедурам, а также АЕ.

Следует предпринять попытки проведения последующего наблюдения всех участников на предмет безопасности в течение 8 недель после приема последней дозы исследуемого средства.

В части А запланирован один промежуточный анализ для административных целей. Промежуточный анализ проводят по усмотрению, когда примерно 50% участников совершили визит перед введением дозы в неделю 26 или преждевременно прекратили участие в рандомизированном контролируемом периоде части А. Для проведения демаскированного промежуточного анализа устанавливают независимую систему.

Участники из части А не включаются в часть В исследования (фаза 3) и, следовательно, не участвуют в формальном тестировании статистической гипотезы части В.

#### в. Часть В (часть фазы 3)

В части В данного исследования имеется 3 периода: период скрининга, рандомизированный контролируемый период и период OLE. Примерно 132 участника, отвечающих критериям участия, стратифицируют по региону (Северная Америка, Европа и Азиатско-Тихоокеанский регион) и кожным проявлениям (индекс активности согласно индексу площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит [CDASI] составляет 14 или меньше и более 14) и рандомизируют при 1:1 либо для инфузии IV равулизумаба, либо для инфузии IV плацебо.

Для каждого участника рандомизированный контролируемый период заканчивается, а период OLE начинается в неделю 50. В течение периода OLE участники в группе равулизумаба продолжают получать равулизумаб, и участники в группе плацебо переходят на получение равулизумаба. Участники получают равулизумаб до тех пор, пока равулизумаб не будет зарегистрирован или одобрен (в соответствии с конкретными для страны нормативными документами) или в течение периода до 74 недель (примерно 1,5 года), в зависимости от того, что наступит раньше.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства и согласившиеся остаться в исследовании, подвергаются последующему наблюдению для оценок безопасности и эффективности в ходе рандомизированного контролируемого периода. Если решение о прекращении применения исследуемого средства принимается не во время исследовательского визита, участникам следует вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства и не согласные продолжать исследование, должны совершить исследовательский визит (если они находятся в месте проведения запланированного визита) или вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели и выполнить визит ET через 8 недель после приема участником последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства для осуществления сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим видам терапии и процедурам, а также нежелательным явлениям (AE). Участники, прекратившие применение исследуемого средства в течение рандомизированного контролируемого периода, не подлежат включению в период OLE. Через восемь недель после введения последней дозы исследуемого средства в период OLE все включенные участники возвращаются для визита EOS в неделю 124, во время которого выполняют окончательные оценки исследования. Участники в периоде OLE, досрочно прекратившие применение исследуемого средства, должны совершить исследовательский визит (если они находятся в месте проведения запланированного визита) или вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели и выполнить визит ET через 8 недель после приема участником последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства для осуществления сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим средствам терапии и процедурам, а также AE.

Проводят попытки проведения последующего наблюдения всех участников на предмет безопасности в течение 8 недель после приема последней дозы исследуемого средства.

Планируют проведение одного промежуточного анализа для повторной оценки размера выборки для части В. Демаскированный промежуточный анализ проводится независимым Комитетом по мониторингу данных (DMC). Распределение для лечения в течение рандомизированного контролируемого периода остается слепым на протяжении исследования. Промежуточный анализ для повторной оценки размера выборки проводят по усмотрению, когда примерно 30% участников совершат визит до введения дозы в неделю 50 или преждевременно прекратят участие в части В.

с. Клиническое ухудшение

В рамках данного протокола клиническое ухудшение определяют как проявление одного из следующих критериев при 2 последовательных визитах с интервалом примерно 4 недели:

а. ухудшение согласно визуальной аналоговой шкале общей оценки активности врачом (VAS), составляющее 2 см или больше и ухудшение согласно мануального мышечного тестирования подгруппы из 8 мышц (ММТ-8), составляющее 20% или больше, по сравнению с исходным уровнем;

б. ухудшение в отношении общей внемышечной активности, составляющее 2 см или больше, согласно VAS инструмента оценки активности заболевания при миозите (MDAAT) по сравнению с исходным уровнем; и/или

с. ухудшение в отношении любых 3 из 5 показателей основного набора (CSM) (за исключением мышечных ферментов) на 30% или больше по сравнению с исходным уровнем.

Ухудшение определяют с использованием критериев, приведенных выше. Внеплановый визит проводят через 4 недели после визита, во время которого у участника наблюдались первые признаки ухудшения. На внеплановом визите исследователь проверяет по вышеуказанным критериям, чтобы определить, продолжают ли у участника наблюдаться признаки ухудшения. Если участник соответствует определению клинического ухудшения, может быть введено средство экстренной терапии на основе глюкокортикоидов.

Участник может получить лекарственный препарат для экстренного применения, что представляет собой увеличенную дозу лекарственного препарата, применяемого на данный момент для лечения у него симптомов DM, или средство лечения DM (глюкокортикоид и/или IST), прием которого недавно начат, и он прекращает получать исследуемое средство.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства по любой причине и согласившиеся остаться в исследовании, подвергаются последующему наблюдению для оценок безопасности и эффективности в ходе рандомизированного контролируемого периода. Если решение о прекращении применения исследуемого средства принимается не во время исследовательского визита, участникам следует вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства и не согласные продолжать исследование, должны совершить визит в рамках исследования (если они находятся в месте проведения запланированного визита) или вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели и выполнить визит ЕТ через 8 недель после приема участником последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства для осуществления сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим средствам терапии и процедурам, а также АЕ. Исследователь определяет, должен ли участник, отвечающий определению клинического ухудшения, продолжать получение исследуемого средства. Участники, прекратившие применение исследуемого средства в течение рандомизированного контролируемого периода, не подлежат включению в период OLE.

Проверку согласно критериям клинического ухудшения проводят при визитах как в течение рандомизированного контролируемого периода, так и в течение периода OLE.

#### d. Завершение лечения

Участники считаются завершившими исследуемое лечение в рандомизированном контролируемом периоде, если они не прекратили преждевременно получение исследуемого средства до визита в неделю 26 (часть А) или неделю 50 (часть В). Все участники, которые прекратили получение исследуемого средства в течение рандомизированного контролируемого периода, подвергаются последующему наблюдению с целью оценок безопасности и эффективности до окончания рандомизированного контролируемого периода, отзыва согласия или потери в отношении последующего наблюдения, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Участников считают завершившими исследуемое лечение в период OLE, если они не прекращают лечение с применением равулизумаба до визита EOS в неделю 100 (часть А) или неделю 24 (часть В), участник досрочно завершает участие в исследовании в связи с окончанием исследования, или участник переходит на одобренный продукт.

Участников считают завершившими рандомизированный контролируемый период исследования, если они выполнили последний запланированный визит, указанный в схеме проведения мероприятий на этот период.

### **4. Исследуемая популяция**

#### a. Критерии включения

Участники являются подходящими для включения в исследование, только если они удовлетворяют всем следующим критериям.

1. Возраст 18 лет или старше на момент подписания информированного согласия.
2. Вес тела 30 кг или больше на момент скрининга.
3. Мужчина или женщина.
4. Диагноз: соответствие классификационным критериям ACR/EULAR 2017 года для определенного или вероятного DM (см., Lundberg IE, *et al.*, *Arthritis Rheumatol.*

2017;69(12):2271-2282).

5. Участники, характеризующиеся неадекватным ответом или непереносимостью в отношении 2 и более средств лечения DM, включая системные глюкокортикоиды или IST (например, азатиоприн, метотрексат, ритуксимаб, IVIg), в комбинации или в виде монотерапии.

6. Участники, получающие лечение с применением глюкокортикоидов и/или IST, находящиеся на стабильной терапии, как описано в таблице 5, и способные оставаться на стабильной терапии в течение рандомизированного контролируемого периода, ИЛИ участники, получающие лечение с применением глюкокортикоидов и/или IST, у которых завершен соответствующий период вымывания этих средств лечения до визита в день 1, как описано в таблице 12 (например, 6-месячный период вымывания ритуксимаба; 3-месячный период вымывания IVIg или иммуноглобулина для подкожного введения [SCIg]).

7. Тяжесть заболевания: участники, у которых при скрининге выявлена тяжесть заболевания с использованием следующих критериев: ММТ-8 составляет 142/(из максимальных 150) или меньше и 2 дополнительных балла согласно IMACS CSM из 5 при скрининге, таких как (а) общая оценка активности пациентом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS, (b) общая оценка активности врачом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS, (c) индекс инвалидизации согласно HAQ, составляющий 0,25 или больше, (d) повышение показателя по меньшей мере одного из мышечных ферментов (которые включают креатинкиназу [СК], альдолазу, лактатдегидрогеназу [LDH], аланинаминотрансферазу [ALT] и аспартатаминотрансферазу [AST]) в 1,3 раза или больше выше верхней границы нормы (ULN), и/или (e) общий индекс активности внемышечного заболевания, составляющий 2,0 см или больше по 10-см VAS (этот показатель является комплексной оценкой, проводимой врачом и основан на оценках баллов активности по конституциональной, кожной, скелетной, желудочно-кишечной, легочной и сердечной шкалам MDAAT).

8. Активность заболевания: участники должны соответствовать одному из следующих критериев, чтобы обеспечивать включение в исследование случаев активного заболевания, а не слабости вследствие повреждения мышц. Независимый комитет по экспертной оценке (IAC) применяют для оценки соответствия критериям участников, которые не отвечают перечисленным ниже критериям, но, по мнению исследователя, подходят для участия в исследовании.

a. Биопсия мышц или кожи с признаками активного патологического диагноза DM в течение последних 6 месяцев до скрининга или на момент его проведения;

b. электромиография с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до скрининга;

c. магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до скрининга;

d. по меньшей мере 1 мышечный фермент (СК, LDH, альдолаза, AST, ALT) на

панели IMACS, уровень которого в 2 раза или больше превышает ULN при скрининге; и/или

е. активная кожная сыпь при DM, характеризующаяся воспалительными изменениями (индекс активности согласно CDASI, составляющий 7 или больше) при скрининге.

9. Вакцинация против *N. meningitidis* в течение 3 лет до начала применения равулизумаба в соответствии с национальными и местными руководствами. Участники должны получить вакцинацию в течение по меньшей мере 2 недель перед проведением первого исследуемого средства. Также следуют национальным и местным рекомендациям в отношении профилактического применения антибиотиков.

10. Участники, у которых в течение последних 3 лет был диагностирован рак, должны пройти соответствующий отрицательный скрининг в отношении рака в соответствии с местными стандартами лечения в пределах 6 месяцев до скрининга (базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи или карцинома *in situ* шейки матки должны быть иссечены и подвергнуты лечению в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга).

11. Участники-женщины, обладающие детородным потенциалом, и участники-мужчины должны соблюдать установленные правила контрацепции, описанные в протоколе.

12. Способность предоставить подписанное информированное согласие, как описано в протоколе, которое предусматривает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и протоколе.

#### б. Критерии исключения

Участники исключаются из исследования, если имеет место соответствие любому из следующих критериев.

1. Ассоциированный с раком миозит, определяемый как диагноз миозита в пределах 3 лет после диагностирования рака (за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки, которые были иссечены и подвергнуты лечению в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга).

2. Признаки активного злокачественного заболевания или злокачественных новообразований, диагностированных в течение предыдущих 5 лет (включая гематологические злокачественные новообразования и солидные опухоли) (за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки, которые были иссечены и подвергнуты лечению в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга).

3. Участники с другими формами миозита: клинический диагноз миозита с тельцами включений, полимиозита, некротизирующей миопатии, индуцированных лекарственным средством миозита/миопатии, антисинтетазного синдрома без DM, ассоциированного с раком миозита (миозита, диагностированного в течение 3 лет либо до, либо после постановки диагноза злокачественного новообразования, за исключением

плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака, карциномы *in situ* с поражениями в любой локализации или карциномы *in situ* шейки матки), миозита с сопутствующим заболеванием соединительной ткани, таким как SLE, ревматоидный артрит или системный склероз. Допускаются участники с вторичным синдромом Шегрена.

4. Участники со значительным повреждением мышц (например, тяжелой атрофией мышц, конечной стадией заболевания мышц, MRI с тяжелой атрофией или фиброзно-жировым замещением) на усмотрение исследователя.

5. Инфекция *N. meningitidis* в анамнезе.

6. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (HIV) (подтвержденная с помощью титра антител к HIV 1 типа или 2 типа).

7. Инфекции невыясненной этиологии в анамнезе.

8. Активная системная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в течение 14 дней до введения равулизумаба.

9. Наличие повышенной температуры 38°C (100,4°F) или выше в течение 7 дней до введения исследуемого средства в день 1.

10. Повышенная чувствительность к мышинным белкам или к 1 из вспомогательных веществ для равулизумаба в анамнезе.

11. Участники с прогрессирующим клинически симптоматической интерстициальной болезнью легких (на усмотрение исследователя), подтвержденной в анамнезе фиброзом на рентгенограмме грудной клетки, интерстициальной болезнью легких на компьютерной томографии (СТ) легких в анамнезе или документированной в анамнезе связанной с DM форсированной жизненной емкости с прогнозируемым процентом < 80%.

12. Любое медицинское состояние (такое как сердечное, легочное, почечное, онкологическое, психиатрическое заболевание или диагноз фибромиалгии), которое, по мнению исследователя, может помешать участию участника в испытании, представляет дополнительный риск для участника или затрудняет оценку состояния участника. Сюда входят участники с тяжелым артритом с ограниченным диапазоном движения или тяжелым диффузным кальцинозом или другим состоянием, которое не позволяет провести количественное тестирование мышечной силы.

13. Злоупотребление наркотиками и/или алкоголем (согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам [DSM] 5) в анамнезе в течение 1 года до скринингового визита, что может ограничить участие участника в исследовании, как определено исследователем.

14. Нежелание или неспособность участников обеспечить завершение соответствующего периода вымывания любого из запрещенных лекарственных препаратов до визита в день 1.

15. Получение 1 мг/кг/день или больше преднизона или эквивалента в течение 8 недель до рандомизации или прием на данный момент поддерживающей дозы преднизона или эквивалента, которая составляет более 20 мг/день.

16. Лечение с применением ингибитора системы комплемента, получаемое ранее или на данный момент.

17. Участие в любом другом исследовании исследуемого лекарственного средства или воздействие исследуемого лекарственного средства или устройства в течение 30 дней до скрининга или 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что больше.

18. Участники, которые начали новую программу упражнений для укрепления мышц при миозите (например, физиотерапию [PT]) в течение последних 4 недель или изменили свой текущий режим упражнений за 4 недели до визита в день 1. Участники не должны начинать никакую новую программу упражнений или изменять текущий режим упражнений в течение рандомизированной фазы испытания.

19. Беременность, кормление грудью или намерение забеременеть в течение периода исследования.

20. Неспособность или нежелание соблюдать требования протокола.

### 5. Исследуемое средство

Исследуемое средство определяется как любое(любые) исследовательское(исследовательские) средство(средства), зарегистрированный(зарегистрированные) продукт(продукты), плацебо или медицинское(медицинские) устройство(устройства), предназначенные для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования.

Равулизумаб IV составляют в концентрациях 10 мг/мл и 100 мг/мл с pH 7,0 и 7,4 соответственно. Оба состава представлены в виде стерильных, не содержащих консервантов растворов для IV введения и поставляются в одноразовых флаконах.

Продукт для сравнения, представляющий собой плацебо, составляют в виде соответствующего стерильного, прозрачного, бесцветного раствора с теми же буферными компонентами, но без активного ингредиента.

Подробная информация касательно состава IV на основе равулизумаба представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исследуемое средство

<b>Название исследуемого средства</b>	<b>Равулизумаб</b>	<b>Плацебо</b>
<b>Составление дозы</b>	Флакон	Флакон
<b>Описание физических свойств</b>	Жидкий раствор, практически без частиц	Жидкий раствор, практически без частиц
<b>Лекарственная форма</b>	Концентрированный стерильный водный раствор без консервантов в одноразовых флаконах по	Стерильный водный раствор без консервантов в одноразовых флаконах по 30 мл

	30 мл (состав 10 мг/мл) или одноразовых флаконах по 11 мл (состав 100 мг/мл)	
<b>Концентрация(концентрации) единичной дозы</b>	300 мг (состав 10 мг/мл) или 1100 мг (состав 100 мг/мл)	Плацебо
<b>Уровень(уровни) дозы<sup>a</sup></b>	Введение дозы на основе веса	Введение дозы на основе веса
<b>Путь введения</b>	Внутривенная (IV) инфузия	IV инфузия
<b>Применение</b>	Экспериментальное	Плацебо для сравнения
<b>IMP и NIMP</b>	Исследуемый медицинский продукт (IMP)	IMP
<b>Источник снабжения</b>	Предоставляется централизованно компанией Alexion или подрядной производственной организацией	Предоставляется централизованно компанией Alexion или подрядной производственной организацией
<b>Упаковка и маркировка</b>	Равулизумаб предоставляется в стеклянных флаконах, закупоренных пробкой из бутилкаучука с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Исследуемое средство поставляют в наборах и маркируют в соответствии с требованиями страны.	Плацебо предоставляется в стеклянных флаконах, закупоренных пробкой из бутилкаучука с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Плацебо поставляется в наборах и маркируется в соответствии с требованиями страны.

Во время запланированных визитов для введения дозы инфузию исследуемого средства следует проводить после завершения всех других тестов и процедур, за

исключением забора крови после введения дозы для исследования РК/PD.

Доза равулизумаба или плацебо для каждого участника зависит от веса тела и вводится в виде IV инфузии. Схема введения доз предусматривает нагрузочную дозу, за которой следует введение поддерживающей дозы q8w (см. таблицу 2). Введение поддерживающей дозы начинают через 2 недели после введения нагрузочной дозы. Таблица 3 представляет собой справочную схему для введения доз на основе веса.

**Таблица 2. Дозы равулизумаба на основе веса**

Диапазон веса тела (кг) <sup>a, b</sup>	Нагрузочная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг)
От $\geq 30$ до $< 40$	1200	2700
От $\geq 40$ до $< 60$	2400	3000
От $\geq 60$ до $< 100$	2700	3300
100 или больше	3000	3600

Примечание: Дополнительные инструкции по получению дозы приведены в фармацевтическом руководстве.

<sup>a</sup> Схема введения доз основана на весе тела, зарегистрированном во время последнего визита в рамках исследования. Если исследуемое средство получают накануне визита, следует использовать данные о весе, полученные во время последнего визита в рамках исследования.

<sup>b</sup> Если в ходе исследования вес участника снижается меньше 30 кг, используют дозу равулизумаба, одобренную для атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS) для пациентов весом от 20 до 30 кг: нагрузочную дозу 900 мг и поддерживающую дозу 2100 мг.

**Таблица 3. Справочная схема введения доз на основе веса**

Период исследования	Введение доз	Вес тела (кг) <sup>a</sup>	Доза равулизумаба (мг)	Объем равулизумаба (мл)	Объем плацебо (мл)	Объем разбавителя (0,9% хлорида натрия) (мл)	Общий объем (мл)
Группа равулизумаба							
<b>Рандомизированный контролируемый период (состав 10 мг/мл)</b>	Нагрузочная доза (день 1)	От $\geq 30$ до $< 40$	1200	120	0	120	240
		От $\geq 40$ до $< 60$	2400	240	0	240	480
		От $\geq 60$ до $< 100$	2700	270	0	270	540

		100 или больше	3000	300	0	300	600
	Поддерживающая доза (часть А: дни 15, 71, 127) (часть В: дни 15, 71, 127, 183, 239, 295)	От $\geq$ 30 до < 40	2700	270	0	270	540
		От $\geq$ 40 до < 60	3000	300	0	300	600
		От $\geq$ 60 до < 100	3300	330	0	330	660
		100 или больше	3600	360	0	360	720
<b>Период открытого дополнительного лечения (состав 10 мг/мл)</b>	Замаскированная доза (часть А: день 183) (часть В: день 351)	От $\geq$ 30 до < 40	900	90	30	120	240
		От $\geq$ 40 до < 60	900	90	150	240	480
		От $\geq$ 60 до < 100	900	90	180	270	540
		100 или больше	900	90	210	300	600
	Открытая поддерживающая доза (часть А: дни 197-645, каждые 8 недель [q8w]) (часть В: дни 365-813, q8w)	От $\geq$ 30 до < 40	2700	270	0	270	540
		От $\geq$ 40 до < 60	3000	300	0	300	600
		От $\geq$ 60 до < 100	3300	330	0	330	660
		100 или больше	3600	360	0	360	720
<b>Период открытого дополнительного лечения (состав 100 мг/мл)</b>	Открытая поддерживающая доза (часть А: дни 197-645, q8w) (часть В: дни 365-813, q8w)	От $\geq$ 30 до < 40	2700	27	0	27	54
		От $\geq$ 40 до < 60	3000	30	0	30	60
		От $\geq$ 60 до < 100	3300	33	0	33	66
		100 или больше	3600	36	0	36	72

		больше					
Группа плацебо							
<b>Рандомизированный контролируемый период (состав 10 мг/мл)</b>	Нагрузочная доза (день 1)	От $\geq 30$ до $< 40$	0	0	120	120	240
		От $\geq 40$ до $< 60$	0	0	240	240	480
		От $\geq 60$ до $< 100$	0	0	270	270	540
		100 или больше	0	0	300	300	600
	Поддерживающая доза (часть А: дни 15, 71, 127) (часть В: дни 15, 71, 127, 183, 239, 295)	От $\geq 30$ до $< 40$	0	0	270	270	540
		От $\geq 40$ до $< 60$	0	0	300	300	600
		От $\geq 60$ до $< 100$	0	0	330	330	660
		100 или больше	0	0	360	360	720
<b>Период открытого дополнительного лечения (состав 10 мг/мл)</b>	Замаскированная нагрузочная доза (часть А: день 183) (часть В: день 351)	От $\geq 30$ до $< 40$	1200	120	0	120	240
		От $\geq 40$ до $< 60$	2400	240	0	240	480
		От $\geq 60$ до $< 100$	2700	270	0	270	540
		100 или больше	3000	300	0	300	600
	Открытая поддерживающая доза (часть А: дни 197-645, q8w) (часть В: дни 365-813, q8w)	От $\geq 30$ до $< 40$	2700	270	0	270	540
		От $\geq 40$ до $< 60$	3000	300	0	300	600
		От $\geq 60$ до $< 100$	3300	330	0	330	660
		100 или больше	3600	360	0	360	720

<b>Период открытого дополнительного лечения (состав 100 мг/мл)</b>	Открытая поддерживающая доза (часть А: дни 197-645, q8w)	От $\geq$ 30 до $<$ 40	2700	27	0	27	54
		От $\geq$ 40 до $<$ 60	3000	30	0	30	60
	(часть В: дни 365-813, q8w)	От $\geq$ 60 до $<$ 100	3300	33	0	33	66
		100 или больше	3600	36	0	36	72

<sup>a</sup> Схема введения доз основана на самом последнем зарегистрированном значении веса тела участника. Следует связаться с медицинским наблюдателем, если вес участника падает меньше 30 кг во время рандомизированного контролируемого периода или периода дополнительного открытого лечения.

**а. Часть А**

Для каждого участника в части А вся продолжительность лечения составляет до 100 недель, которая состоит из рандомизированного контролируемого периода (26 недель) и периода OLE (до 74 недель).

Рандомизированный контролируемый период представляет собой период двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Соответствующих критериям участников рандомизируют при 2:1 для получения замаскированных доз равулизумаба или плацебо, начиная с дня 1 и заканчивая после оценок до введения дозы в неделю 26. Участники в группе равулизумаба получают замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба (состав 10 мг/мл) посредством IV инфузии в день 1, за которой следуют замаскированные поддерживающие дозы в неделю 2, неделю 10 и неделю 18. Участники в группе плацебо получают замаскированную дозу соответствующего плацебо посредством IV инфузии в день 1, за которой следует замаскированная доза соответствующего плацебо в неделю 2, неделю 10 и неделю 18. Участники, которые прекратили получение исследуемого средства, подвергаются последующему наблюдению с целью ключевых оценок эффективности и безопасности до окончания рандомизированного контролируемого периода, отзыва согласия или потери в отношении последующего наблюдения, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Рандомизированный контролируемый период заканчивается после проведения всех оценок до введения дозы при визите в неделю 26. Период дополнительного открытого лечения (OLE) начинается, когда участники, которые выбраны для продолжения лечения, получают инфузию исследуемого средства в неделю 26. Участники в обеих из группы плацебо и группы равулизумаба получают замаскированные дозы равулизумаба следующим образом. Участники в группе плацебо переходят на получение замаскированной нагрузочной дозы равулизумаба (состав 10 мг/мл) в неделю 26 (таблица 3). Участники в группе равулизумаба получают замаскированную дозу равулизумаба (состав 10 мг/мл) 900 мг в неделю 26. Доза 900 мг в неделю 26 выбрана для поддержания

полного ингибирования C5 в течение 2-недельного периода до введения следующей запланированной поддерживающей дозы. При таком введении дозы сохраняется слепая рандомизация лечения в течение рандомизированного контролируемого периода. Начиная с недели 28, все участники получают открытые поддерживающие дозы равулизумаба (состав 10 мг/мл или 100 мг/мл) q8w до окончания периода OLE (см. таблицу 3).

#### в. Часть В

Для каждого участника в части В вся продолжительность лечения составляет до 124 недель, которая состоит из рандомизированного контролируемого периода (50 недель) и периода OLE (до 74 недель).

Рандомизированный контролируемый период представляет собой период двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Соответствующих критериям участников рандомизируют при 1:1 для получения замаскированных доз равулизумаба или плацебо, начиная с дня 1 и заканчивая после оценок до введения дозы в неделю 50. Участники в группе равулизумаба получают замаскированную нагрузочную дозу равулизумаба (состав 10 мг/мл) посредством IV инфузии в день 1, за которой следуют замаскированная поддерживающая доза в неделю 2, затем q8w до недели 42 (таблица 3). Участники в группе плацебо получают замаскированную дозу соответствующего плацебо посредством IV инфузии в день 1, за которой следует замаскированная доза соответствующего плацебо в неделю 2, затем q8w до недели 42 (таблица 3). Участники, которые прекратили получение исследуемого средства, подвергаются последующему наблюдению с целью ключевых оценок безопасности и эффективности до окончания рандомизированного контролируемого периода, отзыва согласия или потери в отношении последующего наблюдения, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Рандомизированный контролируемый период заканчивается после проведения всех оценок до введения дозы при визите в неделю 50. Период OLE начинается, когда участники, которые соответствуют критериям и выбраны для продолжения лечения, получают инфузию исследуемого средства в неделю 50. Участники группы плацебо и группы равулизумаба получают замаскированные дозы равулизумаба следующим образом. Участники в группе плацебо переходят на получение замаскированной нагрузочной дозы равулизумаба (состав 10 мг/мл) в неделю 50 (таблица 3). Участники в группе равулизумаба получают замаскированную дозу равулизумаба (состав 10 мг/мл) 900 мг в неделю 50. Доза 900 мг в неделю 50 выбрана для поддержания полного ингибирования C5 в течение 2-недельного периода до введения следующей запланированной поддерживающей дозы. При таком введении дозы сохраняется слепая рандомизация лечения в течение рандомизированного контролируемого периода. Начиная с недели 52, все участники получают открытые поддерживающие дозы равулизумаба (состав 10 мг/мл или 100 мг/мл) q8w (таблица 3) до окончания периода OLE.

#### с. Подготовка/обработка/хранение/отчетность

По прибытии исследуемого средства в исследовательский центр наборы

исследуемых средств извлекают из транспортной тары и хранят в их оригинальных упаковках в условиях холодильника при от 2°C до 8°C (от 35°F до 47°F) и в защищенном от света месте. Исследуемые средства не замораживают. Исследуемые средства следует хранить в безопасном помещении для хранения с ограниченным доступом с ежедневным мониторингом температуры. Инфузии исследуемого средства готовят с использованием асептической методики. Равулизумаб и плацебо дополнительно разбавляют совместимым растворителем в соотношении 1:1. Во время инфузии равулизумаб и плацебо фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 микрона.

#### 6. Сопутствующая терапия

Любые лекарственный препарат (включая безрецептурные или рецептурные препараты, витамины и/или травяные добавки), вакцину или другие представляющие интерес специфические категории, которые участник получает на момент включения или получает в ходе исследования, должны быть зарегистрированы с указанием: (1) причины применения, (2) дат введения, включая даты начала и окончания, и (3) информации о дозировке, включая дозу и частоту.

Участники, которые продолжают применять допускаемые средства лечения DM в качестве сопутствующей терапии, должны получить эти средства лечения в течение по меньшей мере периода времени, описанного в таблице 4, до визита в день 1 и должны сохранять применение стабильной дозы в течение рандомизированного контролируемого периода. Максимально допустимые стабильные дозы описаны в таблице 4. В некоторых случаях стабильные дозы допустимых средств лечения DM могут быть снижены вследствие проблем безопасности и/или переносимости.

В течение периода OLE дозы допустимых средств лечения DM могут быть изменены или их применение прекращено. В период OLE можно начинать применением новых допустимых средств лечения DM. Лекарственные препараты, перечисленные в таблице 5, запрещены в течение периода OLE. Любое изменение в приеме лекарственных препаратов должно быть надлежащим образом задокументировано в CRF.

**Таблица 4. Допустимые сопутствующие средства лечения DM**

Лекарственный препарат	Продолжительность стабильной дозы до визита в день 1	Необходимая продолжительность лечения до визита в день 1	Максимально допустимая стабильная доза в качестве сопутствующей терапии	Модификации дозы, разрешенные во время рандомизированного контролируемого периода <sup>a</sup>
Азатиоприн	4 недели	12 недель	2,5 мг/кг	Отсутствует
Циклоспорин	4 недели	12 недель	2 мг/кг	Отсутствует

Глюкокортикоид	4 недели	4 недели	20 мг в день эквивалента преднизона <sup>b</sup>	Отсутствует
Глюкокортикоиды для внутримышечного введения	Не применимо	Не применимо	80 мг/мл	Допускается только 2 инъекции
Гидроксихлорохин	4 недели	12 недель	400 мг в день	Отсутствует
Лефлуномид	4 недели	12 недель	20 мг в день	Отсутствует
Метотрексат	4 недели	12 недель	25 мг/неделя	Отсутствует
Микофенолата мофетил/микофеноловая кислота	4 недели	12 недель	3000 мг в день	Отсутствует
Сульфасалазин	4 недели	12 недель	3 г в день	Отсутствует
Такролимус	4 недели	12 недель	0,2 мг/кг	Отсутствует

<sup>a</sup> За исключением случаев, когда это необходимо по медицинским показаниям или по причинам безопасности участников.

<sup>b</sup> Лекарственные препараты, эквивалентные преднизону, и дозы описаны в руководстве по исследованию.

В качестве альтернативы участники могут выбрать прекращение приема предыдущих средств лечения ДМ до визита в день 1, но при этом они должны выполнить обеспечение соответствующего периода вымывания, как описано в таблице 5.

**Таблица 5. Необходимые периоды вымывания до визита в день 1**

Лекарственный препарат	Вымывание
Метотрексат	4 недели
Азатиоприн	4 недели
Циклоспорин	4 недели
Такролимус	4 недели
Лефлуномид	3 месяца
Микофенолата мофетил/микофеноловая кислота	4 недели
Глюкокортикоид	4 недели
Гидроксихлорохин	8 недель
Сульфасалазин	4 недели
Глюкокортикоиды для внутримышечного введения	4 недели

Следующие лекарственные препараты можно принимать по мере необходимости,

но не следует вводить их в течение

72 часов до визита в рамках исследования: антигистамины (для перорального и местного применения), ибупрофен, ацетаминофен;

противозудные средства и стероиды для местного применения (1% гидрокортизон).

Витамин В12, витамин Е, креатин, коэнзим Q10 и биотиновые добавки являются разрешенными

в данном исследовании. Участники, принимающие любую или все эти добавки, должны принимать стабильную дозу, начиная за 14 дней до первой дозы исследуемого средства, и оставаться на стабильной дозе в течение рандомизированного контролируемого периода исследования, если изменение дозы не будет сочтено необходимым по медицинским показаниям. Все другие витамины и добавки являются разрешенными в данном исследовании. Участникам рекомендуется придерживаться введения стабильной дозы в течение рандомизированного контролируемого периода исследования.

В течение исследования запрещены следующие лекарственные препараты и средства терапии: (1) средства терапии, перечисленные в таблице 6 (участники должны пройти обеспечение соответствующего периода вымывания для этих средств лечения до визита в день 1), (2) экулизумаб или другое средство, ингибирующее систему комплемента, и (3) любое не предусмотренное инструкцией использование одобренного продукта, который в настоящее время применяется только для исследовательских целей, для лечения ДМ в ходе исследования.

**Таблица 6. Необходимые периоды вымывания до дня 1 для запрещенных лекарственных препаратов**

Лекарственный препарат	Вымывание
Иммуноглобулин для внутривенного введения (IVIg)/ иммуноглобулин для подкожного введения (SCIg)	3 месяца
IV глюкокортикоиды	4 недели
Инъекция кортикотропина	8 недель
Циклофосфамид	3 месяца
Ритуксимаб	6 месяцев
Инфликсимаб	8 недель
Адалимумаб	3 месяца
Этанерцепт	4 недели
Тофацитиниб или другие ингибиторы Янус-киназы (JAK)	4 недели
Руксолитиниб	4 недели
Анакинра	1 неделя

Участники, которым в какой-либо момент исследования потребовались

запрещенные лекарственные препараты, прекращают применение исследуемого средства.

Чтобы обеспечить достаточное время для начала действия исследуемого лекарственного средства, рекомендуется, чтобы участники не получали никакой экстренной терапии в течение первых 10 недель получения исследуемого средства в течение рандомизированного контролируемого периода. В любое время в течение рандомизированного контролируемого периода, если участнику требуется экстренная терапия с повышенной дозой или начало приема новых средств лечения DM (глюкокортикоидов и/или IST), участник прекращает применением исследуемого средства.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства по любой причине и согласившиеся остаться в исследовании, подвергаются последующему наблюдению для оценок безопасности и эффективности в ходе рандомизированного контролируемого периода. Если решение о прекращении применения исследуемого средства принимается не во время визита в рамках исследования, участникам следует вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели.

Участники в рандомизированном контролируемом периоде, досрочно прекратившие применение исследуемого средства и не согласные продолжать исследование, должны совершить визит в рамках исследования (если они находятся в месте проведения запланированного визита) или вернуться для внепланового визита как можно скорее в течение недели и выполнить визит ET через 8 недель после приема участником последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства для осуществления сбора данных по сопутствующим лекарственным препаратам, нефармакологическим средствам терапии и процедурам, а также АЕ. Пациенты, прекратившие применение исследуемого средства в течение рандомизированного контролируемого периода, не подлежат включению в период OLE. В течение периода OLE разрешается по мере необходимости снижать дозу глюкокортикоидов.

## **7. Оценки и процедуры исследования**

Процедуры исследования и время их проведения приведены на схеме проведения мероприятий. Схема проведения мероприятий для части А (от скрининга до конца периода рандомизированного контролируемого периода) представлена на **фиг. 6А-6F**. Схема проведения мероприятий для части В (от скрининга до конца периода рандомизированного контролируемого периода) представлена на **фиг. 7А-7F**. Схема проведения мероприятий для периода открытого дополнительного лечения для частей А и В представлена на **фиг. 8А-8G**

Отклонения от протокола или исключения из него не допускаются. Все скрининговые оценки должны выполняться и анализироваться для подтверждения того, что потенциальные участники соответствуют всем критериям включения в исследование.

Исследователь ведет журнал скрининга для фиксации подробной информации обо всех прошедших скрининг участниках и для подтверждения соответствия критериям включения в исследование или фиксации причины того, что пациент не прошел скрининг, при необходимости. Процедуры, проводимые в рамках стандартного клинического ведения участника (например, анализ крови) и проводимые до подписания формы информированного согласия (ICF), могут использоваться для скрининга или в качестве данных исходного уровня при условии, что процедуры соответствуют определенным в протоколе критериям и выполняются в течение временных рамок, указанных на схеме проведения мероприятий.

а. Оценки эффективности

Предпочтительно, чтобы все оценки эффективности, не выполненные самими участниками, проводились одним и тем же представителем персонала исследования на протяжении исследования. Далее следуют иллюстративные оценки эффективности.

i. Показатели основного набора (CSM) Международной группы по оценке миозита и клиническим исследованиям (IMACS)

Группа IMACS разработала консенсус по показателям исхода и определениям улучшения, которые должны использоваться в клинических испытаниях для ДМ (см. Aggarwal R, *et al.*, *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):898-910). CSM описаны в следующих подразделах.

ii. Мануальное мышечное тестирование группы из 8 мышц (ММТ-8)

Целью ММТ-8 является измерение мышечной силы в рамках физического обследования. Оно включает подгруппу из 8 групп мышц: сгибатели шеи, дельтовидные мышцы, бицепсы, мышцы запястья, разгибатели, большая и средняя ягодичные мышцы, квадрицепсы и дорсифлексоры лодыжек (см. Rider LG, *et al.*, *Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI); Arthritis Care Res (Hoboken). 2011b;63 Suppl 11:S118-157). ММТ-8 проводят в моменты времени, перечисленные на схеме проведения оценок.*

iii. Общая оценка активности врачом

Общая оценка активности врачом обеспечивает общий рейтинг активности заболевания, связанной с миозитом. Активность заболевания оценивается врачом на основании всей информации, доступной на момент проведения оценки, включая внешний

вид участника, историю болезни, физическое обследование, лабораторные анализы и назначенную лекарственную терапию. Общий индекс активности заболевания регистрируют по 10-см VAS с привязкой к конечным точкам и середине. Общая оценка активности врачом выполняется в моменты времени, перечисленные на схеме проведения оценок. Иллюстративная общая оценка активности врачом представлена на **фиг. 2**.

iv. Общая оценка активности пациентом

Общая оценка активности пациентом обеспечивает общий рейтинг активности заболевания, связанной с миозитом, с точки зрения участника. Участников просят учесть все активные воспалительные процессы в собственных мышцах, коже, суставах, кишечнике, сердце, легких или других частях тела, в отношении которых может быть улучшение с применением лечения. Общий индекс активности заболевания пациента регистрируют по 10-см VAS, которая содержит смайлик на отметке 0 см и грустное лицо на отметке 10 см, чтобы помочь участникам понять шкалу (см. Rider LG, *et al.*, *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2011b;63 Suppl 11:S118-157). Общая оценка активности пациентом выполняется в моменты времени, перечисленные на схеме проведения мероприятий. Иллюстративная общая оценка активности пациентом представлена на **фиг. 3**.

v. Опросник оценки состояния здоровья (HAQ)

HAQ представляет собой краткий самоотчетный опросник, по которому оценивают физическую функцию, связанную с повседневной деятельностью, в ряде доменов (см. Rider LG, *et al.*, *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2011b;63 Suppl 11:S118-157). Полный пятимерный HAQ включает следующие домены: инвалидизация, дискомфорт и боль, побочные эффекты лекарственных средств и долларové затраты. В данном исследовании индекс инвалидизации по HAQ заполняется в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий.

vi. Мышечные ферменты

В рамках IMACS CSM проводят лабораторные тесты для измерения уровней активности в сыворотке крови связанных с мышцами ферментов, включая CK, ALT и AST, LDH и альдолазу. Используют наиболее аномальное значение мышечного фермента в сыворотке крови на исходном уровне (Aggarwal R, *et al.*, 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):898-910). Мышечные ферменты оценивают в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий.

vii. Инструмент оценки активности заболевания при миозите (MDAAT)

MDAAT оценивает активность заболевания внемышечных систем органов и мышц у пациентов с DM. Это комбинированный инструмент, который включает VAS для оценки активности заболевания при миозите (MYOACT) и индекс активности миозита в зависимости от назначенного лечения (MITAX). MITAX оценивает специфические проявления в 7 органах/системах: конституция, кожные покровы, скелет, желудочно-

кишечный тракт, легкие, сердце и мышцы. MYOACT состоит из 10-см VAS для оценки каждой системы органов и в целом. MDAAT проводится лично и заполняется врачом (см. Rider LG, *et al.*, *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2011b;63 Suppl 11:S118-157). MDAAT проводят в моменты времени, перечисленные на схеме проведения оценок.

viii. Индекс площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит (CDASI)

CDASI представляет собой инструмент, который отдельно измеряет активность и повреждение в отношении кожи у пациентов с DM. Это 1-страничный инструмент, который включает 3 показателя активности (эритема, шелушение и эрозия/язва) и 2 показателя повреждения (пойкилодермия и кальциноз). CDASI заполняется врачом или врачом-исследователем при осмотре участника (см. Rider LG, *et al.*, *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2011b;63 Suppl 11:S118-157). CDASI заполняют в моменты времени, перечисленные на схеме проведения мероприятий.

ix. Общая оценка врачом активности кожного поражения при дерматомиозите (CD-IGA)

CD-IGA представляет собой шкалу, которая была создана для измерения тяжести заболевания у пациентов с кожным заболеванием. Это 5-балльная шкала (0=чисто; 1=почти чисто; 2=слабо; 3=умеренно; 4=сильно) с морфологическими описаниями для каждого балла. CD-IGA заполняется исследователем и используется для описания общего внешнего вида поражений в данной временной точке. CD-IGA заполняют в моменты времени, перечисленные на схеме проведения оценок.

x. 5 параметров EuroQoL (EQ-5D-5L)

Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ 5D 5L) представляет собой стандартизированный инструмент самооценки для измерения качества жизни, связанного со здоровьем, и его использовали при широком спектре патологических состояний (Schrag A, *et al.*, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;69(1):67-73). EQ 5D 5L состоит из 2 страниц: описательной системы EQ-5D-5L и EQ VAS. EQ-5D-5L заполняют в моменты времени, указанные на схеме проведения оценок, или, если участник не может присутствовать при запланированном визите, EQ-5D-5L может оцениваться по телефону.

xi. Описательная система EQ-5D-5L

Описательная система представляет собой 5-компонентную шкалу, включающую подвижность, уход за собой, повседневную деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессивность. Каждый уровень оценивается по шкале, которая описывает степень проблем в этой области.

xii. Визуальная аналоговая шкала EQ

EQVAS представляет собой шкалу общего состояния здоровья, в которой участник выбирает число от 0 до 100 для описания состояния своего здоровья, где 100 означает "наилучшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить", а 0 означает "наихудшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить".

Эта информация может быть использована в качестве количественного показателя состояния здоровья согласно оценке отдельных респондентов. Ранее опубликованные исследования членов EuroQol Group демонстрировали предварительные доказательства осуществимости, надежности и валидности данного инструмента.

xiii. Шкала степени тяжести зуда по 5 показателям

Шкала степени тяжести зуда по 5 показателям представляет собой многомерный опросник, включающий следующие 5 измерений: степень, продолжительность, направление, инвалидизация и распространение (см., например, Elman *et al.*, *Br. J. Dermatol.* 2010 Mar;162(3):587-93). Шкала степени тяжести зуда по 5 показателям заполняется участником в моменты времени, описанные на схеме проведения мероприятий.

xiv. Инструмент информационной системы оценки сообщаемых пациентами исходов (PROMIS) 29 v2.1

Профиль PROMIS 29 v2.1 оценивает интенсивность боли с использованием одного пункта с числовым рейтингом 0-10 и 7 доменов здоровья (физическая функция, утомляемость, влияние боли, депрессивные симптомы, тревожность, способность осуществлять социальные роли и деятельность, а также нарушение сна) с помощью 4 пунктов в каждом домене (см., например, Hays *et al.*, *Qual. Life Res.* 2018 Jul;27(7):1885-1891). PROMIS-29 v2.1 заполняется участником в моменты времени, описанные на схеме проведения мероприятий.

xv. Краткая форма опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов) (SF-36)

SF-36 (версия 2.0) представляет собой самоотчет о качестве жизни, связанном со здоровьем, из 36 пунктов (см. Stewart AL, *et al.*, *Med Care.* 1988;26(7):724-735; и Ware *et al.*, *Med Care.* 1992;30(6):473-483). Он содержит 8 подшкал, с помощью которых измеряют различные связанные с состоянием здоровья области качества жизни: физическое функционирование, ролевые ограничения в связи с физическими проблемами, телесная боль, общее восприятие здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевые ограничения в связи с эмоциональными проблемами и психическое здоровье. SF-36 заполняют во время скрининга и в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий. 2 обобщенных балла представляют собой обобщение физического компонента и обобщение психического компонента. Для SF-36 единый общий балл отсутствует.

xvi. Функциональная оценка терапии хронического заболевания для показателя утомляемости (FACIT для показателя утомляемости)

Шкала FACIT для показателя утомляемости (версия 4) представляет собой короткий, состоящий из 13 пунктов, самоотчетный, простой в применении инструмент, который измеряет уровень утомляемости индивидуума во время его обычной повседневной деятельности за последнюю неделю (см., например, Tennant, K., *Supportive Care in Cancer* 23.5 (2015): 1355-1364). Уровень утомляемости измеряют по пятибалльной шкале лайкертовского типа (0=совсем не утомлен; 1=совсем немного утомлен;

2=несколько утомлен; 3=довольно сильно утомлен; 4=очень сильно утомлен). Все пункты вносят одинаковый вклад в суммарный балл. FACIT для показателя утомляемости заполняют в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий. Иллюстративная FACIT для показателя утомляемости представлена на **фиг. 4**.

xvii. Опросник симптомов дерматомиозита (DM-DSQ)

Опросник симптомов дерматомиозита (DM-DSQ) версии 1.0 представляет собой состоящий из 14 пунктов инструмент PRO, разработанный для оценки симптомов, относящихся к опыту пациентов с DM за последние 24 часа. Каждый пункт был создан на основе соответствующей концепции, взятой из опубликованной определяющей качественные признаки литературы (интервью или фокус-группы с пациентами), или непосредственного участия пациентов (протоколы встреч с пациентами, описывающими свое заболевание, и видеозаписи пациентов из Ассоциации по миозиту). Имеется 13 вопросов о симптомах, которые оцениваются в зависимости от их тяжести по 5-балльной шкале ответов (отсутствует, легкий, умеренный, тяжелый и очень тяжелый), и один общий вопрос об активности заболевания, оцениваемый по 5-балльной шкале ответов (совсем не активное, умеренно слабо активное, умеренно активное, очень активное, крайне активное). DM-DSQ заполняют в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий. Иллюстративная DM-DSQ представлена на **фиг. 5**.

xviii. 30-Секундный тест вставания со стула (30s CST)

30s CST представляет собой процедуру, которая оценивает функцию проксимальных мышц (см. Agarwal S, Kiely PD, *Rheumatology* (Oxford). 2006;45(7):874-879; и Rider LG, *et al.*, *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14(5):303-318). Во время теста участника просят подняться со стула стандартной высоты и присесть как можно больше раз за 30 секунд. 30s CST выполняют в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий.

xix. Тест с использованием ручного динамометра

Тест с использованием ручного динамометра (см. Rider LG, *et al.*, *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14(5):303-318) представляет собой процедуру количественного тестирования силы. Это тестирование проводит исследователь или любое его доверенное лицо, прошедшее соответствующую подготовку, для проведения количественной оценки мышечной силы. По возможности настоятельно рекомендуется, чтобы все оценки проводились одним и тем же экспертом. Тестирование мышечной силы проводят на предварительно определенных мышцах верхних и нижних конечностей на двух сторонах и регистрируют результаты измерения силы. Тест с использованием ручного динамометра проводят во время скрининга и в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий.

xx. Фотография кожной сыпи

Цифровые изображения кожной сыпи высокого разрешения делают в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий.

xxi. Домашние электронные отчеты пациентов об исходах

В рамках части А участников просят заполнить следующие PRO при значениях частоты, указанных на схеме проведения мероприятий: DM-DSQ, HAQ, PROMIS-29 v2.1, FACIT для показателя утомляемости и SF-36.

Эти PRO заполняют с применением электронного устройства (например, iPad). Более подробная информация о выбранных PRO и процессе, связанном с заполнением PRO, содержится в отдельном руководстве по электронным PRO (ePRO).

#### в. Оценки безопасности

Запланированные моменты времени для проведения всех оценок безопасности представлены на схеме проведения мероприятий.

Как в случае любого ингибирования компонента C5 системы комплемента, применение равулизумаба приводит к повышению восприимчивости пациента к менингококковой инфекции (*N. meningitidis*). Для снижения риска менингококковой инфекции все участники должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции в пределах 3 лет до исследуемого средства или во время начала такового. Участники должны получить вакцинацию по меньшей мере за 2 недели до первого исследуемого средства. Участники должны быть вакцинированы или ревакцинированы в соответствии с действующими национальными рекомендациями по вакцинации или местной практикой по применению вакцинации с ингибиторами системы комплемента (например, экулизумабом, равулизумабом). Вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и B, при доступности, рекомендуются для предупреждения распространенных патогенных серотипов менингококка. Вакцинация может быть недостаточной для предупреждения менингококковой инфекции. Следует учитывать официальное руководство и местную практику в отношении соответствующего применения антибактериальных средств. Все участники должны подвергаться мониторингу в отношении ранних признаков менингококковой инфекции, при подозрении на инфекцию их незамедлительно оценивают и при необходимости лечат соответствующими антибиотиками.

Полное физическое обследование включает, как минимум, оценки следующих органов/систем органов: кожи, головы, ушей, глаз, носа, горла, шеи, лимфатических узлов, грудной клетки, сердца, живота, конечностей и опорно-двигательного аппарата. Направленное физическое обследование включает, как минимум, релевантное обследование системы организма, основанное на заключении исследователя и симптомах участника. Исследователи должны обращать особое внимание на клинические признаки, связанные с перенесенными серьезными заболеваниями. Для согласованности должно быть предпринято все возможное, чтобы физическое обследование проводилось одним и тем же квалифицированным персоналом исследования при каждом визите исследования. Дополнительные физические обследования могут быть выполнены по медицинским показаниям во время исследования по усмотрению исследователя.

Вес тела измеряется в фунтах или килограммах. Рост измеряется в дюймах или сантиметрах.

Оценивают температуру (°C или °F), частоту сердечных сокращений, частоту

дыхания, а также систолическое и диастолическое кровяное давление (мм рт. ст.) и пульсоксиметрию.

Измерения кровяного давления и пульса оцениваются в положении сидя с помощью полностью автоматизированного устройства. Не автоматизированные методики используются только в том случае, если автоматизированное устройство недоступно.

Измерению кровяного давления и пульса должны предшествовать по меньшей мере 5 минут отдыха участника в спокойной обстановке без отвлекающих факторов (например, телевизор, мобильные телефоны). В идеале для измерений для каждого участника следует использовать одну и ту же руку. Данные по насыщению O<sub>2</sub> (%) собирают с применением пульсоксиметрии.

Однократную электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях выполняют во время определенных визитов по схеме проведения мероприятий с использованием аппарата ЭКГ для измерения частоты сердечных сокращений и измерения PR, QRS, QT и интервалов QT. Участники должны лежать на спине в течение примерно 5-10 минут перед записью ЭКГ и остаются лежать на спине, но бодрствуют во время записи ЭКГ.

Клинические лабораторные тесты, представленные в таблице 7, проводят в центральной исследовательской лаборатории. Дополнительные тесты могут быть выполнены в любое время в ходе исследования, если это будет сочтено необходимым исследователем или требуется местным законодательством.

**Таблица 7. Лабораторные оценки**

Лабораторные оценки	Параметры		
Гематологические показатели	Количество тромбоцитов Количество RBC Гемоглобин Гематокрит	Показатели красных кровяных клеток (RBC) Ширина распределения эритроцита Средний объем эритроцита Среднее содержание гемоглобина в эритроците % ретикулоцитов	Количество лейкоцитов (WBC) с лейкоцитарной формулой Нейтрофилы Лимфоциты Моноциты Эозинофилы Базофилы

Лабораторные оценки	Параметры		
Клинический биохимический анализ	Азот мочевины крови (BUN) С-реактивный белок Креатинин Хлорид Калий Бикарбонат Натрий Глюкоза (не натошак) Кальций Магний	Креатинкиназа Альдолаза LDH Аспартатаминотрансфераза (AST) Аланинаминотрансфераза (ALT) Щелочная фосфатаза Гамма-глутамилтрансфераза	Общий и прямой билирубин Общий белок Альбумин Мочевая кислота
Показатели коагуляции	Международное нормализованное отношение, частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время		
Анализ мочи	Внешний вид, цвет, удельный вес, рН, глюкоза, белок, лейкоцитарная эстераза, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, микроскопическое исследование (если показатели крови или белка аномальные)		
Другие скрининговые тесты	Тест на беременность с использованием $\beta$ -хорионического гонадотропина человека (HCG) в сыворотке крови/моче (при необходимости для участниц с детородным потенциалом) <sup>a</sup> . Тест на фолликулостимулирующий гормон в сыворотке крови, который будет проведен во время скрининга у отдельных участниц для подтверждения постменопаузального статуса. Антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV)-1 и HIV-2.		
Активность системы комплемента	Свободный C5 Общий C5		
Другие	Антитела к лекарственному средству		

<sup>a</sup> Местный анализ мочи является стандартным для данного протокола, если только анализ сыворотки крови не требуется местным законодательством или комитетами по этике.

Исследователь должен изучить лабораторный отчет, документировать данное исследование и зарегистрировать любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования, в разделе eCRF "Нежелательные явления". Лабораторные отчеты должны быть поданы вместе с первичными документами. Клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований представляют собой те, которые не ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

Все лабораторные тесты со значениями, считающимися клинически значимо аномальными во время участия в исследовании или в течение 8 недель после введения последней дозы исследуемого средства, следует повторять до тех пор, пока значения не вернуться к норме или исходному уровню или перестанут считаться клинически значимыми.

Тестирование на беременность должны проходить все женщины, имеющие детородный потенциал.

### **8. Нежелательные явления (AE) и тяжелые нежелательные явления (SAE)**

О нежелательных явлениях исследователю сообщает участник (или при необходимости лицо, осуществляющее уход, замещающее его лицо или законный представитель участника). AE определяют как любое неблагоприятное медицинское происшествие у участника или участника клинического исследования, которому введен фармацевтический продукт, и которое не обязательно должно иметь причинно-следственную связь с этим лечением (ICH E2A). Таким образом, AE может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание [новое или обострившееся], ассоциированное по времени с применением исследуемого средства, независимо от того, связано ли оно с исследуемым средством или нет.

Ниже представлены явления, которые отвечают определению нежелательного явления.

1. Любые результаты лабораторных анализов, не соответствующие норме (гематологические показатели, клинический биохимический анализ крови или анализ мочи) или другие оценки безопасности (например, ЭКГ, процедуры радиографического сканирования, измерения основных показателей жизненно важных функций), в том числе те, которые ухудшаются по сравнению с исходным уровнем, считаются клинически значимыми согласно медицинскому и научному мнению исследователя (т. е. не связанными с прогрессированием основного заболевания).

2. Обострение хронического или перемежающегося уже имеющегося состояния, включая также повышение частоты и/или интенсивности состояния.

3. Новые состояния, выявленные или диагностированные после введения исследуемого средства, даже если они могли присутствовать до начала исследования.

4. Признаки, симптомы или клинические последствия предполагаемого лекарственного взаимодействия.

5. Признаки, симптомы или клинические последствия предполагаемой передозировки либо исследуемого средства, либо сопутствующего лекарственного препарата. Передозировка как таковая не регистрируется как АЕ/SAE, за исключением случаев преднамеренной передозировки с возможным суицидальным намерением/намерением причинения себе вреда. Такие передозировки следует регистрировать независимо от последствий.

Следующие явления не соответствуют определению нежелательного явления.

1. Медицинская или хирургическая процедура (например, эндоскопия, аппендэктомия): состояние, которое приводит к процедуре, является АЕ. Ситуации, в которых не возникло неблагоприятного медицинского явления (например, госпитализации для планового хирургического вмешательства, если она была запланирована до подписания ICF, поступления в стационар по социальным причинам или для удобства).

2. Ожидаемые ежедневные колебания ранее существовавшего(существовавших) заболевания(заболеваний) или состояния(состояний), присутствующие или выявленные в начале исследования, которые не ухудшаются.

3. Ошибка при приеме лекарственного препарата (включая преднамеренное неправильное применение, злоупотребление и передозировку продукта) или применение, отличное от того, что определено в протоколе, не считается АЕ, за исключением случаев возникновения неблагоприятного медицинского явления в результате ошибки при приеме лекарственного препарата.

4. Случаи беременности, которые возникают во время воздействия исследуемого средства на мать или отца, следует регистрировать в течение 24 часов с момента уведомления исследователя/исследовательского центра. Данные об исходе для плода и кормлении грудью собирают для нормативной отчетности и оценки безопасности.

5. Любые клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований или другие аномальные оценки безопасности, которые ассоциированы с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

6. Изучаемое заболевание/нарушение или ожидаемое прогрессирование, признаки или симптомы изучаемого заболевания/нарушения, если только они не являются более тяжелыми, чем ожидалось для состояния участника.

7. Ситуации, в которых не происходило неблагоприятное медицинское явление (поступление в госпиталь по социальным причинам/по соображениям удобства).

8. "Отсутствие эффективности" или "отсутствие ожидаемого фармакологического действия" как таковые не регистрируются как АЕ или SAE. Такие случаи фиксируются при оценках эффективности. Однако признаки, симптомы и/или клинические последствия, возникающие в результате отсутствия эффективности, регистрируются как АЕ или SAE, если они соответствуют определению АЕ или SAE.

Если явление не представляет собой АЕ в соответствии с приведенным выше определением, то оно не может представлять собой серьезное нежелательное явление

(SAE), даже если соответствует критериям серьезных состояний (например, госпитализация вследствие признаков/симптомов исследуемого заболевания, смерть вследствие прогрессирования заболевания). SAE определяют как любое неблагоприятное медицинское событие, которое при любой дозе:

1. Приводит к смерти

2. Опасное для жизни. Термин "опасное для жизни" в определении "серьезный" относится к явлению, при котором участник был подвержен риску смерти во время явления. Он не относится к явлению, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.

3. Требуется госпитализация пациента в стационар или продления текущей госпитализации. Как правило, госпитализация означает, что участник был задержан (обычно с пребыванием по меньшей мере одну ночь) в больнице или отделении экстренной медицинской помощи для наблюдения и/или лечения, которые не были бы уместны в кабинете врача или в амбулаторных условиях. Осложнения, которые возникают во время госпитализации, представляют собой АЕ. Если осложнение приводит к продлению госпитализации или соответствует любым другим серьезным критериям, то явление является серьезным. При наличии сомнений относительно того, имела ли место "госпитализация" или была ли она необходима, АЕ следует считать серьезным. Госпитализация для планового лечения ранее существовавшего состояния, которое не ухудшилось по сравнению с исходным уровнем, не считается АЕ.

4. Приводит к постоянной инвалидизации/недееспособности. Термин "инвалидизация" означает существенное нарушение способности человека выполнять нормальные жизненные функции. Это определение не предназначено для включения событий относительно небольшого медицинского значения, таких как неосложненная головная боль, тошнота, рвота, диарея, грипп и случайная травма (например, растяжение связок лодыжки), которые могут мешать или препятствовать повседневным жизненным функциям, но не представляют собой существенного нарушения.

5. Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект.

6. Другие ситуации: Следует руководствоваться медицинским или научным суждением при принятии решения о необходимости сообщения о SAE в других ситуациях, таких как важные медицинские явления, которые не могут быть непосредственно опасными для жизни или приводить к смерти или госпитализации, но могут подвергать участника опасности или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предупреждения одного из других исходов, перечисленных в определении выше. Эти явления обычно следует считать серьезными. Примеры таких явлений включают инвазивные или злокачественные виды рака, интенсивное лечение в отделении неотложной медицинской помощи или дома при аллергическом бронхоспазме, дискразии крови или судороги, которые не приводят к госпитализации, или развитие зависимости от лекарственного средства или злоупотребление лекарственным средством.

Предполагаемую неожиданную серьезную нежелательную реакцию (SUSAR) определяют как событие, которое оценивается исследователем как серьезное, которое не указано в соответствующей справочной информации по безопасности (IB), и при этом исследователем оценено, что существует по меньшей мере обоснованная вероятность того, что данное событие связано с исследуемым лекарственным продуктом. Предполагаемые неожиданные серьезные нежелательные реакции подлежат ускоренному информированию национальных регуляторных органов, IRB/IEC и исследователей в соответствии с местными нормативными требованиями к отчетности, где это применимо.

Что касается фиксации АЕ и/или SAE, то в обязанности исследователя входит изучение всей документации (например, выписок из истории болезни, лабораторных отчетов и диагностических отчетов), относящейся к данному событию. Затем исследователь заносит всю соответствующую информацию об АЕ/SAE в eCRF. Исследователь пытается установить диагноз события на основании признаков, симптомов и/или другой клинической информации. По возможности диагноз (а не отдельные признаки/симптомы) документируется как АЕ/SAE.

Исследователь осуществляет оценку интенсивности каждого АЕ и SAE, о которых сообщалось во время исследования, и относит их к одной из следующих категорий согласно СТСАЕ версии 5.0 Национального института рака, опубликованным 27 ноября 2017 г.: степень 1: легкая (осведомленность о признаке или симптоме, но его легкая переносимость), степень 2: умеренная (дискомфорт, достаточный для того, чтобы препятствовать выполнению обычных видов деятельности), степень 3: тяжелая (приводит к недееспособности с неспособностью выполнять обычные виды деятельности), степень 4: опасная для жизни, и степень 5: смертельная. Явление определяется как "серьезное", если оно соответствует по меньшей мере одному из предварительно определенных исходов, как описано в определении SAE, а не тогда, когда оно оценивается как серьезное.

Исследователь обязан оценить взаимосвязь между исследуемым средством и каждым случаем каждого АЕ или SAE. Оценка исследователем причинно-следственной связи должна быть предоставлена для всех АЕ (как несерьезных, так и серьезных). Эта оценка должна быть зарегистрирована в eCRF и в любых дополнительных формах соответствующим образом. Определения для оценок причинно-следственной связи являются следующими: (1) Не связано: отсутствие обоснованной возможности того, что исследуемое средство вызвало АЕ. АЕ характеризуется более вероятной альтернативной этиологией; оно может быть связано с основным или сопутствующим заболеванием, осложнениями, одновременно проводимыми процедурами лечения или эффектами другого одновременно принимаемого лекарственного средства. Явление не характеризуется обоснованной временной связью с осуществлением исследуемого средства.

(2) Связано: наличие обоснованной возможности того, что исследуемое средство вызвало АЕ. АЕ характеризуется временной связью с введением исследуемого средства. Явление не характеризуется вероятной альтернативной этиологией. Явление

соответствует известному фармацевтическому профилю исследуемого средства. Наблюдается улучшение при прекращении воздействия и/или повторное появление при повторном воздействии.

Исследователь использует клиническую оценку для определения связи. Рассматриваются и исследуются альтернативные причины, такие как основное(основные) заболевание(заболевания), сопутствующая терапия и другие факторы риска, а также временная связь явления с введением исследуемого средства. Исследователь также обращается к ИВ и/или информации о продукте для зарегистрированных продуктов при своей оценке. Для каждого AE/SAE исследователь должен документировать в медицинских записях, что он/она рассмотрел(рассмотрела) AE/SAE и дал(дала) оценку причинно-следственной связи. Могут иметь место ситуации, при которых произошло SAE, а у исследователя имеется минимальная информация для включения в первоначальный отчет. Исследователь может изменить свое мнение о причинно-следственной связи в свете последующей информации и отправить последующий отчет о SAE с обновленной оценкой причинно-следственной связи. Оценка причинно-следственной связи является одним из критериев, используемых при определении требований к нормативной отчетности.

#### **9. Фармакокинетика и фармакодинамика**

Образцы крови для определения концентраций лекарственного средства в сыворотке крови и свободного и общего C5 в сыворотке крови собирают до и после введения исследуемого средства в моменты времени, указанные на схеме проведения мероприятий. Предоставляются инструкции по сбору и обращению с биологическими образцами. Фактическая дата и время (в 24-часовом формате) сбора каждого образца записаны в eCRF и в форме запроса центральной лаборатории. Образцы, собранные для анализов концентрации равулизумаба в сыворотке крови, также можно использовать для оценки аспектов безопасности или эффективности, связанных с проблемами, возникающими во время или после исследования. Образцы крови на исходном уровне и минимальной концентрации средства для оценок PK/PD собирают перед введением дозы, в течение 90 минут до введения исследуемого средства во время визитов, указанных на схеме проведения мероприятий. Образец крови перед введением дозы может быть взят посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы крови для оценок PK/PD после введения дозы собирают после введения дозы в течение 60 минут после завершения инфузии исследуемого средства. Образцы крови после введения дозы берут из противоположной руки участника, в которую не осуществляли инфузию. Образцы крови для оценок PK/PD, собранные во время визита ET/EOS и во время внеплановых визитов, берут в любое время. В случае незапланированного визита образец крови для оценок PK/PD может быть взят в любое время.

#### **10. Биомаркеры**

Образцы крови (сыворотки и плазмы) для исследования биомаркеров собирают у

всех участников во временные точки, указанные на схеме проведения мероприятий.

Биомаркеры, подлежащие измерению, предусматривают без ограничения следующие оценки: нарушение регуляции пути системы комплемента (например, растворимый C5b-9 и т. д.) и специфические для миозита аутоантитела (например, антитела к ассоциированному с дифференцировкой меланомы белку 5 (антитела к MDA5), антитела к белку 2 ядерного матрикса (антитела к NXP2/MJ) или антитела к синтетазе/Jo 1 и т. д.).

Образцы, оставшиеся в результате тестирования РК, PD, иммуногенности и биомаркеров, хранят для разработок дополнительных способов анализов (например, прогностических и/или сопутствующих видов диагностики, связанных с мишенью исследуемого средства, патологическим процессом, путями, ассоциированными с болезненным состоянием, другими заболеваниями, связанными с системой комплемента, и/или механизмом действия равулизумаба).

Образцы сохраняют для проведения дальнейшего анализа равулизумаба, но не дольше 5 лет после завершения исследования или в течение иного периода согласно местным требованиям.

### **11. Оценки иммуногенности**

Антитела к равулизумабу (т. е. ADA) оценивают в образцах сыворотки крови, взятых перед введением дозы (за 90 минут до начала инфузии исследуемого средства) у всех участников в соответствии со схемой проведения мероприятий. Кроме того, образцы сыворотки крови также следует собирать во время последнего визита у участников, которые досрочно прекратили применение исследуемого средства или вышли из исследования.

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

Выявление и определение характеристик антител к равулизумабу выполняют с применением валидированного/уточненного способа анализа. Антитела могут быть дополнительно охарактеризованы и/или оценены на предмет их способности нейтрализовать активность исследуемого(ых) средства(средств). Образцы могут храниться в течение максимального периода времени в соответствии с местным законодательством после последнего визита последнего участника для проведения дополнительного анализа иммунных ответов на равулизумаб.

### **12. Статистические аспекты**

Часть А носит исследовательский характер, и формальное тестирование статистических гипотез не планируется.

Что касается части В, то основная гипотеза заключается в том, что равулизумаб превосходит группу плацебо по первичному оцениваемому показателю. Гипотеза для проведения оценки превосходства в отношении доли участников с ответом является

следующей:

$$H_0: p_{rav} - p_{pbo} \leq 0; H_1: p_{rav} - p_{pbo} > 0,$$

где  $p_{rav}$  и  $p_{pbo}$  представляют собой доли участников с ответом в случае равулизумаба и плацебо соответственно.

Что касается части А, то в исследование рандомизировали общее число 48 участников с соотношением распределения 2:1 (равулизумаб:плацебо), чтобы обеспечить примерно 80% мощности для выявления разницы в лечении, составляющей 35%, в минимальном ответе согласно IMACS-TIS ( $IMACS-TIS \geq 20$ ) при 1-сторонней ошибке 1 типа, составляющей 0,1, с предположением, что уровень ответа на плацебо составляет 40% и частота выбывания составляет примерно 15%. Размер выборки рассчитывали в EAST 6.5 с применением 2-выборочного теста в отношении разницы долей с отдельной оценкой дисперсии для первичной конечной точки ( $IMACS-TIS \geq 20$ ).

Что касается части В, то в исследование рандомизировали общее число 132 участников с соотношением распределения 1:1 (равулизумаб:плацебо), чтобы обеспечить примерно 90% мощности для выявления разницы в лечении, составляющей 30%, в минимальном ответе согласно IMACS-TIS ( $IMACS-TIS \geq 20$ ) при 1-сторонней ошибке 1 типа, составляющей 0,025, с предположением, что уровень ответа на плацебо составляет 40% и частота выбывания составляет примерно 20%. Размер выборки рассчитывали в EAST 6.5 с применением 2-выборочного теста в отношении разницы долей с отдельной оценкой дисперсии.

Планируют провести демаскированную повторную оценку размера выборки с возможностью увеличить ее до максимум 174 участников в части В.

Для целей анализа в таблице 8 определены следующие группы для анализа независимо для каждой из части А и части В. Если не указано иное, те же определения используют для статистических анализов части А и части В, где это применимо.

**Таблица 8. Популяции для анализа в исследовании ALXN1210-DM-310**

Популяция	Описание
Группа рандомизированных участников	Все рандомизированные участники, сгруппированные по рандомизированным группам лечения (для получения отчета о предрасположенности, демографических данных и исходных характеристиках).
Группа для анализа фармакокинетики (PK) (PKAS)	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства и имеющие по меньшей мере 1 образец PK после введения дозы.
Группа для анализа фармакодинамики (PD) (PDAS)	Все участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства, и у которых имеются поддающиеся оценке данные по свободному или общему C5.

Популяция	Описание
Полная группа для анализа (FAS)	Все рандомизированные участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства. Участников анализируют как рандомизированных. FAS применяют для анализа данных об эффективности, полученных в ходе рандомизированного контролируемого периода, и считают первичной популяцией для анализа.
Группа пациентов без нарушений протокола (PPS)	Все участники FAS без каких-либо серьезных отклонений от протокола <sup>a</sup> , которые могли бы повлиять на анализы эффективности. PPS применяют для анализов чувствительности первичных и вторичных конечных точек эффективности.
Группа безопасности (SS)	Все рандомизированные участники, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства. Участников анализируют в соответствии с исследуемым средством, которое они фактически получили. SS применяют для анализа данных по безопасности.
Группа открытого дополнительного исследования (OLE)	Все рандомизированные участники, которые получили по меньшей мере 1 дозу равулизумаба, начиная с недели 26 (часть A) и недели 50 (часть B) и далее (для представления всех данных за период OLE).

<sup>a</sup> Определение применимых для этой цели серьезных отклонений от протокола проводят до блокировки базы данных и демаскировки исследования.

Статистические анализы включают таблицы сводных данных, логически обусловленные анализы с применением списков участников и графических материалов. Сводные статистические данные для непрерывных переменных включают без ограничения число участников, среднее значение, стандартное отклонение, минимальное, медианное и максимальное значения. Для категориальных переменных представлены значения частоты и процентной доли.

Все анализы эффективности основаны на полной группе для анализа (FAS). Дополнительные анализы в группе без нарушений протокола для первичных и вторичных конечных точек эффективности проводят на основе группы пациентов без нарушений протокола (PPS) таким же образом, как проводили в случае FAS. Анализы безопасности выполняют в группе безопасности (SS).

Исходное значение для анализа и отчетности основано на последнем не пропущенном измерении на момент приема первой дозы исследуемого средства или до него, если не указано иное.

Анализы выполняют с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше.

Что касается части А, все данные, собранные в течение первого 26-недельного рандомизированного контролируемого периода в части А, анализируют независимо от части В и не включают в формальное тестирование гипотезы части В. В целом статистическое тестирование в части А носит исследовательский характер и проводится с 2-сторонней ошибкой 1 типа, составляющей 0,2. Для конечных точек, по которым выполняют такое исследовательское тестирование гипотезы, представлены 2-стороннее р-значение, предполагаемая разница между равулизумабом и плацебо и 2-сторонний 80% доверительный интервал (CI) разницы лечения.

Для части А сравнение групп лечения по первичной конечной точке основано на FAS с критерием Мантеля-Хензеля для разницы в 2 долях и 2-сторонней ошибкой I типа, составляющей 0,2. Оценку разницы рисков по Мантелю-Хензелю подытоживают наряду с 2-сторонним 80% CI с применением значений веса слоя по Мантелю-Хензелю (см. Mantel N, Haenszel W., *J. Natl. Cancer Inst.* 1959;22(4):719-748) и оценки дисперсии по Сато (см. Sato T., letter to the editor. *Biometrics.* 1989;45:1323-1324).

Все вторичные конечные точки эффективности анализируют с применением FAS. Для сравнения разницы лечения между двумя независимыми выборками применяют модель повторных измерений со смешанным эффектом для непрерывных конечных точек эффективности; критерий Мантеля-Хензеля для бинарных конечных точек эффективности; метод Каплана-Мейера применяют для конечных точек эффективности в отношении выживаемости (время до события).

Что касается части В, все данные, собранные в течение первого 50-недельного рандомизированного контролируемого периода в части В, анализируют независимо от части А. Формальное тестирование гипотез части В проводят с 2-сторонней ошибкой 1 типа, составляющей 0,05.

Первичная нулевая гипотеза заключается в том, что эффект равулизумаба не отличается от эффекта плацебо в отношении ответа TIS20. Альтернативная гипотеза заключается в том, что существует разница в лечении по сравнению с плацебо в пользу равулизумаба на основании ответа TIS20.

Сравнение групп лечения по первичной конечной точке основано на FAS с 2-сторонним критерием Мантеля-Хензеля для разницы в 2 долях, стратифицированных по факторам рандомизации, и ошибке 1 типа, составляющей 0,05. 2-Стороннее р-значение, расчетная разница рисков по Мантелю-Хензелю представлены наряду с 2-сторонним 95% CI с применением значений веса слоя по Мантелю-Хензелю (Mantel, 1959) и оценки дисперсии по Сато (Sato, 1989).

Считается, что исследование достигло своей первичной цели в отношении эффективности, если нулевая гипотеза отвергается при 2-стороннем статистически значимом уровне 0,05 в пользу равулизумаба.

Следующий вспомогательный анализ проводят для первичной конечной точки

эффективности, чтобы изучить стабильность результатов IMACS-TIS, полученных в ходе первичного анализа эффективности, при интеркуррентных событиях. Дополнительные вспомогательные анализы также могут быть проведены с применением обоснованных стратегий штрафа для данных после интеркуррентных событий.

В этом анализе предполагается, что данные после любого из интеркуррентных событий соответствуют динамике участников без интеркуррентного события из контрольной группы лечения, которые продолжили лечение до следующего визита (на основе контроля), с применением подхода множественной подстановки. Восстановление выполняют на основе данных IMACS-TIS и бинарный исход ответа (TIS20) определяют на основе данных TIS, полученных путем подстановки.

Анализ с применением критических значений. В этом анализе чувствительности способа стресс-тестирования с поправкой на дельту (анализ с применением критических значений) предполагается, что данные участников после любого интеркуррентного события предусматривают ухудшение в течение оставшейся части рандомизированного контролируемого периода по сравнению с участниками, которые продолжали участие в исследовании до следующего визита без какого-либо интеркуррентного события в той же группе лечения, при этом ухудшение определяют с применением предварительно определенной поправки (дельта) в балле TIS. Поскольку высокий балл TIS (0-100) свидетельствует о более высоком улучшении, предварительно определенное значение дельта является отрицательной величиной. Двусторонний анализ с применением критических значений посредством множественной подстановки проводят с помощью различных поправок дельта для каждой группы лечения. Бинарный ответ получают из данных TIS, полученных путем подстановки, и анализируют с применением того же способа первичного анализа, что и для первичной конечной точки.

Для каждой комбинации значений дельта для равулизумаба и плацебо определяют эффект лечения и значение дельта, для которого номинальное 2-стороннее р-значение пересекает 0,05, считается "критическим значением", т. е. положительный вывод, сделанный на основании первичного анализа, меняется на противоположный, когда предполагается, что у выбывших участников после прекращения участия наступит фиксированное ухудшение.

Вспомогательный анализ первичной конечной точки также проводят с применением стратегии оцениваемого показателя тактики лечения. В этом анализе применяют тот же способ анализа для бинарного исхода (TIS20), полученного от участников без учета наличия у них каких-либо интеркуррентного события. Недостающие данные, связанные с преждевременным прекращением участия, подставляются в соответствии со стратегией оцениваемого показателя тактики лечения.

Для бинарного первичного комплексного оцениваемого показателя (TIS20) участники с недостающими данными TIS вследствие преждевременного прекращения участия после наступления какого-либо интеркуррентного события рассматриваются как случаи неудачного лечения (участники без ответа). Недостающие данные TIS участников,

преждевременно прекративших участие и не переживших никакого интеркуррентного события, подставляют с применением стратегии случайного отсутствия (MAR) посредством множественной подстановки, и предполагается, что они характеризуются динамикой участников без интеркуррентного события из той же группы лечения, которые продолжили участие до следующего визита. Данные бинарного ответа TIS получают из данных TIS, полученных путем подстановки, и анализируют с применением статистического способа для первичной конечной точки.

Для непрерывной ключевой вторичной конечной точки (IMACS-TIS) недостающие данные TIS от участников, преждевременно прекративших участие после переживания какого-либо интеркуррентного события, подставляют таким образом, чтобы они соответствовали первичному комплексному оцениваемому показателю с применением стратегии неслучайного отсутствия (MNAR) посредством множественной подстановки. Недостающие данные TIS участников, преждевременно прекративших участие и не переживших никакого интеркуррентного события, подставляют с применением стратегии случайного отсутствия (MAR) посредством множественной подстановки, и предполагается, что они характеризуются динамикой участников без интеркуррентного события из той же группы лечения, которые продолжили участие до следующего визита. Непрерывные данные TIS анализируют с применением статистических способов, описанных в данном документе.

Что касается части В, то сравнение групп лечения по среднему значению IMACS-TIS в неделю 50 рандомизированного контролируемого периода основано на FAS. Чтобы соответствовать первичному комплексному оцениваемому показателю, принята стратегия множественной подстановки на основании контроля. При таком подходе предполагается, что данные участников, переживших какое-либо из интеркуррентных событий, следуют динамике участников без интеркуррентных событий из контрольной группы лечения, которые продолжили лечение до следующего визита, с применением подхода множественной подстановки.

Для статистического анализа данных TIS, полученных путем подстановки, применяют модель повторных измерений со смешанным эффектом. Модель включает переменные ответа в каждой предварительно определенной временной точке в качестве зависимой переменной, фиксированные категориальные эффекты лечения, визит в рамках исследования и взаимоотношение "лечение-визит" в рамках исследования и регион, а также важные исходные ковариаты. Эффект лечения оценивают с помощью контраста для термина "лечение-визит" в неделю 50. Для моделирования корреляций между повторяющимися измерениями у каждого участника применяют неструктурированную ковариационную матрицу. При возникновении проблем, связанных с конвергенцией, применяют другие ковариационные структуры.

Представлены 2-стороннее р-значение, расчетное среднеквадратичное среднее значение разницы между равулизумабом и плацебо наряду с 2-сторонним 95% CI разницы, полученной с применением модели.

Конечные точки выживаемости (время до события) анализируют с применением способа Каплана-Мейера и сравнивают с применением логрангового критерия, стратифицированного по региону и кожным проявлениям. Отношение рисков и снижение риска обобщают с применением модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по регионам и кожным проявлениям. Представлены CI (95%) для оценки выживаемости, основанные на дополнительном преобразовании повторным логарифмированием. Для обеих групп лечения создают кривые Каплана-Мейера.

Окончательные первичные гипотезы для первичной конечной точки тестируют при 2-сторонней ошибке 1 типа, составляющей 0,05, со статистическими показателями окончательного теста, скорректированными с учетом запланированной адаптивной переоценки размера выборки для контроля общей ошибки I типа для части В. Тестирование гипотез, связанных с ключевыми вторичными конечными точками, продолжается только в случае отклонения нулевой гипотезы, связанной с первичной конечной точкой.

Безопасность и переносимость равулизумаба оценивают на основании сообщений об АЕ, результатов клинических лабораторных исследований, ЭКГ и показателей жизнедеятельности. Анализы безопасности выполняют в популяции SS.

Анализ и отчетность в отношении АЕ основаны на вызванных лечением нежелательных явлениях (ТЕАЕ), включая серьезные вызванные лечением нежелательные явления (TESAE), и ТЕАЕ, приведшие к прекращению приема лекарственного средства, определяемые как АЕ с началом в момент приема первой дозы исследуемого средства или после него в течение рандомизированного контролируемого периода. TESAE, TESAE и ТЕАЕ, приводящие к прекращению приема лекарственного средства, изложены по классам систем органов (SOC) и предпочтительным терминам в Медицинском словаре для регуляторной деятельности (MedDRA), по степени тяжести и по отношению к исследуемому средству. Для характеристики долгосрочного профиля безопасности определяют частоты событий, скорректированные в отношении "участник-годы".

Лабораторные измерения, а также их изменения по сравнению с исходным уровнем при каждом визите и отклонение от исходного уровня, если применимо, представляют описательно в обобщенном виде. Значимые результаты, связанные с ЭКГ и жизненными показателями, также обобщают с использованием описательных анализов.

Для получения РК-параметров равулизумаба применяют отдельные данные по концентрации в сыворотке крови для всех участников, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства и имеют по меньшей мере 1 образец для РК после введения дозы.

Строят графики зависимости среднего значения концентрации в сыворотке крови от времени. Также могут быть представлены графики профилей зависимости концентрации в сыворотке от времени для отдельных участников.

Описательную статистику рассчитывают для данных о концентрации в сыворотке крови в каждый момент отбора образцов, при необходимости. Оценку популяционной РК

можно рассматривать с использованием данных данного исследования или в комбинации с данными других исследований.

Описательная статистика представлена для всех PD конечных точек равулизумаба в каждый момент времени отбора образцов. PD эффекты равулизумаба, вводимого IV, оценивают с помощью оценки абсолютных значений и изменений, а также процентных изменений относительно исходного уровня концентраций свободного и общего C5 в сыворотке крови с течением времени, при необходимости. Строят коробчатые диаграммы абсолютных значений концентраций свободного и общего C5 в сыворотке крови относительно визита в рамках исследования. Оценки PK/PD взаимосвязей равулизумаба могут быть изучены с использованием данных данного исследования или в комбинации с данными других исследований.

Анализ иммуногенности основан на SS.

Наличие ADA к равулизумабу в сыворотке крови оценивают на протяжении периода исследования. При необходимости может быть осуществлена дополнительная характеристика ответов с образованием антител, включая нейтрализующие антитела и титр подтвержденных положительных образцов. Результаты иммуногенности анализируют путем обобщения количества и процента участников, у которых развились подтвержденные положительные ответы с образованием ADA. При необходимости можно изучить связь ADA с концентрацией равулизумаба, PD-параметрами, эффективностью и TEAE.

Анализ исследовательских биомаркеров описан в отдельном плане анализа.

Что касается части A, то в административных целях может быть проведен промежуточный анализ. Промежуточный анализ проводят по усмотрению, когда в целом примерно 24 (50%) участника достигнут визита в неделю 26 до введения дозы или преждевременно прекратят участие в исследовании. В ходе этого промежуточного анализа оценивают сравнительные первичные и ключевые данные по эффективности, а также безопасности. Изменение дизайна исследования части A не планируется, поэтому для окончательного статистического анализа не требуется корректировка ошибки 1 типа. Промежуточный анализ проводится независимым DMC для сохранения слепого режима.

В ходе промежуточного анализа оценивают первичную конечную точку эффективности, а также данные по безопасности. Если выполняются критерии нецелесообразности, или если соотношение польза/риск не считается благоприятным, дальнейший набор участников может быть прекращен.

Что касается части B, то может быть проведен один промежуточный анализ для повторной оценки размера выборки. Промежуточный анализ для демаскированной повторной оценки выборки проводят по усмотрению, когда примерно 30% участников совершат визит в неделю 50 до введения дозы или преждевременно прекратят участие в исследовании в части B. Размер выборки увеличивают до максимум 174 участника с применением подхода условной мощности. Комбинированный тест взвешенной поэтапной статистики применяют для окончательного статистического анализа для

контроля ошибки 1 типа вследствие запланированного адаптивного увеличения размера выборки. Промежуточный анализ проводится независимым ДМС для сохранения целостности исследования и слепого режима.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<b>SEQ ID NO:1</b> GYIFSNYWIQ
<b>SEQ ID NO:2</b> EILPGSGSTEYTENFKD
<b>SEQ ID NO:3</b> YFFGSSPNWYFDV
<b>SEQ ID NO:4</b> GASENIYGALN
<b>SEQ ID NO:5</b> GATNLAD
<b>SEQ ID NO:6</b> QNVLNTPLT
<b>SEQ ID NO:7</b> QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
<b>SEQ ID NO:8</b> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWHYQQKPK GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK
<b>SEQ ID NO:9</b> ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGK
<b>SEQ ID NO:10</b> QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF

FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT  
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPC CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD  
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST  
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY  
 TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDS  
 DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

**SEQ ID NO:11**

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWHYQKPK GKAPKLLIYG  
 ATNLADGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ  
 GTKVEIKRTV AAPSVEFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 LSSPVTKSFN RGEK

**SEQ ID NO:12**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS

**SEQ ID NO:13**

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR  
 KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP  
 EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC  
 KVSNNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG  
 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN  
 VFSCSVLHEA LSHYHTQKSL SLSLGK

**SEQ ID NO:14**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
 ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
 FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT  
 QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPC CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD  
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST  
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY  
 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD  
 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALSHYHTQK SLSLSLGK

**SEQ ID NO:15**

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV  
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR  
KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP  
EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC  
KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG  
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN  
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

**SEQ ID NO:16**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT  
QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD  
TLYITREPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST  
FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKT KGQPREPQVY  
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD  
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

**SEQ ID NO:17**

GASENIYHALN

**SEQ ID NO:18**

EILPGSGHTEYTENFKD

**SEQ ID NO:19**

GHIFS NYWIQ

**SEQ ID NO:20**

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE  
ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF  
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL  
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT  
QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD  
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST  
YRVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY  
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD  
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLKG

**SEQ ID NO:21**

SYAIS
<b>SEQ ID NO:22</b> GIGPFFGTANYAQKFQG
<b>SEQ ID NO:23</b> DTPYFDY
<b>SEQ ID NO:24</b> SGDSIPNYYVY
<b>SEQ ID NO:25</b> DDSNRPS
<b>SEQ ID NO:26</b> QSFDSLNAEV
<b>SEQ ID NO:27</b> QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGQGT LVTVSS
<b>SEQ ID NO:28</b> DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL
<b>SEQ ID NO:29</b> SSYYVA
<b>SEQ ID NO:30</b> AIYTGSGATYKASWAKG
<b>SEQ ID NO:31</b> DGGYDYPHAMHY
<b>SEQ ID NO:32</b> QASQNIGSSLA
<b>SEQ ID NO:33</b> GASKTHS
<b>SEQ ID NO:34</b> QSTKVGSSYGNH
<b>SEQ ID NO:35</b> QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD

GGYDYPHTAM HYWGQGTLVT VSS

**SEQ ID NO:36**

DVVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG  
 ASKTHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH  
 FGGGTKVEIK

**SEQ ID NO:37**

QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG  
 AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD  
 AGYDYPHTAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC  
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG  
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP  
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE  
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR  
 EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT  
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS  
 P

**SEQ ID NO:38**

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG  
 ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNH  
 FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ  
 WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT  
 HQGLSSPVTK SFNRGEC

**SEQ ID NO:39**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSN  
 YNPSLKSRAVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGT  
 L  
 V  
 TVSS

**SEQ ID NO:40**

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGV  
 P  
 SRFAGRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

**SEQ ID NO:41**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSN  
 Y  
 NPSLKSRAVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGT  
 LV

TV

SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVL  
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQ

FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
S

QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV  
D

KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

**SEQ ID NO:42**

AIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV  
P

SRFAGRGSQTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF  
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL  
SS

TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения пациента-человека с дерматомиозитом (DM), при этом способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

2. Способ по п. 1, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат вариант константной области Fc человека, который

связывается с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) человека, где вариант константной области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 содержит переменную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, представленную под SEQ ID NO:8.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 дополнительно содержит константную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:13.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации ( $K_D$ ), значение которой находится в диапазоне  $K_D$  от 0,1 нМ или больше до 1 нМ или меньше (например, составляет приблизительно 0,5 нМ).

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с  $K_D$ , составляющей 10 нМ или больше (например, приблизительно 22 нМ).

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту с весом менее 30 кг в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

10. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

11. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

12. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период.

13. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом 100 кг или больше в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят пациенту с весом менее 30 кг в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

15. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в

поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

16. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

17. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

18. Способ по любому из пп. 1-8, где антитело к C5 вводят пациенту с весом 100 кг или больше в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 в сыворотке крови, составляющей 200 мкг/мл или больше.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к C5 вводят внутривенно.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней растворимого C5b-9.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней специфических для миозита аутоантител.

24. Способ по п. 23, где аутоантитела представляют собой антитела к ассоциированному с дифференцировкой меланомы белку 5 (антитела к MDA5), антитела к белку 2 ядерного матрикса (антитела к NXP2/MJ) или антитела к синтетазе/Jo 1.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу в направлении нормальных уровней мышечных ферментов.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общего балла улучшения Международной группы по оценке миозита и клиническим исследованиям (IMACS-TIS), по сравнению с исходным уровнем.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к общему баллу улучшения (TIS), составляющему по меньшей мере 20 пунктов или больше, оцененному по шкале IMACS-TIS, по сравнению с исходным уровнем.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к TIS, составляющему по меньшей мере 40 пунктов или больше, оцененному согласно IMACS-TIS, по сравнению с исходным уровнем.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к TIS, составляющему по меньшей мере 60 пунктов или больше, оцененному согласно IMACS-TIS, по сравнению с исходным уровнем.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью индекса площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит (CDASI), по сравнению с исходным уровнем.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, составляющему 7 пунктов или больше, оцененному согласно CDASI, по сравнению с исходным уровнем.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы Европейского опросника качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням (EQ-5D-5L), по сравнению с исходным уровнем.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью Информационной системы оценки сообщаемых пациентами исходов (PROMIS), по сравнению с исходным уровнем.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью краткой формы опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов) (SF 36), по сравнению с исходным уровнем.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью опросника симптомов дерматомиозита (DM-DSQ), по сравнению с исходным уровнем.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью 30-секундного теста вставания со стула (30s CST), по сравнению с исходным уровнем.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к уменьшению выявляемой сыпи у пациента, оцененному с помощью фотографического анализа, по сравнению с исходным уровнем.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы степени тяжести зуда по 5 показателям, по сравнению с исходным уровнем.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью анализа функционирования с использованием ручного динамометра, по сравнению с исходным уровнем.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости, по сравнению с исходным уровнем.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью мануального мышечного тестирования 8

мышц (ММТ8), по сравнению с исходным уровнем.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью инструмента оценки активности заболевания при миозите (MDAAT), по сравнению с исходным уровнем.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки активности врачом, по сравнению с исходным уровнем.

44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки активности пациентом, по сравнению с исходным уровнем.

45. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененного с помощью опросника оценки состояния здоровья (HAQ), по сравнению с исходным уровнем.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к улучшению у пациента, оцененному с помощью общей оценки врачом активности кожного поражения при дерматомиозите (CD-IGA), по сравнению с исходным уровнем.

47. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к уменьшению или прекращению сыпи и/или мышечной слабости у пациента.

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент до лечения характеризуется оценкой ММТ-8 142/150 или меньше и двумя или более из следующего:

а) общая оценка активности пациентом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS;

б) общая оценка активности врачом, составляющая 2,0 см или больше по 10-см VAS;

с) индекс инвалидизации согласно HAQ, составляющий 0,25 или больше;

д) повышение по меньшей мере одного мышечного фермента в 1,3 раза или больше от верхней границы нормы (ULN); и/или

е) общий индекс активности внемышечного заболевания, составляющий 2,0 см или больше по 10-см визуальной аналоговой шкале (VAS).

49. Способ по п. 48, где общий индекс активности внемышечного заболевания основан на оценках активности согласно шкалам конституции, кожных покровов, скелета, желудочно-кишечного тракта, легких и сердца MDAAT.

50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент до лечения характеризуется одним или несколькими из следующего:

а) биопсия мышц или кожи с признаками активного патологического диагноза DM в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

б) электромиография с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

с) магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц с признаками активного миозита в течение последних 6 месяцев до лечения или на момент его начала;

d) по меньшей мере один мышечный фермент на панели IMACS, уровень которого в 2 раза или больше превышает ULN до лечения или на момент его начала; и/или

e) активная кожная сыпь при DM, характеризующаяся воспалительными изменениями (индекс активности согласно CDASI, составляющий 7 или больше), до лечения или на момент его начала.

51. Способ по п. 48 или п. 50, где по меньшей мере один мышечный фермент выбран из группы, состоящей из креатинкиназы (СК), альдолазы, лактатдегидрогеназы (LDH), аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST).

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно включает введение одного или нескольких из следующего:

- a) азатиоприн;
- b) циклоспорин;
- c) глюкокортикоид;
- d) глюкокортикоиды для внутримышечного введения;
- e) гидроксихлорохин;
- f) лефлуномид;
- g) метотрексат;
- h) микофенолата мофетил/микофеноловая кислота и/или
- i) сульфасалазин.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно включает введение одного или нескольких из следующего:

- a) антигистамины;
- b) ибупрофен;
- c) ацетаминофен;
- d) противозудные средства;
- e) стероиды местного действия;
- f) витамин B12;
- g) витамин E,
- h) креатин,
- i) коэнзим Q10 и/или
- j) биотиновые добавки.

54. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент ранее не принимал или не принимает на момент начала лечения или во время его ни одно из следующего:

- a) иммуноглобулин для внутривенного введения (IVIg);
- b) иммуноглобулин для подкожного введения (SCIg);
- c) IV глюкокортикоиды;
- d) инъекция кортикотропина;
- e) циклофосфамид;
- f) ритуксимаб;
- g) инфликсимаб;

- h) адалимумаб;
- i) этанерцепт;
- j) тофацитиниб;
- k) руксолитиниб или
- l) анакинра.

55. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

56. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению нежелательных явлений.

57. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациентом-человеком является взрослый пациент.

58. Набор для лечения DM у пациента-человека, при этом набор содержит:

(a) дозу антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8, и

(b) инструкции по применению антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из предыдущих пунктов.

59. Антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8; где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся:

(a) в нагрузочной дозе 900 мг, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

(c) в нагрузочной дозе 2400 мг, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(e) в нагрузочной дозе 3000 мг, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг через две недели и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

60. Антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены

CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO:8; где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся:

(а) в нагрузочной дозе 900 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2100 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом менее 30 кг;

(b) в нагрузочной дозе 1200 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 2700 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 30 или больше до менее 40 кг;

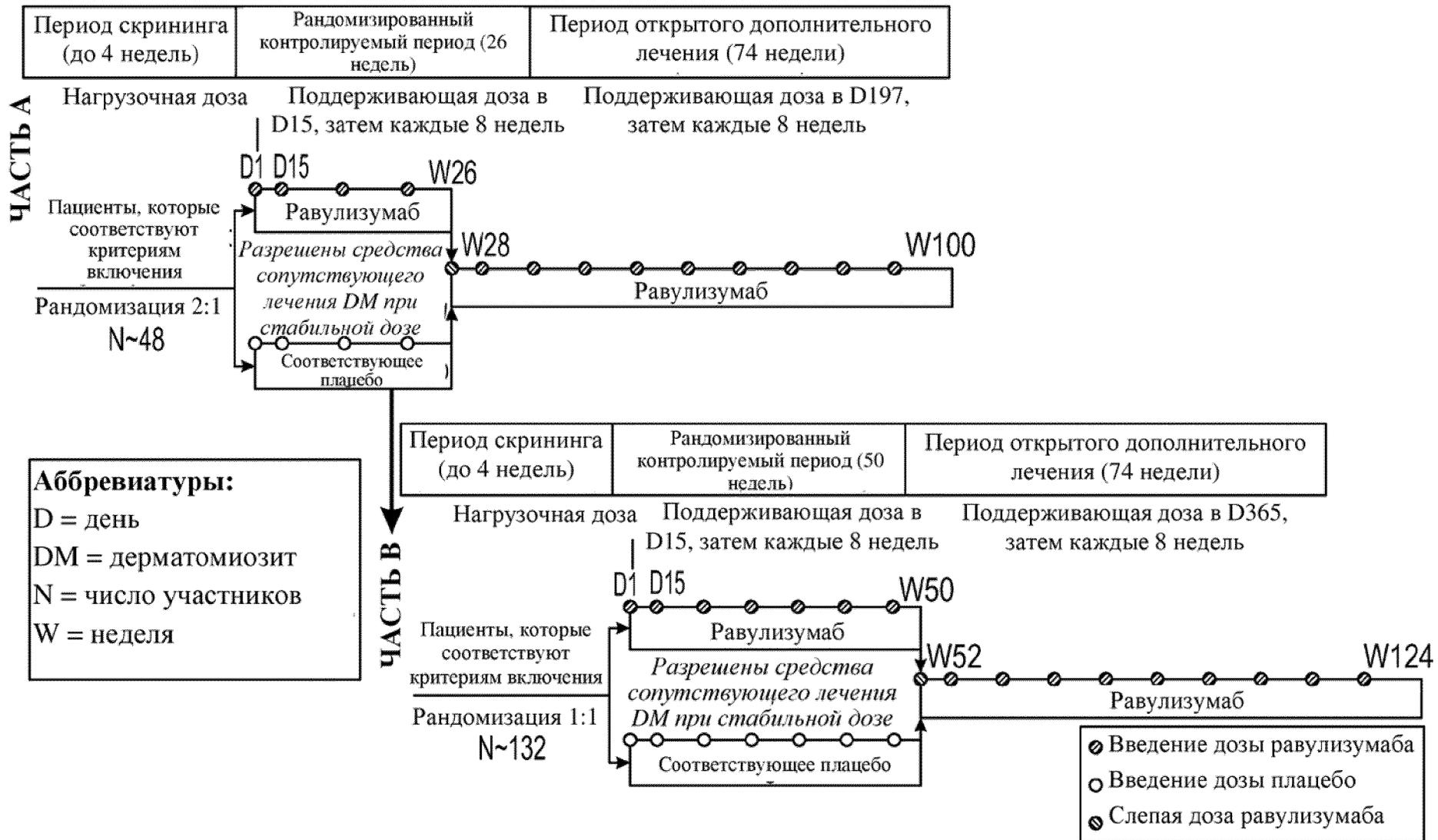
(с) в нагрузочной дозе 2400 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3000 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 40 или больше до менее 60 кг;

(d) в нагрузочной дозе 2700 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3300 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом от 60 или больше до менее 100 кг; или

(е) в нагрузочной дозе 3000 мг в день 1, после чего в поддерживающей дозе 3600 мг в день 15 и затем один раз в восемь недель в последующий период пациенту с весом 100 кг или больше.

61. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело определено как безопасное, переносимое, эффективное и достаточно неиммуногенное после нескольких IV доз у пациентов-людей.

По доверенности



ФИГ. 1

## **ФОРМА 02 IMACS: ОБЩАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ВРАЧОМ**

Номер IMACS субъекта \_\_\_\_\_

Проводил оценку \_\_\_\_\_

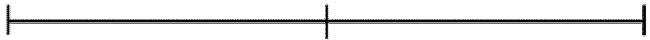
Дата проведения оценки (мм/дд/гг) \_\_\_\_\_

Номер оценки \_\_\_\_\_

### **Общая оценка активности врачом**

Активность заболевания определяется как потенциально обратимый патологический или физиологический процесс, возникающий в результате миозита. Клинические признаки, которые известно или предположительно обусловлены другим болезненным процессом, не следует рассматривать при данной оценке. Общую оценку активности заболевания необходимо проводить на основании всей информации, доступной на момент проведения оценки, включая внешний вид участника, историю болезни, физическое обследование, лабораторные анализы и конечную лекарственную терапию.

Пожалуйста, определите свою общую (совокупную) оценку активности заболевания, нарисовав вертикальную отметку на представленной ниже 10-см линии согласно следующей шкале: левый конец линии = отсутствие признаков активности заболевания, середина линии = умеренная степень активности заболевания, и правый конец линии = крайне активное или тяжелая степень активности заболевания.

Отсутствие признаков активности заболевания  Крайне активное или тяжелая степень активности заболевания

Также оцените активность заболевания по 5-балльной шкале Лайкерта:

0 = отсутствует

1 = легкая активность

2 = умеренная активность

3 = тяжелая активность

4 = крайне тяжелая активность

**ФИГ. 2**

### ФОРМА 03 IMACS: ОБЩАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТОМ/РОДИТЕЛЕМ

Номер IMACS субъекта \_\_\_\_\_

Проводил оценку \_\_\_\_\_

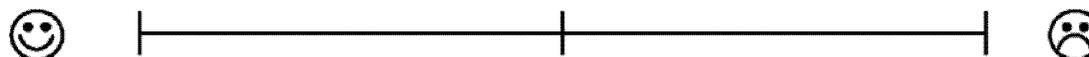
Родство проводившего оценку с субъектом: ОПациент; ОМать; ООтец; ОДругое (указать); \_\_\_\_\_

Дата проведения оценки (мм/дд/гг) \_\_\_\_\_

Номер оценки \_\_\_\_\_

Миозит у Вас является результатом объединенных эффектов многих патологических процессов. Одним из них является активность заболевания, что представляет собой активное воспаление в мышцах, коже, суставах, кишечнике, сердце, легких у Вас/Вашего ребенка или других частях вашего организма, в отношении чего может быть улучшение при лечении с применением лекарственных препаратов.

1. Принимая во внимание все пути, посредством которых миозит оказывает влияние на Вас/Вашего ребенка, пожалуйста, оцените совокупную активность заболевания у Вас/Вашего ребенка, нанеся отметку на представленную ниже линию.



Отсутствие признаков  
активности заболевания

Крайне активное или тяжелая  
степень активности заболевания

ФИГ. 3

### Показатель утомляемости FACIT (версия 4)

Ниже представлен перечень утверждений, которые являются важными, как сказали другие люди с Вашим заболеванием. **Пожалуйста, обведите или отметьте одну цифру в строке, чтобы указать ответ у Вас, который применим в течение последних 7 дней.**

	Вовсе нет	Совсем немного	Несколько	Достаточно сильно	Очень сильно
H17 Я чувствую утомление.....	0	1	2	3	4
H112 Я чувствую слабость по всему телу.....	0	1	2	3	4
An1 Я чувствую апатию (измотанность).....	0	1	2	3	4
An2 Я чувствую усталость.....	0	1	2	3	4
An3 У меня проблемы с <u>начинанием</u> дел, поскольку я чувствую усталость.....	0	1	2	3	4
An4 У меня проблемы с <u>завершением</u> дел, поскольку я чувствую усталость.....	0	1	2	3	4
An5 У меня есть энергия.....	0	1	2	3	4
An7 Я могу осуществлять свою повседневную деятельность.....	0	1	2	3	4
An8 Мне нужно поспать в течение дня.....	0	1	2	3	4
An12 Я слишком устал, чтобы есть.....	0	1	2	3	4
An14 Мне необходима помощь в осуществлении своей повседневной деятельности.....	0	1	2	3	4
An15 Я расстроен тем, что слишком устал, чтобы делать вещи, которые хочу делать.....	0	1	2	3	4
An16 Я вынужден ограничивать свою социальную активность, потому что слишком устал.....	0	1	2	3	4

4/24

ФИГ. 4

**Дерматомиозит - опросник симптомов заболевания**

Пожалуйста, выберите ответ ниже, который лучше всего описывает тяжесть каждого симптома на протяжении последних 24 часов.

Мышечная слабость	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Мышечная скованность	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Мышечная боль	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Жжение в мышцах	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Мышечный спазм	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Боль в суставах	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Кожная сыпь	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Кожный зуд	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Чувствительность кожи к солнечному свету	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Утомляемость	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Замедленность движений	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Трудность при глотании	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
Утолщенная, сухая или потрескавшаяся кожа на пальцах или ладонях; выглядит грубой или грязной	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая

Каким у Вас представлялся дерматомиозит в течение последних 24 часов?

Вовсе не активный	Слегка активный	Умеренно активный	Очень активный	Крайне активный
-------------------	-----------------	-------------------	----------------	-----------------

**ФИГ. 5**

ФИГ. 6А

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части А

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период					UV	Примечания
		1	2	3	4	5		
Визит в рамках исследования	1	2	3	4	5	6/ET		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или DV (как можно быстрее в течение недели) и визит ET через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства следует проводить, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 26. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26		
Информированное согласие	X							
Оценка критериев включения/исключения	X							
Анамнез пациента	X							
DM в анамнезе	X							
Критерии ACR/EULAR	X							
Вес	X	X	X	X	X	X		
Рост	X							
Тестирование HIV-(1 и 2)	X							
Жизненно важные признаки	X	X	X	X	X	X	X	В дни введения дозы жизненно важные признаки оценивают перед введением исследуемого средства и после того, как участник отдохнул в течение по меньшей мере 5 минут.
Физическое обследование	X					X		
Направленное физическое обследование		X	X	X	X		X	Проводят при необходимости на основании статуса здоровья участника и клинической оценки исследователем.

Фиг. 6В

## График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части А

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период					UV	Примечания
		1	2	3	4	5		
Визит в рамках исследования								Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее в течение недели) и визит ET через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства следует проводить, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 26. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26		
CSM для определения IMACS-TIS								Существует 6 показателей основного набора IMACS, которые применяются для определения IMACS-TIS.
Общая оценка активности врачом	X	X	X	X	X	X	X	
Общая оценка активности пациентом	X	X	X	X	X	X	X	
MMT-B	X	X	X	X	X	X	X	
HAQ	X	X	X	X	X	X	X	
Лабораторные тесты мышечных ферментов	X	X	X	X	X	X	X	
MDAAT	X	X	X	X	X	X	X	
Активность и повреждение согласно CDASI	X	X	X	X	X	X	X	
CDA-IGA	X	X	X	X	X	X	X	
EQ-5D-5L	X	X	X	X	X	X	X	
Шкала степени тяжести зуда по 5 показателям	X	X	X	X	X	X	X	
PROMISE-29 v2.1	X	X	X	X	X	X	X	
SF-36	X	X	X	X	X	X	X	
FACIT-утомляемость	X	X	X	X	X	X	X	
DM-DSQ	X	X	X	X	X	X	X	Участники проходят эту оценку один раз в день, начиная с дня 1.
ЭКГ	X						X	

ФИГ. 6С

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части А

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период					UV	Примечания
Визит в рамках исследования	1	2	3	4	5	6/ET	Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее в течение недели) и визит ET через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства следует проводить, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 26. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26		
30s CST		X				X		
Тест на ручном динамометре		X				X		
Фото кожной сыпи		X	X	X	X	X	X	Фото кожной сыпи следует делать у участников, которые имеют показатель активности согласно CDASI, составляющий $\geq 1$ . Впоследствии изображения области сыпи следует получать до полного разрешения сыпи.
Клинические лабораторные тесты	X	X		X	X	X	X	Клинические лабораторные тесты проводят в центральной лаборатории или назначенной лаборатории третьей стороны. Лабораторный тест на коагуляцию подлежит проведению только при скрининге.
Анализ мочи	X	X		X	X	X		
FSH	X							Проводят при скрининге у отдельных участниц для подтверждения постменопаузального статуса.
Тест на беременность (только WOCBP)	X	X	X	X	X	X	X	Местный анализ мочи является стандартным для данного исследования, если только анализ сыворотки крови не требуется местным законодательством или комитетами по этике. Тестирование проводят во время установленных визитов и при необходимости по усмотрению исследователя.

ФИГ. 6D

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части А

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период					UV	Примечания
		1	2	3	4	5		
Визит в рамках исследования								Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее в течение недели) и визит ET через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства следует проводить, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 26. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26		
PK/PD		B/P	T/P	T/P	T/P	T	X	Образцы крови на исходном уровне (B) и минимальной концентрации (T) для PK и PD будут собирать перед введением дозы (в пределах 90 минут до начала инфузии исследуемого средства). Образцы крови максимальной концентрации (P) для образцов PK/PD берут в пределах 60 минут после завершения инфузии исследуемого средства. Образцы крови B и T могут быть взяты посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы P берут из противоположной руки участника, в которую не осуществляли инфузию. В день 183 (неделя 26) образец T считается оценкой рандомизированного контролируемого периода, и образец P считается оценкой периода дополнительного лечения. Образец PK/PD ET или UV собирают в любое время. Все моменты времени сбора регистрируются в eCRF.
ADA		B		T		T	X	Образцы крови на исходном уровне (B) и минимальной концентрации (T) для ADA собирают перед введением дозы (в пределах 90 минут до начала инфузии исследуемого средства). Образец ADA ET или UV собирают в любое время.
Образец крови для биомаркеров	X	X	X	X	X	X	X	Образцы крови для биомаркеров следует собирать перед введением дозы в дни введения дозы. Образцы можно собирать в любое время в дни, в которые не вводят дозу. Образцы крови для специфических для миозита аутоантител собирают в день 1 и день 183

9/24

ФИГ. 6Е

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части А

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период					UV	Примечания
Визит в рамках исследования	1	2	3	4	5	6/ET	Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее в течение недели) и визит ET через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства следует проводить, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 26. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26		
Вакцинация против <i>Neisseria meningitidis</i>	X						S целью снижения риска менингококковой инфекции ( <i>N meningitidis</i> ) все участники должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до начала применения исследуемого средства в соответствии с национальными и местными руководствами. Участники должны получить вакцинацию в течение по меньшей мере 2 недель перед первым применением исследуемого средства. Спонсор рекомендует, что также необходимо следовать национальным и местным руководствам в отношении профилактического применения антибиотиков.	
Выдача карты безопасности участника	X						Инструктирование участников все время носить карту безопасности и приносить ее на запланированные визиты.	
Карта безопасности участника		X	X	X	X		X	Участникам дают карту безопасности участника перед введением первой дозы исследуемого средства. При каждом визите в течение всего исследования персонал исследовательского центра следит за тем, чтобы у участника имелась карта безопасности участника.
Рандомизация		X						

10/24

ФИГ. 6F

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части А

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период					UV	Примечания
Визит в рамках исследования	1	2	3	4	5	6/ЕТ	Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее в течение недели) и визит ЕТ через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства следует проводить, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 26. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26		
Проверка согласно критериям клинического ухудшения		X	X	X	X	X	X	Внеплановый визит следует планировать через 4 недели после проявления у участника признаков ухудшения.
Инфузия равулизумаба или плацебо		X	X	X	X			Исследуемое средство вводят внутривенно посредством инфузии после выполнения всех остальных тестов и процедур, кроме взятия образца крови максимальной (P) концентрации средства для PK/PD.
Сопутствующий лекарственный препарат	Непрерывный мониторинг							
Немедикаментозная терапия	Непрерывный мониторинг							
Нежелательное явление	Непрерывный мониторинг							

Аббревиатуры: 30s CST = 30-секундный тест вставания со стула; ACR/EULAR = Американская коллегия ревматологии/Европейская лига по борьбе с ревматизмом; ADA = антитело к лекарственному средству; CDASI = индекс активности согласно индексу площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит; CSM = показатели основного набора; D = день; DM = дерматомиозит; DM-DSQ = опросник симптомов заболевания при дерматомиозите; ECG = электрокардиограмма; eCRF = электронная индивидуальная регистрационная карта; EQ-5D-5L = Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; ET = досрочное прекращение; FACIT = функциональная оценка терапии хронических заболеваний; FSH = фолликулостимулирующий гормон; HAQ = опросник оценки состояния здоровья; HIV = вирус иммунодефицита человека; CDA-IGA = общая оценка врачом активности кожного поражения при дерматомиозите; IMACS-TIS = Международная группа по оценке миозита и клиническим исследованиям-общий балл улучшения; MDAAT = инструмент оценки активности заболевания при миозите; MMT8 = мануальное мышечное тестирование подгруппы из 8 мышц; PD = фармакодинамический (фармакодинамика); PK = фармакокинетический(фармакокинетика); PROMIS = информационная система оценки сообщаемых пациентами исходов; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов); UV = внеплановый визит; W = неделя; WOCBP = женщина с детородным потенциалом

ФИГ. 7А

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части В

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период								UV	Примечания
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Визит в рамках исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183	D239	D295	D351		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее или в течение недели) и визит ET следует проводить через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 50. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26	W34	W42	W50		
Информированное согласие	X										
Оценка критериев включения/ исключения	X										
Анамнез пациента	X										
DM в анамнезе	X										
Критерии ACR/EULAR	X										
Вес	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Рост	X										
Тестирование HIV-(1 и 2)	X										
Жизненно важные признаки	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	В дни введения дозы жизненно важные признаки оценивают перед введением исследуемого средства и после того, как участник отдохнул в течение по меньшей мере 5 минут.
Физическое обследование	X								X		
Направленное физическое обследование		X	X	X	X	X	X	X		X	Проводят при необходимости на основании статуса здоровья участника и клинической оценки исследователем.

ФИГ. 7В

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части В

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период								UV	Примечания
Визит в рамках исследования	1	2	3	4	5	6	7	8	9/ET		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее или в течение недели) и визит ET следует проводить через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 50. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183	D239	D295	D351		
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26	W34	W42	W50		
CSM для определения IMACS-TIS											
<i>Общая оценка активности врачом</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Существует 6 показателей основного набора IMACS, которые применяются для определения IMACS-TIS.
<i>Общая оценка активности пациентом</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>MMT-8</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>HAQ</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>Лабораторные тесты мышечных ферментов</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>MDAAT</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Активность и повреждение согласно CDASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CDA-IGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
EQ-5D-5L	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Шкала степени тяжести зуда по 5 показателям	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
v2.1 PROMIS-29	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SF-36	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
FACIT-утомляемость	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
DM-DSQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ЭКГ	X								X		

13/24

ФИГ. 7С

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части В

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период								UV	Примечания	
Визит в рамках исследования	1	2	3	4	5	6	7	8	9/ET		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее или в течение недели) и визит ET следует проводить через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 50. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
День исследования	C D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183	D239	D295	D351			
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3			
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26	W34	W42	W50			
30s CST		X							X			
Фото кожной сыпи		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Фото кожной сыпи следует делать у участников, которые имеют показатель активности согласно CDASI, составляющий ≥ 1. Впоследствии изображения области сыпи следует получать до полного разрешения сыпи.
Клинические лабораторные тесты	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	Клинические лабораторные тесты проводят в центральной лаборатории или назначенной лаборатории третьей стороны. Лабораторный тест на коагуляцию подлежит проведению только при скрининге.
Анализ мочи	X	X		X	X	X	X	X	X			
Тест на ручном динамометре		X							X			
FSH	X											Проводят при скрининге у отдельных участниц для подтверждения постменопаузального статуса.
Тест на беременность (только WOCBP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Местный анализ мочи является стандартным для данного исследования, если только анализ сыворотки крови не требуется местным законодательством или комитетами по этике. Тестирование проводят во время установленных визитов и при необходимости по усмотрению исследователя.

ФИГ. 7D

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части В

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период								UV	Примечания
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Визит в рамках исследования	С D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183	D239	D295	D351		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее или в течение недели) и визит ET следует проводить через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 50. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
День исследования			±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3		
Временной интервал (день)											
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26	W34	W42	W50		
PK/PD		B/P	T/P	T/P	T/P	T/P	T/P	T/P	T	X	Образцы крови на исходном уровне (B) и минимальной концентрации (T) для PK и PD собирают перед введением дозы (в пределах 90 минут до начала инфузии исследуемого средства). Образцы крови максимальной концентрации (P) для образцов PK/PD берут в пределах 60 минут после завершения инфузии исследуемого средства. Образцы крови B и T могут быть взяты посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы P берут из противоположной руки участника, в которую не осуществляли инфузию. В день 351 (неделя 50) образец T считается оценкой рандомизированного контролируемого периода, и образец P считается оценкой периода дополнительного лечения. Образец PK/PD ET или UV собирают в любое время. Все моменты времени сбора регистрируются в eCRF.
ADA		B		T		T			T	X	Образцы крови на исходном уровне (B) и минимальной концентрации (T) для ADA собирают перед введением дозы (в пределах 90 минут до начала инфузии исследуемого средства). Образец ADA ET или UV собирают в любое время.

ФИГ. 7Е

График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части В

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период								UV	Примечания	
		1	2	3	4	5	6	7	8			9/ET
Визит в рамках исследования	С D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183	D239	D295	D351		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее или в течение недели) и визит ET следует проводить через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 50. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
День исследования			±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3			
Временной интервал (день)												
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26	W34	W42	W50			
Образец крови для биомаркеров	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Образцы крови для биомаркеров следует собирать перед введением дозы в дни введения дозы. Образцы можно собирать в любое время в дни, в которые не вводят дозу. Образцы крови для специфических для миозита аутоантител собирают в день 1 и день 183
Вакцинация против <i>Neisseria meningitidis</i>	X											С целью снижения риска менингококковой инфекции ( <i>N meningitidis</i> ) все участники должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до начала применения исследуемого средства. Участники должны получить вакцинацию в течение по меньшей мере 2 недель перед первым применением исследуемого средства.
Выдача карты безопасности участника	X											Инструктирование участников все время носить карту безопасности и носить ее во время запланированных визитов.
Карта безопасности участника		X	X	X	X	X	X	X	X		X	Участникам дают карту безопасности участника перед введением первой дозы исследуемого средства. При каждом визите в течение всего исследования персонал исследовательского центра следит за тем, чтобы у участника имелась карта безопасности участника.

**ФИГ. 7F**

**График мероприятий: от скрининга до конца рандомизированного контролируемого периода части В**

Период/фаза	Скрининг	Рандомизированный контролируемый период								UV	Примечания
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Визит в рамках исследования	С D-28 до -1	D1	D15	D71	D127	D183	D239	D295	D351		Визит в рамках исследования (в случае, если проводится в месте запланированного визита) или UV (как можно быстрее или в течение недели) и визит ET следует проводить через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства, если участник прекращает применение исследуемого средства/участие в исследовании до недели 50. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.
Временной интервал (день)			±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3		
Недели	До 4 недель		W2	W10	W18	W26	W34	W42	W50		
Рандомизация		X									
Проверка согласно критериям клинического ухудшения		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Внеплановый визит следует планировать через 4 недели после проявления у участника признаков ухудшения.
Инфузия равулизумаба или плацебо		X	X	X	X	X	X	X			Исследуемое средство вводят внутривенно посредством инфузии после выполнения всех остальных тестов и процедур, кроме взятия образца крови максимальной (P) концентрации средства для PK/PD.
Сопутствующий лекарственный препарат	Непрерывный мониторинг										
Немедикаментозная терапия	Непрерывный мониторинг										
Нежелательное явление	Непрерывный мониторинг										

Аббревиатуры: 30s CST = 30-секундный тест вставания со стула; ACR/EULAR = Американская коллегия ревматологии/Европейская лига по борьбе с ревматизмом; ADA = антитело к лекарственному средству; CDASI = индекс активности согласно индексу площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит; CSM = показатели основного набора; D = день; DM = дерматомиозит; DM-DSQ = опросник симптомов заболевания при дерматомиозите; ECG = электрокардиограмма; eCRF = электронная индивидуальная регистрационная карта; EQ-5D-5L = Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; ET = досрочное прекращение; FACIT = функциональная оценка терапии хронических заболеваний; FSH = фолликулостимулирующий гормон; HAQ = опросник оценки состояния здоровья; HIV = вирус иммунодефицита человека; CDA-IGA = общая оценка врачом активности кожного поражения при дерматомиозите; IMACSTIS = Международная группа по оценке миозита и клиническим исследованиям - общий балл улучшения; MDAAT = инструмент оценки активности заболевания при миозите; MMT-8 = мануальное мышечное тестирование подгруппы из 8 мышц; PD = фармакодинамический (фармакодинамика); PK = фармакокинетический (фармакокинетика); PROMIS = информационная система оценки сообщаемых пациентами исходов; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов); UV = внеплановый визит; W = неделя; WOCBP = женщина с детородным потенциалом

ФИГ. 8А

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для частей А и В

Период		Период открытого дополнительного лечения											UV	Примечания	
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	<p>Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник преждевременно выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.</p>		
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701			
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100			
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS			
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869			
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124			
Временной интервал (день)			±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7			
Вес			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Жизненно важные признаки			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	<p>В дни введения дозы жизненно важные признаки оценивают перед введением исследуемого средства и после того, как участник отдохнул в течение по меньшей мере 5 минут.</p>
Физическое обследование												X			
Направленное физическое обследование			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	<p>Проводят при необходимости на основании статуса здоровья участника и клинической оценки исследователем.</p>	

18/24

ФИГ. 8В

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для частей А и В

Период		Период открытого дополнительного лечения											UV	Примечания	
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник преждевременно выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.		
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701			
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100			
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS			
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869			
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124			
Временной интервал (день)			±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7			
CSM для определения IMACS-TIS															
<i>Общая оценка активности врачом</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	Существует 6 показателей основного набора IMACS, которые применяются для определения IMACS-TIS.
<i>Общая оценка активности пациентом</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
<i>MMT-8</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<i>HAQ</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<i>Лабораторные тесты мышечных ферментов</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<i>MDAAT</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Активность и повреждение согласно CDASI			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CDA-IGA			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
EQ-5D-5L				X		X	X	X	X	X	X	X			
Шкала степени тяжести зуда по 5 показателям				X		X	X	X	X	X	X	X			

ФИГ. 8С

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для частей А и В

Период		Период открытого дополнительного лечения											UV	Примечания
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник преждевременно выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701		
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100		
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS		
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869		
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124		
Временной интервал (день)			±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7		
v2.1 PROMIS-29			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SF-36			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
FACIT-утомляемость			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
DM-DSQ			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ЭКГ												X		
30s CST				X								X		
Тест на ручном динамометре					X				X			X		
Фото кожной сыпи			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Фото кожной сыпи следует делать у участников, которые имеют показатель активности согласно CDASI, составляющий ≥ 1. Впоследствии изображения области сыпи следует получать до полного разрешения сыпи.
Клинические лабораторные тесты			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Клинические лабораторные тесты проводят в центральной лаборатории или назначенной лаборатории третьей стороны.
Анализ мочи			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

20/24

ФИГ. 8D

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для

Период	Период открытого дополнительного лечения												UV	Примечания
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	<p>Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник преждевременно выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.</p>	
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701		
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100		
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS		
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869		
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124		
Временной интервал (день)		±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7		
Тест на беременность (только WOCBP)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	<p>Местный анализ мочи является стандартным для данного исследования, если только анализ сыворотки крови не требуется местным законодательством или комитетами по этике. Тестирование проводят во время установленных визитов и при необходимости по усмотрению исследователя.</p>

ФИГ. 8Е

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для частей А и В

Период		Период открытого дополнительного лечения											UV	Примечания	
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	<p>Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник рано выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.</p>		
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701			
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100			
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS			
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869			
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124			
Временной интервал (день)			±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7			
PK/PD		P	T/P	T/P		T/P			T/P			X		X	<p>Образцы крови минимальной концентрации (Т) для PK и PD собирают перед введением дозы (в пределах 90 минут до начала инфузии исследуемого средства). Образцы крови максимальной концентрации (Р) для PK/PD берут в пределах 60 минут после завершения инфузии исследуемого средства. Образцы Т могут быть взяты посредством венозного доступа, созданного для инфузии дозы, перед введением дозы. Образцы Р берут из противоположной руки участника, в которую не осуществляли инфузию. Образец в день 701/ET/EOS (часть А), день 869/ET/EOS (часть В) или UV для PK/PD собирают в любое время. Все моменты времени сбора регистрируются в eCRF.</p>

ФИГ. 8F

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для частей А и В

Период	Период открытого дополнительного лечения												UV	Примечания
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	<p>Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник преждевременно выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.</p>	
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701		
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100		
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS		
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869		
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124		
Временной интервал (день)		±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7		
ADA			T		T			T				X	X	<p>Образцы крови минимальной концентрации (T) для ADA будут собирать перед введением дозы (в пределах 90 минут до начала инфузии исследуемого средства). Образец в день 701/ET (часть А), день 869/ET (часть В) или UV для ADA собирают в любое время.</p>
Образец крови для биомаркеров	X	X	X		X			X				X	X	<p>Образцы крови для биомаркеров следует собирать перед введением дозы в дни введения дозы. Образцы можно собирать в любое время в дни, в которые не вводят дозу. Образцы крови для специфических для миозита аутоантител собирают в день 701 (часть А, зависящая от первых 2 тестов) и день 351 и день 869 (часть В, зависящая от первых 2 тестов)</p>
Карта безопасности участника	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	<p>При каждом визите в течение всего исследования персонал следит за тем, чтобы у участника имелась карта безопасности участника.</p>
Проверка согласно критериям клинического ухудшения		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	<p>Внеплановый визит следует планировать через 4 недели после проявления у участника признаков ухудшения.</p>

ФИГ. 8G

График мероприятий: период открытого дополнительного лечения для частей А и В

Период		Период открытого дополнительного лечения											UV	Примечания
Часть А	Визит	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16/ET/ EOS	Период OLE начинается во время начала введения дозы в день 183 (неделя 26, часть А) или день 351 (неделя 50, часть В). Если участник преждевременно выбывает из исследования во время периода OLE, визит ET следует провести через 8 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства. Кроме того, телефонный звонок с целью последующего наблюдения проводят через 20 недель после введения участнику последней дозы исследуемого средства.	
	Дни	D183	D197	D253	D309	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701		
	Недели	W26	W28	W36	W44	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100		
Часть В	Визит	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19/ET/ EOS		
	Дни	D351	D365	D421	D477	D533	D589	D645	D701	D757	D813	D869		
	Недели	W50	W52	W60	W68	W76	W84	W92	W100	W108	W116	W124		
Временной интервал (день)			±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7		
Инфузия равулизумаба		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Равулизумаб вводят внутривенно посредством инфузии после выполнения всех тестов и процедур перед введением дозы
Основные показатели жизнедеятельности		Непрерывный мониторинг												
Немедикаментозная терапия		Непрерывный мониторинг												
Нежелательное явление		Непрерывный мониторинг												

Аббревиатуры: 30s CST = 30-секундный тест вставания со стула; ADA = антитело к лекарственному средству; AE = нежелательное явление; CDASI = индекс активности согласно индексу площади и тяжести заболевания, представляющего собой кожный дерматомиозит; CSM = показатели основного набора; D = день; DM-DSQ = опросник симптомов заболевания при дерматомиозите; ECG = электрокардиограмма; eCRF = электронная индивидуальная регистрационная карта; EOS = конец исследования; EQ-5D-5L = Европейский опросник качества жизни с 5 параметрами по 5 уровням; ET = досрочное прекращение; FACIT = функциональная оценка терапии хронических заболеваний; HAQ = опросник оценки состояния здоровья; CDA-IGA = общая оценка врачом активности кожного поражения при дерматомиозите; IMACS-TIS = Международная группа по оценке миозита и клиническим исследованиям-общий балл улучшения; MDAAT = инструмент оценки активности заболевания при миозите; MMT-8 = мануальное мышечное тестирование подгруппы из 8 мышц; OLE = открытое дополнительное лечение; PD = фармакодинамический (фармакодинамика); PK = фармакокинетический (фармакокинетика); PROMIS = информационная система оценки сообщаемых пациентами исходов; SF-36 = краткая форма опросника состояния здоровья (версия из 36 вопросов); UV = внеплановый визит; W = неделя(недели); WOCBP = женщина с детородным потенциалом